

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

DISSERTATION

**MRT- versus CT- basierte Lysetherapie beim akuten  
ischämischen Schlaganfall**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Morrin Gerischer

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

# Inhalt

Zusammenfassung	5
English Abstract	6
1. Einleitung	8
1.1. Schlaganfall: Definition, klinische Symptomatik und Differentialdiagnose	8
1.2. Schlaganfall: Epidemiologie in Deutschland	10
1.3. Ätiologische Zuordnung ischämischer Schlaganfälle	10
1.4. Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls	11
1.4.1. Rekanalisierende Therapie mit rt-PA: die großen Thrombolyse-Studien	12
1.4.2. Voraussetzungen für eine systemische Lysetherapie	14
1.4.3. Mögliche Komplikationen der systemischen Thrombolyse	16
1.5. Die Funktion der Bildgebung bei der Indikationsstellung zur systemischen Lysetherapie	16
1.5.1. Computertomographie	17
1.5.2. Magnetresonanztomographie	19
1.6. Zielsetzung der Arbeit	23
2. Methodik	25
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	25
2.2. Endpunkte	29
2.3. Statistische Analyse	30
2.4. Ethikvotum	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Deskriptive Statistik	32
3.2. Endpunkte	35
3.3. Symptomatische intrakranielle Blutungen (SICH)	35
3.4. Mortalität nach 7 Tagen	37
3.4.1. Multivariate Analysen für Mortalität nach 7 Tagen	39
3.5. Endpunkte nach 3 Monaten	40
3.5.1. Univariate Analysen für Mortalität nach 3 Monaten	41
3.5.2. Multivariate Analysen für Mortalität nach 3 Monaten	42
3.5.3. Univariate Analysen für Unabhängigkeit nach 3 Monaten	44
3.5.4. Multivariate Analysen für Unabhängigkeit nach 3 Monaten	45
3.6. Zusatzanalysen für Endpunkte nach 3 Monaten	47
3.6.1. Zusatzanalyse für Geschlecht	47
3.6.2. Zusatzanalyse für Hypercholesterinämie	48
3.6.3. Zusatzanalyse für Vorhofflimmern	50
3.6.4. Zusatzanalyse für Nikotinabusus	51
4. Diskussion	54
4.1. Mortalität an Tag 7, SICH und Hirnödem	54
4.1.1. SICH, Hirnödem und Frühmortalität in anderen Studien	55
4.2. Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten	56
4.2.1. Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten in anderen Studien	57

4.3. Zusatzanalysen für Geschlecht und Vorhofflimmern	58
4.4. Zusatzanalysen für Hypercholesterinämie und Nikotinabusus	59
4.5. Kardiale Vorerkrankungen und Outcome nach 3 Monaten	60
4.6. Limitationen	61
5. Schlussfolgerungen	63
6. Literaturverzeichnis	64
Anhang	
7. Eidesstattliche Versicherung	73
8. Eigener Arbeitsaufwand	74
9. Lebenslauf	75
10. Publikationsliste	77
11. Danksagung	78

## Abkürzungen

ACS	-	Akutes Koronarsyndrom
ADC	-	Apparenter Diffusionskoeffizient (engl. <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> )
CASES	-	<i>Canadian Alteplase for stroke effectiveness study</i>
CBF	-	Charité Campus Benjamin Franklin
CRP	-	C-reaktives Protein
CT	-	Computertomographie
DWI	-	Diffusions-gewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>Diffusion weighted Imaging</i> )
ECASS	-	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i> (I bis III)
EMA	-	<i>European Medicines Agency</i>
FLAIR	-	<i>fluid attenuated inversion recovery</i> -Sequenz
ICB	-	Intrazerebrale Blutung
IQR	-	<i>Interquartile Range</i>
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
LDL	-	<i>low density lipoproteine</i>
LR	-	<i>Likelihood Ratio</i>
MRA	-	Magnetresonanz-Angiographie
mRS	-	<i>modified Rankin Score</i>
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MWU-Test	-	Mann-Whitney-U-Test
NIHSS	-	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NINDS	-	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NNT	-	<i>Number needed to treat</i>
OTT	-	<i>Onset to treatment time</i> (Zeitfenster Symptombeginn bis Therapie)
PASW	-	Predictive Analytics Software
paVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PWI	-	Perfusions-gewichtete MRT-Sequenz (engl. <i>Perfusion weighted Imaging</i> )
ROC-Kurve	-	<i>receiver-operating characteristic</i> - Kurve
rt-PA	-	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator (engl. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i> )
SICH	-	Symptomatische intrakranielle Blutung (engl. <i>symptomatic intracranial hemorrhage</i> )
SITS-ISTR	-	<i>Safe Implementation of Treatments in Stroke and International Stroke Thrombolysis Registry</i>
SITS-MOST	-	<i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study</i>
TIA	-	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	-	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TOE	-	Transoesophageale Echokardiographie
TOF-MRA	-	<i>time-of-flight-MR-Angiographie</i>
t-PA	-	Gewebsplasminogen-Aktivator (engl. <i>tissue plasminogen activator</i> )
VHF	-	Vorhofflimmern

## Zusammenfassung

Die intravenöse Lysetherapie mit rt-PA ist die einzige zugelassene kausale Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall. Vor Indikationsstellung ist eine zerebrale Bildgebung zwingend erforderlich: meistens erfolgt der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung als Ursache der Symptomatik mittels Computertomographie (CT). Die MRT hingegen erlaubt nicht nur den Blutungsausschluss, sondern auch die Darstellung der Lokalisation und Größe des ischämischen Hirnareals innerhalb des therapeutischen Zeitfensters von 4,5 Stunden. Ob diese zusätzlichen Informationen, die die MRT liefert, einen Einfluss auf die Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie haben, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Für diese Arbeit wurden die Daten aus einem prospektiv geführten, monozentrischen Kohortenregister verwendet, in welches alle Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall aufgenommen wurden, die am Campus Benjamin Franklin innerhalb von 4,5 Stunden eine Lysetherapie erhalten hatten. Alle Patienten erhielten entweder eine CT- oder eine MRT-Untersuchung vor Beginn der Lysetherapie. Als Parameter für die Sicherheit der Therapie wurde die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (SICH), die Rate an Hirnödemen und die Mortalität an Tag 7 analysiert. Endpunkte nach 3 Monaten waren die Mortalität und die Unabhängigkeit der Patienten, definiert als modified Rankin Score (mRS) von 0 bis 2 Punkten.

Insgesamt wurden 345 Patienten in die Analysen eingeschlossen. Von diesen erhielten 141 eine MRT- und 204 eine CT- Untersuchung vor Lysetherapie. Hinsichtlich der erhobenen Basisdaten (Alter, Schweregrad des Schlaganfalls, Glukosespiegel, Blutdruck etc.) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bildgebungsgruppen. In der CT-Gruppe zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Rate an kardialen Vorerkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz). In der MRT-Gruppe beobachteten wir eine signifikant geringere Mortalität an Tag 7 (1% versus 10%,  $p=0.001$ ), eine signifikant geringere Rate an SICH (1% versus 6%,  $p=0.010$ ) und einen nicht signifikanten Unterschied bezüglich der Entwicklung eines Hirnödems (2% versus 6%, n.s.). In den multivariaten Analysen war die Mortalität an Tag 7 unabhängig mit der MRT-basierten

Lysetherapie assoziiert. Diese Assoziation blieb auch dann erhalten, wenn die kardialen Vorerkrankungen in die Analysen mit einbezogen wurden. Für die Mortalität nach 3 Monaten zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten der MRT-Gruppe (16% versus 23%, n.s.). In den multivariaten Analysen war die Mortalität nach 3 Monaten unabhängig mit Alter, Schlaganfallschweregrad, Hirnödem, SICH, Pneumonie und KHK assoziiert. Weder für Mortalität noch für Unabhängigkeit nach 3 Monaten war die initiale Bildgebungsmethode ein unabhängiger Prädiktor.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Anwendung der MRT zur Indikationsstellung für eine Lysetherapie mit einer signifikant niedrigeren Frühmortalität assoziiert ist. Diese Reduktion der Frühmortalität ist zum einen in einer Reduktion der Rate an SICH begründet und zum anderen durch eine Reduktion von Lysetherapien bei Patienten, die aufgrund ihres großen Schlaganfalles ein Hirnödem entwickeln. Insgesamt jedoch erscheint der Einfluss der Bildgebungsmethode auf die frühe Phase nach der Lysetherapie beschränkt zu sein: im Outcome nach 3 Monaten zeigte sich in den hier vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MRT- und der CT-Kohorte.

Desweiteren lässt sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen schlussfolgern, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine CT-Untersuchung erhalten und somit in Kohortenstudien die MRT-Gruppe kardial gesünder ist.

## **English Abstract**

In acute ischemic stroke brain imaging is mandatory in the decision whether to perform intravenous thrombolysis with rt-PA. The most widespread used imaging modality to exclude intracranial hemorrhage is plain computed tomography (CT). However there is an ongoing debate whether the information provided by magnetic resonance imaging (MRI) could improve the selection of patients for thrombolysis. We investigated whether the choice of imaging modality (MRI vs. CT) affects therapy safety and the patients' outcome.

Analyses are based on data from a prospective, single-center observational study that included all patients with acute ischemic stroke who received intravenous

thrombolysis within 4.5 hours. Stroke severity was assessed by National Institutes of Health Stroke Scale. Safety was assessed by rates of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH), brain edema with mass effect and 7-day-mortality. Outcome was assessed at 3 months as mortality and proportion of independent patients (modified Rankin Score (mRS) between 0 and 2).

We analyzed 345 patients of whom 141 received multimodal MRI and 204 received plain CT prior to treatment. Groups did not differ significantly in terms of age, neurological deficit, rate of elevated glucose level or rate of very high blood pressure. However patients with CT-based thrombolysis had significantly higher rates of cardiac comorbidities (coronary artery disease, heart failure). In the MRI-group, we observed a lower rate of 7-day-mortality (1% versus 10%;  $p=0.001$ ), a lower rate of SICH (1% versus 6%;  $p=0.010$ ) and a non-significant lower rate of brain edema with mass effect (2% versus 6%; n.s.). In multivariable analysis, 7-day-mortality was independently associated with MRI-based thrombolysis, even if cardiac comorbidities were taken into account.

For mortality at 3 months there was a non-significant difference in favor of the MRI group (16% versus 23%; n.s.). In multivariable analyses, mortality at 3 months was independently associated with older age, higher stroke severity, brain edema with mass effect, SICH and pneumonia and coronary artery disease. Neither mortality nor independent outcome was influenced by initial imaging modality.

Thrombolysis based on multimodal MRI is associated with reduced rates of SICH and early death. Our results suggest that these complications affect survival principally in the acute phase after thrombolysis. However non-neurological and especially cardiac comorbidities also influence survival after stroke and are underrepresented in stroke patients undergoing MRI. Selection bias has to be considered.

## 1. Einleitung

Der akute ischämische Schlaganfall ist nach kardiovaskulären Erkrankungen die weltweit zweithäufigste Todesursache [1,2] und stellt eine der Hauptursachen dauerhafter körperlicher Behinderung im Erwachsenenalter dar [3].

Die Folgen eines eingetretenen Schlaganfallereignisses sind sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft enorm. Zwischen einem Fünftel bis einem Viertel der Patienten entwickeln kognitive Funktionseinschränkungen und circa ein Drittel leidet an Sprach- oder Sprechfunktionsstörungen [4].

Aufgrund des zu erwartenden demographischen Wandels insbesondere in den westlichen Industrienationen wird die gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes Schlaganfall in den nächsten Jahren deutlich zunehmen. In Europa wird nach Schätzungen der WHO die Schlaganfall-Inzidenz von 1.1 Millionen im Jahr 2000 auf 1.5 Millionen Ereignisse pro Jahr im Jahr 2025 ansteigen [5]. Die Ausgaben für Akutbehandlung und Rehabilitation stellen schon heute einen erheblichen Anteil der Kosten im Gesundheitswesen dar [6]. Hinzu kommen die sogenannten indirekten Kosten, die durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen bedingt werden.

In den USA erleidet im Durchschnitt alle 40 Sekunden ein Erwachsener einen Schlaganfall und alle drei bis vier Minuten stirbt ein Patient an dessen Folgen. Die durch Schlaganfall verursachten direkten und indirekten Kosten werden in den USA auf 66 Milliarden US Dollar pro Jahr geschätzt [3].

Diese Zahlen belegen die hohe gesundheitsökonomische Bedeutung des Krankheitsbildes und unterstreichen die Notwendigkeit wissenschaftlicher Forschung in diesem Bereich [7].

### 1.1. Schlaganfall: Definition, klinische Symptomatik und Differentialdiagnose

Der Begriff des Schlaganfalls bezeichnet als Oberbegriff zwei grundsätzlich verschiedene pathologische Akutereignisse: primär muss zwischen der zerebralen Ischämie und der vaskulären Hirnblutung unterschieden werden. Beiden gemeinsam ist die klinische Präsentation als plötzlich auftretendes fokales-neurologisches Defizit [8].



Mit einem Anteil von circa 80 Prozent an allen Schlaganfällen stellt der ischämische Schlaganfall die häufigste Form dar [9]. Als ischämischer Schlaganfall wird ein akut oder subakut aufgetretenes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung im zerebralen Stromgebiet bezeichnet [10]. Zu Grunde liegt ein kompletter oder partieller Verschluss eines oder mehrerer zerebraler Gefäße, der bei nicht ausreichend vorhandener Kollateralversorgung zu einer Minderversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff führt. Das betroffene Gewebe erleidet zunächst einen Funktionsverlust und stirbt schließlich ab.

Die klinische Erscheinungsform kann sehr unterschiedlich sein je nachdem, welche Hirnareale von der Durchblutungsstörung betroffen sind. Häufige klinische Präsentationen sind Lähmungen, Sprach- oder Sprechstörungen und Störungen der Sensibilität.

Nach der Dauer des Fortbestehens der Symptome wird zwischen einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und dem kompletten bzw. vollendeten Schlaganfall unterschieden. In der Vergangenheit wurde eine durch eine zerebrale Ischämie hervorgerufene fokale neurologische Symptomatik dann als TIA eingeordnet, wenn die Symptome weniger als 24 Stunden anhielten. Neuere Erkenntnisse zeigen jedoch, dass in diesen Fällen häufig bereits ischämische Läsionen in der Bildgebung nachweisbar sind. Deswegen ordnet die aktuellste Definition ein Ereignis nur dann als TIA ein, sofern sich die neurologischen Symptome innerhalb einer Stunde vollständig zurückbilden und keine morphologischen Befunde in der Bildgebung nachweisbar sind [11].

Zunehmend wird eine TIA auch als ernstzunehmendes Ereignis wahrgenommen, da das Risiko, einen manifesten Schlaganfall zu erleiden, in den ersten Tagen nach einer TIA sehr hoch ist [12]. Insgesamt erfordert eine TIA eine im Vergleich zum Schlaganfall identische Diagnostik und Rezidivprophylaxe.

Die wichtigste Differenzialdiagnose des ischämischen Schlaganfalls ist die intrakranielle Blutung. Ohne eine kraniale Bildgebung ist eine sichere Unterscheidung zwischen einer Ischämie und einer Blutung als Ursache der klinischen Symptomatik nicht möglich.

Weitere Differenzialdiagnosen, die in Betracht gezogen werden müssen und als sogenannte *stroke mimics* bezeichnet werden, sind neben anderen ein zerebraler

Krampfanfall, eine Hypoglykämie, eine Migräneattacke mit Aurasymptomatik, entzündliche oder raumfordernde Prozesse im Gehirn [8,13]. Hierbei können erste Hinweise mittels der Anamnese (schleichender Beginn der Symptome oder Kopfschmerzen als Begleitsymptomatik), der klinisch-neurologischen Untersuchung und zum Beispiel der Bestimmung des Blutglukosewertes in der Rettungsstelle eine solche andere Ätiologie der Symptomatik wahrscheinlich machen.

## **1.2. Schlaganfall: Epidemiologie in Deutschland**

Epidemiologisch gesehen gehören zerebrovaskuläre Erkrankungen, zu denen der ischämische Schlaganfall zählt, zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und belegen in der deutschen Todesursachenstatistik mit einem Anteil von 7.5% den dritten Platz [14].

Die Inzidenz flüchtiger zerebraler Ischämien liegt in Deutschland bei circa 50/100.000 Einwohner pro Jahr, für ischämische Schlaganfälle beträgt sie 160-240/100.000 Einwohner [15]. Da die Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt, ist etwa die Hälfte der Schlaganfallpatienten über 70 Jahre alt.

Die Prävalenz von zerebrovaskulären Erkrankungen in Deutschland wird auf 700-800/100.000 Einwohner geschätzt. Obwohl die Mortalitätsrate sinkt, liegt sie auch heute noch bei durchschnittlich 25 % innerhalb eines Jahres nach dem Ereignis [15].

## **1.3. Ätiologische Zuordnung ischämischer Schlaganfälle**

Die ätiologische Zuordnung beim ischämischen Schlaganfall erfolgt nach der sogenannten TOAST-Klassifikation in fünf Kategorien (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*, genannt TOAST). Diese unterscheidet sogenannte makroangiopathische, kardioembolische und mikroangiopathische Ursachen von anderen selteneren Schlaganfallursachen wie zum Beispiel einer Gefäßdissektion oder einer Vaskulitis. Als fünfte Kategorie gelten nach der TOAST-Klassifikation ischämische Schlaganfälle als ätiologisch unklar oder uneindeutig, falls mehrere Ätiologien möglich sind oder keine Ursache gefunden werden kann [16].

Die Zuordnung als makroangiopathischer oder arterio-arterieller Infarkt kann erfolgen, falls mittels Angiographie oder farbkodierter Duplex-Sonographie eine mehr als 50 % Stenose oder ein Verschluss einer hirnversorgenden Arterie, passend zur

Infarktlokalisierung, diagnostiziert wurde. Hierbei sollten weitere Untersuchungen keine Hinweise auf eine kardiale Emboliequelle ergeben.

Von einer kardialen Emboliequelle ist auszugehen, falls mindestens eine mögliche Ursache für eine kardiale Embolusbildung im Rahmen der Zusatzdiagnostik nach Schlaganfall gefunden wurde. Hierzu zählen unter anderem Herzwandaneurysmata, längere bestehende Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, eine Endokarditis, künstliche Herzklappen und durch Sonographie nachgewiesene Thromben in den Herzkammern.

Von einem mikroangiopathischen Geschehen als ätiologisch ursächlich ist auszugehen, falls keine kortikale Dysfunktion (Aphasie, Neglekt) vorliegt und bildgebend subkortikale oder im Hirnstamm gelegene typische Infarkte mit einem maximalen Durchmesser von 1,5 cm nachgewiesen werden. Andere Infarktursachen sollten mittels Zusatzdiagnostik ausgeschlossen werden.

Die TOAST-Klassifikation findet breite Anwendung in der klinischen Routine der Schlaganfallversorgung. Vor allem jedoch aufgrund der großen Anzahl - circa eines Drittels [17] - von ischämischen Schlaganfällen, die nach den TOAST-Kriterien als ätiologisch unklar eingeordnet werden, ist ihre Relevanz insbesondere für therapeutische Konsequenzen nicht unumstritten [18].

#### **1.4. Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls**

Bis vor einigen Jahren beschränkten sich die therapeutischen Bemühungen nach ischämischem Schlaganfall auf eine symptomatische Therapie, die im Wesentlichen darauf fokussiert war, mögliche Komplikationen (z.B. Infektionen) frühzeitig zu erkennen und zu therapieren und auf den möglichst frühen Beginn von Rehabilitationsmaßnahmen abzielte.

Eine kausale Therapie des zu Grunde liegenden Gefäßverschlusses ist erst seit der Einführung der intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem Gewebstreptase-Aktivator (rt-PA) (engl. recombinant tissue-plasminogen activator) möglich. Bei rt-PA handelt es sich um die gentechnisch hergestellte Variante eines körpereigenen Enzyms: des Gewebstreptase-Aktivators t-PA (engl. *tissue-plasminogen activator*). Die Wirkung sowohl des körpereigenen Enzyms t-PA als auch des

Medikaments rt-PA besteht in der direkten Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin und damit dem ersten Schritt der endogenen Fibrinolyse. Der Wirkstoff rt-PA wird als Fibrinolytikum nicht nur beim ischämischen Schlaganfall, sondern ebenfalls beim akuten Herzinfarkt sowie bei einer Lungenarterienembolie eingesetzt [19].

#### **1.4.1. Rekanalisierende Therapie mit rt-PA: die großen Thrombolyse-Studien**

Erstmals konnte 1995 das *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) in den USA die Überlegenheit einer Thrombolyse mit rt-PA (Alteplase) innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn gegenüber Plazebo belegen [20]. In Europa von der *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) Gruppe im gleichen Zeitraum durchgeführte randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudien zur Thrombolyse innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn konnten keinen Vorteil von rt-PA (Alteplase) gegenüber Plazebo belegen [21, 22].

Spätere Analysen der NINDS-Daten zeigten, dass der therapeutische Effekt von Alteplase umso höher war, desto früher die thrombolytische Therapie begonnen wurde [23].

2002 wurde auf der Grundlage der NINDS-Daten, sechs Jahre nach der Zulassung in den USA, Alteplase auch in Europa zur Lysetherapie beim ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden nach Symptombeginn zugelassen.

Die Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) erfolgte jedoch unter der Bedingung, dass die Anwendung von einer Beobachtungsstudie zur Therapiesicherheit begleitet werden würde. In der Folge wurde die *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST) durchgeführt, die die Sicherheit und Wirksamkeit der Lysetherapie mit Alteplase auch in der klinischen Routine nachweisen konnte [24].

In späteren Analysen der Daten aus NINDS, ECASS, ECASS II und der ATLANTIS-Studie konnte gezeigt werden, dass die Lysetherapie mit Alteplase innerhalb von anderthalb Stunden nach Symptombeginn den größten Effekt für ein gutes klinisches Outcome hatte. Es zeigte sich in diesen gepoolten Analysen des Weiteren ein möglicher Vorteil von Alteplase gegenüber Plazebo im Zeitfenster von drei bis viereinhalb Stunden (Tabelle 1) [25].

**Tabelle 1.** Odds Ratio für ein gutes Outcome (sog. *favorable outcome*; definiert als mRS 0-1, Barthel 95-100 und NIHSS 0-1 Punkte) nach 3 Monaten nach Lysetherapie mit rt-PA versus Plazebo, gepoolte Daten der ATLANTIS, ECASS, NINDS Studien. Nach: The ATLANTIS, ECASS, NINDS Investigators 2004 [25].

OTT=onset to treatment time (min)	Adjusted Odds Ratio	CI 95%	Treatment (N)
0-90	2.81	1.75-4.50	rt-PA (161) Placebo (150)
91-180	1.55	1.12-2.15	rt-PA (302) Placebo (315)
181-270	1.40	1.05-1.85	rt-PA (390) Placebo (411)
271-360	1.15	0.90-1.47	rt-PA (538) Placebo (508)

Um diese These zu überprüfen, wurde die ECASS III- Studie durchgeführt, in der die Lysetherapie mit rt-PA gegenüber Plazebo im Zeitfenster von drei bis viereinhalb Stunden verglichen wurde. Erstmals konnte in dieser Studie die Überlegenheit von Alteplase gegenüber Plazebo für ein Zeitfenster außerhalb von drei Stunden gezeigt werden: Patienten aus der Verum-Gruppe hatten mit einem Odds Ratio von 1.34 (95%CI 1.02-1.76) eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ( $p=0.04$ ) für ein gutes neurologisches Outcome als nach Plazebo. Zwar lag die Inzidenz für symptomatische Blutungen in der Verumgruppe signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe, jedoch unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Mortalität ( $p=0.68$ ) [26]. Zusätzlich zeigen die neueren Analysen der *Safe Implementation of Treatments in Stroke and International Stroke Thrombolysis Registry* (SITS-ISTR), dass auch in der klinischen Routine die Lyse in einem erweiterten Zeitfenster bis viereinhalb Stunden nach Symptombeginn sicher durchgeführt werden kann [27].

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse gilt aktuell die Empfehlung, rt-PA zur systemischen Thrombolyse in einer Dosierung von 0.9 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Maximaldosis von 90 mg, 10% als Bolus, gefolgt von einer 60-minütigen Infusion) bis zu viereinhalb Stunden nach Symptombeginn beim ischämischen Schlaganfall anzuwenden [28]. Die offizielle Zulassung von rt-PA für die Lysetherapie bis 4,5h nach Symptombeginn erfolgte im November 2011.

Hervorzuheben ist, dass der Erfolg der thrombolytischen Therapie stark zeitabhängig bleibt. Schätzungsweise gehen jede Minute, in der ein ischämischer Schlaganfall

nicht behandelt wird, 2 Millionen Neuronen unwiederbringlich verloren [29]. Die sogenannte *Number needed to treat* (NNT), um einen Patienten mehr in ein günstiges Behandlungsergebnis (entsprechend einem modified Rankin Score von Null oder Eins) zu überführen, liegt bei Therapie innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn zwischen 4 und 5. Die NNT steigt bei Therapiebeginn im Zeitfenster zwischen 90 und 180 Minuten auf circa 9 an und liegt bei Therapie zwischen 180 und 270 Minuten bei 14 [26,30].

#### **1.4.2. Voraussetzungen für eine systemische Lysetherapie**

Bei Eintreffen eines Patienten in der Rettungsstelle mit Verdacht auf ischämischen Schlaganfall sollten folgende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden: Vorrang haben, wie in jeder anderen Notfallsituation auch, allgemeine notfallmedizinische Maßnahmen wie das Legen eines peripheren Zugangs, falls nötig die Stabilisierung der Vitalparameter und eine Blutentnahme. Als Routineparameter bei Verdacht auf ischämischen Schlaganfall sollten dabei vor allem die Gerinnungswerte erfasst werden, die Thrombozytenanzahl mittels Blutbild und der Blutglukosewert. Desweiteren ist die Bestimmung der Elektrolyte sowie des Kreatinins sinnvoll [8].

Es gilt das Prinzip „*time is brain*“, aufgrund dessen die Erhebung der Anamnese möglichst parallel dazu erfolgen sollte [31]. In der Anamnese sollte unter anderem erfragt werden, seit wann die Symptome bestehen, wie der Beginn war (schleichend oder plötzlich), welche vorherigen Medikamente eingenommen wurden und ob es vorangegangene Traumata oder Stürze gab. Die klinisch-neurologische Untersuchung sollte die Symptomatik präzise erfassen und durch die Erhebung der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ergänzt werden. Bei jedem Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall und insbesondere, wenn sich der Patient noch innerhalb des Lysezeitfensters von viereinhalb Stunden befindet, sollte eine schnelle kraniale Bildgebung eingeleitet werden. Je nach Verfügbarkeit im jeweiligen Krankenhaus kann diese mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Derzeitiger Standard ist die Untersuchung mittels CT, deren vorrangiges Ziel es ist, vor einer Lysetherapie eine Blutung als Ursache der klinischen Symptomatik auszuschließen.

Voraussetzung für die Durchführung einer systemischen Thrombolyse ist der klare Beginn eines fokal-neurologischen Defizits innerhalb des Zeitfensters von viereinhalb Stunden oder die Aussage, der Patient sei vor weniger als viereinhalb Stunden zuletzt symptomfrei gesehen worden.

Darüber hinaus dürfen keine allgemeinen Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse vorliegen. Dazu gehören vor allem Zustände, die das Blutungsrisiko erhöhen: so zum Beispiel Gerinnungsstörungen, vorherige Einnahme von oraler Antikoagulation (Marcumar), Operationen oder größere Traumen in den letzten drei Monaten und eine nicht zu behandelnde Hypertonie. Auch eine schwere Bewusstseinsstrübung und extrem niedrige oder extrem hohe Blutzuckerwerte gelten als Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie.

Schließlich dürfen in der Bildgebung, auf deren Basis die letztendliche Indikationsstellung zur systemischen Thrombolyse erfolgt, keine Kontraindikationen nachgewiesen werden. Im Wesentlichen gehört dazu nur der Nachweis einer intrazerebralen Blutung. Jedoch gelten auch im CT sichtbare Hypodensitäten von mehr als einem Drittel des Versorgungsterritoriums der Arteria cerebri media und Infarkte, die erst wenige Monate zurückliegen, als relative Kontraindikationen für eine Lysetherapie. Diese letztgenannten bildmorphologischen Befunde erhöhen das Blutungsrisiko [32-35].

Offiziell ist rt-PA nur für Patienten in einem Alter zwischen 18 und 80 Jahren zugelassen und wurde in den großen Thrombolysestudien – mit Ausnahme der NINDS-Studie [20]- nicht für Patienten jenseits der 80 Jahre getestet.

Ein nicht zu vernachlässigender Anteil von Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist jedoch älter als 80 Jahre. Nachträgliche Analysen der Daten des SITS-IST Registers und der *Canadian Alteplase for stroke effectiveness study* (CASES), sowie kleinere Kohortenstudien konnten zwar zeigen, dass Patienten jenseits der 80 Jahre im Vergleich zur jeweiligen Kohorte der jüngeren Patienten insgesamt weniger von einer Lysetherapie profitierten; die Rate der symptomatischen intrakraniellen Blutungen war jedoch nicht signifikant verschieden [36- 38].

Aufgrund der rigiden klinischen Kriterien und des begrenzten Zeitfensters erfüllen nur wenige Patienten die Voraussetzungen für eine systemische Lysetherapie. Bis vor wenigen Jahren erhielten schätzungsweise etwa 2% bis 5% aller Schlaganfallpatienten eine Thrombolyse [26,39,40]. Noch immer gilt, dass die

systemische Thrombolyse nicht allen Patienten angeboten wird, die die Lysekriterien erfüllen würden [40,41].

### **1.4.3. Mögliche Komplikationen der systemischen Thrombolyse**

Die häufigsten Komplikationen einer systemischen Lysetherapie mit rt-PA sind Blutungen im Allgemeinen und in Bezug auf den ischämischen Schlaganfall die intrazerebrale Blutung (ICB). Das Blutungsrisiko war in allen großen Thrombolyse-Studien gegenüber der Gabe von Plazebo erhöht und lag für den Eintritt einer ICB zwischen 2% und 9% [20-22,24,26,42].

In mehreren Analysen konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Frühzeichen im CT, insbesondere Hypodensitäten von mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums, das Risiko einer symptomatischen ICB erhöhen [32-35]. Analog dazu konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Patienten ein höheres Blutungsrisiko hatten, je größer die DWI-Läsion im initialen MRT war [43]. In anderen Studien hatten Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie vorher eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten hatten [44] und wenn sie bei Aufnahme einen erhöhten Blutglukosespiegel hatten [35,45]. Desweiteren ging ein höherer Schlaganfall-Schweregrad gemessen am NIHSS mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher [35].

Darüber hinaus kann es bei Gabe von rt-PA zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen [45]. Außerdem wurden unspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie zum Beispiel gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Blutdrucksenkung und Rhythmusstörungen berichtet [46].

### **1.5. Die Funktion der Bildgebung bei der Indikationsstellung zur systemischen Lysetherapie**

Das vorrangige Ziel der kraniellen Bildgebung bei Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall ist der Ausschluss einer primären intrazerebralen Blutung (ICB) als Ursache der neurologischen Symptomatik. Als diagnostischer Standard zur Indikationsstellung für eine thrombolytische Therapie mit rt-PA bei akutem ischämischen Schlaganfall gilt die einfache Computertomographie (CT) ohne



Kontrastmittel. Diese kann bei Bedarf um eine CT-Angiographie mit Kontrastmittelgabe ergänzt werden.

Die Zulassung für den Einsatz von rt-PA zur Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall erfolgte auf der Grundlage von Studien, in denen die Indikationsstellung stets CT-basiert erfolgte [20,26]. Somit gilt der Ausschluss einer ICB als ausreichend, um eine Thrombolyse durchzuführen. Der definitive Nachweis einer Ischämie gilt nicht als notwendig.

Seit Einführung der Diffusions- und Perfusion-gewichteten MRT-Sequenzen Anfang der 1990er Jahre spielte jedoch auch die Magnetresonanztomographie zunehmend eine Rolle in der Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls. Im Gegensatz zur CT erlaubt die MRT mittels Diffusions-gewichteten Aufnahmen (DWI) den direkten Nachweis einer zerebralen Ischämie. In den letzten Jahren wurde die MRT auch in der Diagnostik des hyperakuten Schlaganfalls eingesetzt [47,48].

Ob die MRT die CT in der akuten Therapieentscheidung für oder gegen eine systemische Lysetherapie ersetzen kann, ist derzeit Gegenstand der Diskussion [47,49,50].

### **1.5.1. Computertomographie**

Die CT gilt vor allem aufgrund von längerer Erfahrung und flächendeckender (ubiquitärer) Verfügbarkeit und Kosten-Effektivität als „Gold-Standard“ in der Diagnostik vor Indikationsstellung für eine systemische Lysetherapie [49,50]. Hinzu kommt, dass die Bildgebung mittels CT sehr schnell durchzuführen ist und somit auch für instabile Patienten möglich ist. Die Sensitivität der CT im Nachweis von Blutungen gilt als nahezu 100%ig [47,51,52]. Für die Diagnostik von frischen ischämischen Läsionen im Zeitfenster bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn wird die Sensitivität der CT mit circa 40% bis 60% angegeben [53].

Es lassen sich jedoch indirekte Hinweise auf das betroffene Gebiet im Sinne der sogenannten Infarkt-Frühzeichen darstellen [54]:

Zum einen handelt es sich dabei um das sogenannte hyperdense Arterienzeichen (in Bezug auf die Arteria cerebri media auch „Media densa“ genannt). Man vermutet, dass bei einseitiger hyperdenser Darstellung einer Hirnbasisarterie der zellreiche Thrombus innerhalb des Gefäßes zur Darstellung kommt und man somit den Gefäßverschluss darstellen kann. Bei beidseitiger hyperdenser Darstellung der

Gefäße handelt es sich eher um Kalkeinlagerungen in der Gefäßwand und somit um die Darstellung einer Arteriosklerose.

Eine Dichteminderung in den Basalganglien (insbesondere im Linsenkern) gilt als früher Hinweis eines ischämischen Infarktes im Versorgungsgebiet der lentikostriären Arterien. Ebenso gelten kortikale umschriebene Hypodensitäten in der CT als frühe Zeichen eines Infarktes. Darüber hinaus zählt die Nicht-Abgrenzbarkeit der Inselrinde zu den Infarkt-Frühzeichen.

Stellen sich die äußeren Liquorräume und die Sulci der Kortexwindungen in der CT als verstrichen oder schlecht abgrenzbar dar, wird dies im Sinne einer frühen Schwellung interpretiert. Im Gegensatz zu Hypodensitäten im Bereich der grauen Substanz handelt es sich bei der frühen Schwellung wahrscheinlich um eine zunächst noch reversible Volumenzunahme des Gewebes, die nicht definitiv in einen irreversiblen ischämischen Gewebeschaden münden muss [55].

Die ischämischen Frühzeichen in der CT haben bis auf die sogenannte Drittel-Regel meist keine therapiebeeinflussende Bedeutung. In den meisten Schlaganfallzentren gilt analog zu den Kriterien der ECASS-Studien eine Hypodensität von mehr als einem Drittel des Territoriums des Versorgungsgebietes der *Arteria cerebri media* als Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse [21,22]. Post-hoc-Analysen der ECASS I Daten zeigten, dass Patienten mit Hypodensitäten von mehr als einem Drittel des Media-Territoriums weniger von der Lysetherapie profitierten und ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hatten [56].

Neuere Ansätze beziehen die Zusammenschau der Befunde aus CT-Angiographie, Quellbildern der CT-Angiographie und daraus errechneten Perfusionswerten mit ein. Dies verbessert die Sensitivität der CT für die Detektion der frischen Ischämie.

Weiterhin gilt jedoch, dass lakunare und im Hirnstamm gelegene Infarkte mittels der CT schwer zu detektieren sind [50].

Allgemein gesehen ist außerdem die deutliche Strahlungsbelastung, der die Patienten für eine CT-Untersuchung ausgesetzt werden, als Nachteil gegenüber der MRT zu werten.

Zusammenfassend ist die Funktion der Bildgebung mittels CT vor Indikationsstellung zur systemischen Lysetherapie zum einen der Ausschluss einer ICB und zum

anderen die Identifikation von Patienten, die bereits eine großflächige frühe Demarkierung eines ischämischen Hirninfarktes aufweisen.

### **1.5.2. Magnetresonanztomographie**

Seit Einführung der Diffusions- und Perfusions-gewichteten MRT-Sequenzen und aufgrund der ständigen technischen Weiterentwicklung der MRT-Technik im Allgemeinen ermöglicht die Bildgebung mittels MRT bereits in der Akutphase der ersten sechs Stunden nach Symptombeginn den definitiven Nachweis einer stattgehabten zerebralen Ischämie. Zusätzlich besitzt die MRT im Gegensatz zur CT den Vorteil, dass Patienten keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt werden müssen.

Heutzutage besteht ein Standard-MRT-Protokoll für die Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls meist aus folgenden Sequenzen:

Begonnen wird mit der T2\*-Sequenz zum Ausschluss einer ICB, gefolgt von der Diffusions-gewichteten Sequenz (DWI) zur Darstellung der Ischämie. Es folgen in der Regel eine MR-Angiographie (MRA) zur Detektion eines eventuell vorliegenden Gefäßverschlusses, eine spezielle T2-Wichtung (z.B. fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)) und die Perfusions-Wichtung (PWI) zur Darstellung des minderperfundierten Areals [57]. Gegebenenfalls wird noch eine T1-gewichtete Sequenz durchgeführt, um mögliche andere Ursachen der neurologischen Symptomatik (sogenannte *stroke mimics*) zu diagnostizieren. Je nach Ausführlichkeit erfordert ein solches MRT-Protokoll eine Dauer von 5-15 Minuten [58,59].

#### **Diffusions-gewichtete MRT**

In der Diffusions-gewichteten MRT (DWI) kommt die ungerichtete Brownsche Molekularbewegung der Wassermoleküle im Gewebe zur Darstellung: bei dieser Echogradienten-Sequenz wird zunächst ein sogenannter dephasierender Feldgradient erzeugt, der zum Verlust der Phasenkohärenz der Kernspins der Protonen führt. Es folgt ein zweiter sogenannter rephasierender Feldgradient, der die Phasenkohärenz des Kernspins nur dann vollständig wiederherstellt, falls die Protonen sich in der Zwischenzeit nicht bewegt haben. Eine nicht vollständig wieder hergestellte Phasenkohärenz wird als Signalverlust gewertet. Somit kommen Gebiete mit normaler Diffusion, in denen die Wassermoleküle sich relativ frei bewegen

können, als Regionen mit Signalverlust – in der DWI dunkel – zur Darstellung. Das Maß der erfolgten Diffusion wird mittels Apparentem Diffusions-Koeffizienten (ADC) beschrieben [60].

Es wird nun postuliert, dass in unterversorgtem Gewebe als erstes ein Verlust der Pumpfunktionen der Membranproteine zu einer Zunahme des Wassergehaltes der Zellen führt. Diese als frühes zytotoxisches Ödem bezeichnete Verschiebung des Wassergehaltes bewirkt eine Abnahme des Extrazellularraumes und begrenzt somit die freie Diffusion der Wassermoleküle zwischen den Zellen. Die Abnahme der Diffusion in ischämischem Gewebe wird in der DWI als Abnahme des ADC gemessen. Regionen mit akuten ischämischen Veränderungen stellen sich in der DWI als Signal-Hyperintensitäten dar, da aufgrund der restringierten Diffusion eine beinahe vollständige Rephasierung der Kernspins möglich ist [61].

Die DWI-Sequenzen sind der CT in der Diagnostik der zerebralen Ischämie in der Akutphase deutlich überlegen [53].

### **Perfusions-gewichtete MRT**

Zur Darstellung der Perfusion des Hirngewebes mittels MRT ist die intravenöse Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels (Gadolinium-haltig) notwendig. Meist wird eine T2\*-gewichtete Sequenz gefahren. Gemessen werden die suszeptibilitätsbedingten Signalverluste, die der Kontrastmittelbolus bei seiner Passage durch die Hirnkapillaren erzeugt. Dieser Signalverlust ist in normal durchblutetem Gewebe am höchsten, daher erscheint dieses in der PWI dunkel. Ischämisches und kritisch minderperfundiertes Gewebe, in welchem kein oder wenig Kontrastmittel ankommt, behält sein Ursprungssignal und erscheint somit im Vergleich hyperintens [61]. Aus der Passagezeit und den Signalunterschieden lassen sich der regionale zerebrale Blutfluss und das regionale Blutvolumen berechnen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei der Perfusionsmessung stets nur um eine Momentaufnahme der zerebralen Durchblutung handelt, welche sich zum Beispiel bei Fluktuation des Blutdrucks rasch ändern kann [55].

### **Mismatch-Konzept**

Als sogenanntes *Mismatch* wird die Differenz zwischen einem kleineren, irreversibel geschädigten Infarktkern und einer umgebenden größeren Zone kritischer Minderperfusion, der sogenannten Penumbra, bezeichnet. Es wird postuliert, dass

die Penumbra dabei das „*tissue at risk*“ umfasst, im Sinne von Hirngewebe, welches aufgrund von verminderter Durchblutung einen zunächst reversiblen Funktionsverlust erlitten hat und Gefahr läuft - ebenso wie die Zellen des Infarktkerngebietes - einen irreversiblen Schaden zu erleiden [57,60].

Hierbei wird postuliert, dass das Areal des Infarktkerns als diffusionsgestörtes Gewebe mit einem verminderten ADC als DWI-Läsion zur Darstellung kommt. Das in der PWI dargestellte Perfusionsdefizit wird als Penumbra gewertet [48].

Zusammenfassend handelt es sich beim sogenannten *Mismatch* um die Differenz zwischen kleinerer DWI-Läsion und größerem Perfusionsdefizit in der PWI.

Insgesamt findet das Mismatch-Konzept breite Anerkennung. An einigen Fällen konnte jedoch gezeigt werden, dass eine DWI-Läsion sich nach intra-arterieller rekanalisierender Therapie auch zurückbilden kann [62]. Somit ist fraglich, ob der heutige Stand der Technik wirklich die genaue bildgebende Unterscheidung zwischen irreversiblen und eventuell noch reversiblen ischämischen Schaden erlaubt.

### **Darstellung einer ICB in der MRT**

Da die Unterscheidung zwischen primärer intrazerebraler Blutung (ICB) und ischämischem Hirninfarkt wegweisende therapeutische Konsequenzen hat, ist die erste gefahrene MRT-Sequenz die sogenannte T2\*-Sequenz. Hierbei handelt es sich um eine Suszeptibilitäts-gewichtete Sequenz, welche extravasales Blut aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von desoxygeniertem Hämoglobin detektiert [47]. Das paramagnetische Hämoglobin erzeugt Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einem Signalverlust führen und somit bildgebend darstellbar werden. Linfante et al [63] beschrieben 1999 erstmals das typische bildgebende Muster, mit dem sich eine akute Blutung in der MRT darstellt: um ein heterogenes iso- bis hyperintenses Zentrum stellt sich eine hypointense Randzone dar. Insgesamt wird die Blutung von einer Ödemzone umgeben, die sich in der T2-Wichtung hyperintens und in der T1-Wichtung hypointens darstellt [63].

Lange Zeit galt die MRT der CT in der Diagnostik der akuten ICB als unterlegen. Studien aus den letzten Jahren belegen jedoch, dass die MRT den Blutungsausschluss mit 95% bis 100% Sensitivität leisten [64]. Für die Darstellung von Mikroblutungen und älteren Blutungen ist die MRT der CT sogar überlegen [65].

## FLAIR und MRA

Bei der FLAIR- Sequenz handelt es sich um eine spezielle T2-gewichtete Sequenz, in der das Liquorsignal unterdrückt wird. Dies erlaubt die bessere Darstellung der ventrikelnahen Hirnbereiche. Sie dient im Wesentlichen zum Ausschluss bereits älterer ischämischer Läsionen, deren Vorhandensein eine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse bedeuten würde. Ischämische Läsionen demarkieren sich frühestens 6 bis 8 Stunden nach Symptombeginn in den T2-gewichteten Sequenzen [61].

Die MRA dient der Darstellung der supraaortalen und zerebralen Gefäße und somit der Detektion eines eventuellen Gefäßverschlusses. Im Wesentlichen werden zwei Techniken unterschieden: die Kontrastmittel-gestützte Angiographie und die *Time-of-Flight*-Technik (TOF-MRA), die ohne Kontrastmittel durchführbar ist [55]. Zu beachten ist, dass die MRA hochgradige Stenosen tendenziell überschätzt [61].

Zusammenfassend leistet die MRT in der Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls nicht nur den zuverlässigen Blutungsausschluss, sondern ist bereits innerhalb des Lysezeitfensters in der Lage, das Ausmaß der zerebralen Ischämie und einen eventuell zu Grunde liegenden Gefäßverschluss darzustellen und genau zu lokalisieren. Darüber hinaus ist mittels der MRT die Darstellung des sogenannten *Mismatch* möglich, welches wahrscheinlich „*tissue at risk*“ darstellt (Penumbra) und somit Gewebe, welches durch eine rekanalisierende Therapie möglicherweise vor einer irreversiblen Schädigung bewahrt werden kann.

Obwohl die MRT der CT insgesamt überlegen erscheint, kann sie die CT derzeit nicht flächendeckend ersetzen. Dies begründet sich zunächst darin, dass nicht alle Patienten eine MRT erhalten können: Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sind beispielsweise das Tragen eines Herzschrittmachers oder das Vorhandensein von Metallimplantaten oder Granatensplittern. Darüber hinaus ist die Durchführung einer MRT bei beatmeten, intensiv-pflichtigen oder instabilen Patienten nur mit Einschränkungen möglich. Zum Anderen ist aufgrund der Anschaffungs- und Personalkosten bisher keine flächendeckende Verfügbarkeit gegeben, insbesondere nicht für eine notfallmäßige Bildgebung, wie sie der akute ischämische Schlaganfall erfordert.

## 1.6. Zielsetzung der Arbeit

Die intravenöse Lysetherapie mit rt-PA ist die einzige zugelassene kausale Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall [20,26]. Vor Indikationsstellung ist eine zerebrale Bildgebung zwingend erforderlich: zum einen um eine Blutung oder Raumforderung als Ursache der Symptomatik auszuschließen [47]. Zum anderen ist es wichtig, die Größe des von der Ischämie betroffenen Hirnareals zu erfassen, da Patienten mit großen Hirninfarkten ein erhöhtes Risiko haben, unter einer Lysetherapie eine symptomatische intrazerebrale Blutung (SICH) zu erleiden [33,35]. In den großen Thrombolyse-Studien, die letztendlich zur Zulassung der Therapie geführt haben, wurde die initiale Bildgebung mittels der Computertomographie (CT) durchgeführt [20-22,26]. Innerhalb des Zeitraumes, in dem eine Lysetherapie möglich ist, leistet die CT zuverlässig den Blutungsausschluss. Meistens jedoch liefert die CT ohne Kontrastmittel keine genauen Informationen über die Größe des von der Ischämie betroffenen Hirnareals [49].

Die MRT hingegen erlaubt beides innerhalb des therapeutischen Zeitfensters: sowohl den Blutungsausschluss [64], als auch die Darstellung der Lokalisation und Größe des ischämischen Hirnareals mittels der DWI [59,66]. Ob diese zusätzlichen Informationen, die die MRT liefert, einen Einfluss auf die Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie haben, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion [47,49,50,67,68].

Bisher wurden lediglich zwei Beobachtungsstudien durchgeführt, die direkt die MRT-basierte Indikationsstellung mit der CT-basierten Indikationsstellung zur Lysetherapie verglichen haben [69,70]. Beide wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als die Lysetherapie nur innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn zugelassen war. Sie hatten zum Ziel, die MRT-basierte Indikationsstellung zur Lysetherapie im erweiterten Zeitfenster zwischen drei und viereinhalb Stunden nach Symptombeginn mit der Indikationsstellung innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters zu vergleichen. Hierzu wurden die Patienten auf drei Studiengruppen verteilt: CT-basierte Lyse innerhalb von drei Stunden, MRT-basierte Lyse innerhalb von drei Stunden und MRT-basierte Lyse innerhalb von drei bis viereinhalb Stunden nach Symptombeginn. Zusammenfassend kamen beide Studien zu der Schlussfolgerung, dass die MRT-basierte Indikationsstellung mit einer geringeren Rate an SICH einhergeht und möglicherweise sogar mit einem besseren funktionellen Outcome assoziiert ist

[69,70]. Die Frage jedoch, welche Bildgebungsmethode in der Indikationsstellung zur Lysetherapie überlegen ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Da die Wirksamkeit der Lysetherapie nachweislich zeitabhängig ist, wird angezweifelt, ob die zusätzlichen Informationen aus der MRT-Bildgebung den höheren Zeitaufwand für die Durchführung der Bildgebung rechtfertigen.

Seit Durchführung der oben genannten Studien wurde das Zeitfenster für die Lysetherapie von drei auf viereinhalb Stunden erweitert (ECASS 3). Desweiteren wurde bisher zwar die Rate an SICH untersucht, jedoch nicht die Frühmortalität nach Lyse.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, die MRT-basierte Indikationsstellung direkt mit der CT-basierten Indikationsstellung im erweiterten Zeitfenster von viereinhalb Stunden zu vergleichen. Hierfür soll im Folgenden analysiert werden, ob die Wahl der Bildgebungsmethode einen Einfluss auf die Sicherheit der Therapie hat und ob sich das funktionelle Outcome der Patienten unterscheidet. Ein besonderer Fokus soll auf den Komplikationen nach Lysetherapie liegen (SICH, Hirnödem, Frühmortalität). Im Anschluss soll diskutiert werden, inwieweit die Ergebnisse dieser Arbeit mit vorherigen Ergebnissen im Einklang stehen und welche neuen Schlussfolgerungen sich für die Indikationsstellung zur Lysetherapie ergeben.



## 2. Methodik:

### 2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Daten, die im Rahmen eines prospektiv geführten, monozentrischen Kohortenregisters im Zeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 30.09.2010 an der Klinik für Neurologie, Charité- Campus Benjamin Franklin (CBF), erfasst wurden. Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 345 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eine systemische Lysetherapie mit rt-PA innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die außerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters lysiert wurden, Patienten, die aufgrund einer Basilaristhrombose lysiert wurden oder eine Lysetherapie bei unklarem Zeitfenster seit Beginn der Symptomatik (sogenannte *unknown-onset strokes* und *wake-up strokes*) erhalten hatten. Zunächst wurden die Basisdaten der Patienten und die Daten über den stationären Verlauf erfasst (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Erfasste Basisdaten des Patientenkollektivs.

Erfasste Basisdaten des Patientenkollektivs	
<u>Demographie</u>	Alter in Jahren Geschlecht
<u>Risikofaktoren</u>	arterieller Hypertonus Diabetes mellitus Hypercholesterinämie Vorhofflimmern (VHF) Nikotinabusus
<u>Gefäßstatus</u>	vorheriger Hirninfarkt oder TIA Koronare Herzkrankheit (KHK) periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)
<u>Kardiale Vorerkrankung</u>	Herzinsuffizienz Herzschrittmacher
<u>Akutsituation vor Lyse</u>	NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) mRS (modified Rankin Score) Glucose (mg/dl) C-reaktives Protein (CRP) (mg/dl) Blutdruck bei Aufnahme (mmHg)
<u>Bildgebung</u>	MRT vs. CT Zeitpunkt Bildgebung Infarktlokalisierung (Hemisphäre)
<u>Lysetherapie</u>	Symptombeginn Aufnahmezeitpunkt Lysebeginn Aufnahme während working-hours (Wochentags 8-17 Uhr) Onset-to-treatment-time (OTT) Door-to-needle-time

<u>stationärer Verlauf</u>	Anaphylaxie durch rt-PA Abbruch Lysetherapie TOAST in 3 Kategorien: 1) Makroangiopathisch 2) Kardioembolisch 3) Andere Ursache NIHSS Tag 7 mRS Tag 7 Blutdruck bei Entlassung
<u>Komplikationen:</u>	Symptomatische intrazerebrale Blutung (SICH) Hirnrödem mit raumfordernder Wirkung Pneumonie Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Zur Erfassung der Risikofaktoren wurden sowohl vorbestehende Diagnosen in den Datensatz aufgenommen, als auch Erstdiagnosen während des stationären Aufenthaltes mit einbezogen. Die Erstdiagnosen für arteriellen Hypertonus und Diabetes mellitus wurden nach den aktuellen Leitlinien gestellt [71,72]. Die Erstdiagnose einer Hypercholesterinämie erfolgte, falls die Laborwerte für Gesamtcholesterin über 220mg/dl lagen und/oder die Laborwerte für LDL über 130mg/dl lagen.

Für die Einordnung des Schlaganfall-Schweregrades in der Akutsituation vor Lyse wurden der Punktwert der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), der *modified Rankin Score* (mRS) und der Barthel-Index erfasst. Der Aufnahmezeitpunkt wurde als während der normalen Arbeitszeiten (sogenannte *working-hours*, definiert als wochentags zwischen 8 und 17 Uhr) oder als außerhalb dieser erfasst (sogenannte *non-working-hours*). Das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Beginn der Lysetherapie wurde als *Onset-to-treatment-time* (OTT) bezeichnet. Das Zeitfenster zwischen Aufnahme in der Rettungsstelle und Beginn der Lysetherapie wurde als *Door-to-needle-time* bezeichnet. Desweiteren wurde erfasst, ob eine allergische Reaktion auf das Medikament rt-PA stattfand und ob die Lysetherapie vollständig gegeben werden konnte oder vor Gabe der vollen Dosis abgebrochen werden musste.

Zur weiteren Infarktcharakterisierung wurde die Einteilung nach den TOAST-Kriterien erfasst, wobei wir nur drei Kategorien unterteilten: Infarkte wurden als makroangiopathisch gewertet, falls mittels Angiographie oder farbkodierter Duplex-Sonographie eine mehr als 50 % Stenose oder ein Verschluss einer hirnversorgenden Arterie, passend zur Infarktlokalisierung, diagnostiziert wurde und EKG, Langzeit-EKG und transösophageale Echokardiographie (TOE) keine Hinweise auf eine kardiale Emboliequelle ergeben hatten. Infarkte wurden als kardioembolisch

gewertet, falls mindestens eine mögliche Ursache für eine kardiale Embolusbildung im Rahmen der Zusatzdiagnostik nach Schlaganfall gefunden wurde. Als dritte Kategorie fassten wir lakunäre, andere definierte Ursachen und unbekannte sowie konkurrierende Ätiologien zusammen.

Aus dem stationären Verlauf wurden Daten über neurologische Besserung oder Verschlechterung gemessen am NIHSS, der NIHSS und der mRS an Tag 7, das Auftreten von Komplikationen wie SICH, Entwicklung eines Hirnödems mit raumfordernder Wirkung, Pneumonie und akutes Koronarsyndrom (ACS) einbezogen.

### **Bildgebung**

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Lysetherapie eine kranielle Bildgebung, die entweder mittels der Computertomographie (CT) oder mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt wurde. Das am CBF zur Verfügung stehende CT-Gerät war ein 64-Zeiler (Siemens Sensation, Erlangen). Bei dem MRT-Gerät handelte es sich um ein 3-Tesla Gerät (Siemens TimTRIO, Erlangen).

Die Verteilung auf die beiden Bildgebungsmethoden erfolgte nach Verfügbarkeit der jeweiligen Methode: sofern die MRT verfügbar war, wurde die Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Andernfalls bekamen die Patienten eine CT. Lagen Kontraindikationen für eine MRT vor (z.B. Herzschrittmacher, Vorhandensein von Granatsplittern oder Metallimplantaten, Intensivpflichtigkeit des Patienten), so wurde ebenfalls eine CT durchgeführt.

In der CT-Gruppe wurde routinemäßig eine CT ohne Kontrastmittel durchgeführt und nur in wenigen Fällen zusätzlich eine CT-Angiographie. CT-Kriterien für eine mögliche Lysetherapie waren der Ausschluss einer Blutung als Ursache der Symptomatik und der Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen als Ursache der Symptomatik (z.B. einer intrakraniellen Raumforderung).

In der MRT-Gruppe wurde standardmäßig folgendes MRT-Protokoll durchgeführt: Beginnend mit einer T2\*-Sequenz zum Ausschluss einer Blutung, folgten eine DWI, eine *time-of-flight*-MR-Angiographie (TOF-MRA), eine *fluid-attenuated inversion recovery*-Sequenz (FLAIR) und eine Perfusions-gewichtete Sequenz. MRT-Kriterien für eine mögliche Lysetherapie waren der Blutungsausschluss mittels T2\*-Sequenz und der Nachweis einer begrenzten Läsion in der DWI und der Ausschluss einer

intrakraniellen Raumforderung. Patienten mit mehr als fünf Mikroblutungen in der T2\*-Sequenz wurden von einer Lysetherapie ausgeschlossen.

Am CBF ist das hier beschriebene MRT-Gerät direkt neben der Stroke-Unit aufgestellt und Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall hatten im Rahmen dieser Studie Vorrang vor anderen Patienten. Auf diese Weise stand die MRT als notfallmäßige Bildgebung ebenso schnell zur Verfügung wie die CT.

### **Lysetherapie**

Die Entscheidung über die Durchführung einer Lysetherapie wurde von erfahrenen Neurologen gefällt, basierend auf dem Ausschluss von Kontraindikationen für eine Lysetherapie (siehe Tabelle 3) und den Informationen aus der kraniellen Bildgebung. Eine hypodense Demarkierung in der CT von mehr als einem Drittel des Arteria cerebri media-Territoriums oder eine hyperintense DWI-Läsion von mehr als einem Drittel des Media-Gebietes wurden als Kontraindikationen für eine Lysetherapie gewertet.

Das Alter der Patienten galt nicht als Ausschlusskriterium, sodass auch Patienten, die älter als 80 Jahre waren, in die Studie eingeschlossen wurden.

**Tabelle 3.** Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie am CBF.

<u>Akute Symptomatik:</u>	Zeitpunkt des Auftretens der Symptome oder letztmalige Symptomlosigkeit >4,5 h Krampfanfälle zu Beginn des Schlaganfalles Kein relevantes Defizit Symptome sind vor der Lyse komplett verschwunden Schwerer Schlaganfall mit fixierter Bulbusdeviation UND Hemiplegie (obere und untere Extremität) (fakultativ) Klinik vereinbar mit Subarachnoidalblutung, auch wenn die CT unauffällig ist
<u>Bildgebung:</u>	CT/MRT mit Blutung oder Raumforderung Frische hypodense Demarkierung in der CT von mehr als 1/3 des Arteria cerebri media- Territoriums ODER hyperintense DWI-Läsion in der MRT von mehr als 1/3 des Arteria cerebri media- Territoriums
<u>Gerinnung:</u>	Thrombozytenzahl < 100.000/ $\mu$ l INR > 1,5 PTT >40 sec durch Heparin (oder spontan)
<u>Allgemein:</u>	Serumglucose <50 oder >400 mg/dl Medikamentös nicht beherrschbarer Bluthochdruck systolisch >185 mmHg oder diastolisch >110 mmHg

Gastrointestinale Blutung oder urogenitale Blutung < 21 Tage  
 Vorheriger Schlaganfall < 3 Monate  
 Anamnestisch intrakranielle Blutung, AV-Malformation oder Aneurysma  
 Vorherige Kopfverletzung < 3 Monate oder große Operation < 30 Tage  
 Vorherige arterielle Punktion (nicht komprimierbar) oder  
 Lumbalpunktion < 7 Tage  
 Schwangerschaft oder Stillzeit

Alle Patienten wurden auf der als überregional zertifizierten Stroke-Unit am CBF lysiert und danach dort weiter behandelt; sie erhielten alle die gleiche standardisierte symptomatische Therapie.

## 2.2. Endpunkte

Als Parameter für die Sicherheit der durchgeführten Lysetherapie wurde die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (SICH) und die Mortalität an Tag 7 analysiert. SICH war definiert als jede Form von innerhalb von 36 Stunden nach Therapiebeginn auftretende intrakranielle Blutung, die mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, gemessen als Verschlechterung im NIHSS um 4 oder mehr Punkte, einherging [26]. Der Blutungsnachweis erfolgte entweder mittels CT oder mittels MRT.

Nach 3 Monaten wurde mittels eines standardisierten Fragebogens bzw. mittels eines standardisierten Telefoninterviews eine deutsche Version des mRS [73] erfasst (siehe Tabelle 4). Endpunkte nach 3 Monaten waren die Mortalität (erfasst als mRS von 6 Punkten) und die Unabhängigkeit der Patienten, definiert als mRS von 0 bis einschließlich 2 Punkten.

**Tabelle 4.** Deutsche Version des modified Rankin Scores (mRS), wie er im Fragebogen, bzw. im telefonischen Interview 3 Monate nach dem Schlaganfallereignis abgefragt wurde.

Punktzahl im mRS	Aussage
0	Die Ausfälle durch den Schlaganfall sind vollständig zurückgegangen, ich habe keinerlei Einschränkungen in meinem Alltag.
1	Ich habe durch den Schlaganfall keine wesentlichen Einschränkungen in meinem Alltag, obwohl seit dem Schlaganfall einige Ausfälle zurückgeblieben sind. Ich kann jedoch alle von früher gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten.
2	Ich leide durch den Schlaganfall an geringen Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, wieder alle früheren Aktivitäten zu verrichten. Ich kann aber meine eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen.

3	Ich leide an mäßigen Einschränkungen in meinen Alltag und benötige einige Unterstützung durch andere Personen. Ich bin aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen.
4	Ich leide an mittelschweren Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, ohne Hilfe zu gehen und nicht in der Lage, ohne Hilfe für meine körperlichen Bedürfnisse zu sorgen.
5	Ich leide an schweren Einschränkungen in meinem Alltag. Ich bin bettlägerig und ständig auf die Pflege und Aufmerksamkeit anderer Personen angewiesen.
6*	Der Patient ist seit dem Schlaganfall verstorben.*
* An anderer Stelle im Fragebogen zu beantworten.	

### 2.3. Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mittels *PASW Statistics* Version 19 durchgeführt. Für dichotome und kategorielle Variablen sind absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. In den univariaten Analysen wurde für dichotome und kategorielle Variablen der zweiseitige *Fisher's Exact Test* durchgeführt. Für stetige Variablen sind der Median und der *interquartile range* (IQR) angegeben, da nicht von einer Normalverteilung auszugehen war. In den univariaten Analysen wurde für stetige Variablen der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) durchgeführt. Für alle Analysen wurde ein p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant festgelegt.

Für den Endpunkt SICH wurden aufgrund der geringen Fallzahl keine multivariaten Analysen durchgeführt. Für die Endpunkte Mortalität an Tag 7, Mortalität nach 3 Monaten und Unabhängigkeit (mRS=0-2) nach 3 Monaten wurden multivariate Analysen als binär logistische Regressionsanalysen mit der Methode „*stepwise forward (Likelihood Ratio (LR))*“ durchgeführt. Für alle multivariaten Modelle wurde der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Desweiteren wurde für alle multivariaten Modelle die Fläche unter der *receiver-operating characteristic (ROC)*- Kurve berechnet.

Für den Endpunkt Mortalität an Tag 7 rechneten wir zwei verschiedene Modelle für die multivariate Analyse. Das erste Modell beinhaltet alle Kovariaten mit einem  $p<0.05$  in der univariaten Analyse, die bereits zum Zeitpunkt der Lyseentscheidung bekannt waren. Das zweite Modell beinhaltet zusätzlich die Kovariaten mit einem  $p<0.05$  in der univariaten Analyse, die jedoch erst nach dem Beginn der Lysetherapie als Komplikationen auftraten (SICH, Hirnödem und Pneumonie).

Für die Endpunkte Mortalität nach 3 Monaten und Unabhängigkeit (mRS=0-2) nach 3 Monaten wurden alle Kovariaten in die multivariaten Analysen einbezogen, die in den univariaten Analysen einen Unterschied mit einem  $p<0.05$  zeigten. Es wurde

ebenfalls je ein Modell unter Einschluss der Komplikationen gerechnet und eines ohne diese, analog zu den Analysen für Mortalität an Tag 7.

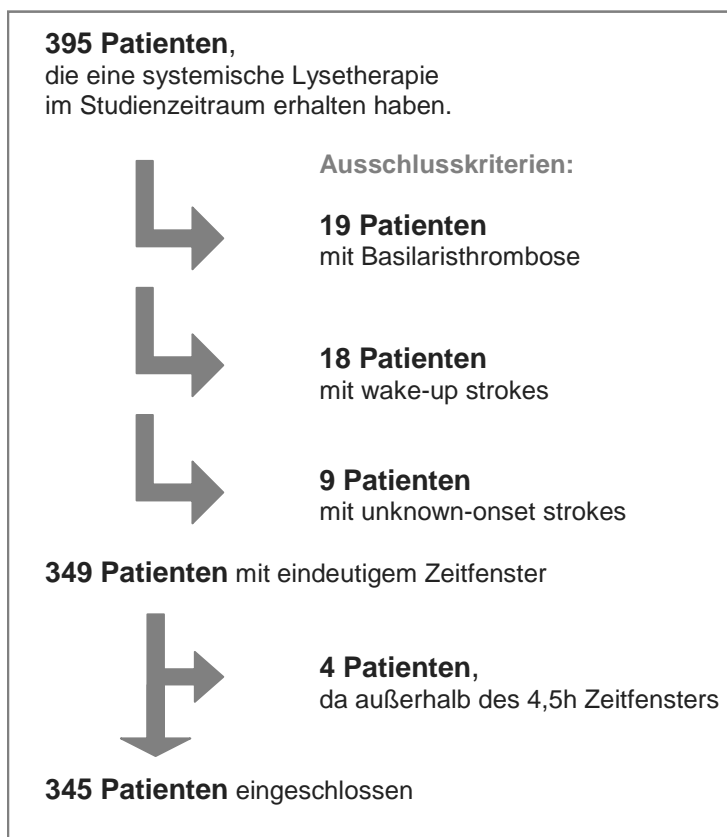
#### **2.4. Ethikvotum**

Die Erfassung der Basisdaten innerhalb eines prospektiven Kohortenregisters sowie die Nachbefragung der Patienten nach drei Monaten wurde durch die Berliner Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum EA4/19/08). Patienten willigten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung entweder bereits während des Krankenhausaufenthaltes in die Nachbefragung nach 3 Monaten ein oder wurden bei vorliegenden Sprachstörungen aufgrund des Schlaganfalls zu einem späteren Zeitpunkt telefonisch kontaktiert und zur Bereitschaft für eine Studienteilnahme befragt. Die Rücknahme der Einwilligung von Seiten der Patienten oder Angehörigen bzw. gesetzlichen Vertreter war zu jedem Zeitpunkt möglich.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik

Im Studienzeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 30.09.2010 erhielten am CBF 395 Patienten eine systemische Lysetherapie mit rt-PA. Davon erfüllten 345 Patienten die Einschlusskriterien. Insgesamt wurden 50 Patienten ausgeschlossen: 19 Patienten, da sie aufgrund einer Basilaristhrombose lysiert wurden und somit zusätzlich eine intraarterielle Lysetherapie erhalten hatten, 18 Patienten, da sie aufgrund eines sogenannten wake-up-strokes behandelt wurden, 9 Patienten, da sie bei unklarem Symptombeginn lysiert wurden und weitere 4 Patienten, da sie außerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden lysiert wurden (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Flussdiagramm zu den Ausschlusskriterien der nicht in die Analysen einbezogenen Patienten.

Von den insgesamt 345 Patienten, die in die Analysen einbezogen wurden, hatten 141 eine MRT und 204 eine CT vor Beginn der Lysetherapie erhalten (Tabelle 5). Der Altersmedian der Gesamtkohorte lag bei 75 Jahren; die jüngste eingeschlossene Patientin war 32 Jahre alt, die älteste eingeschlossene Patientin war 103 Jahre alt. Innerhalb der Gesamtkohorte waren 116 Patienten (34%) älter als 80 Jahre. 173



(50%) innerhalb der Gesamtkohorte waren Frauen. Bezogen auf die Gesamtkohorte erhielten 53 Patienten (15%) eine Lysetherapie später als 3 Stunden, aber noch innerhalb von 4.5 Stunden nach Symptombeginn. Im Studienzeitraum lag die Lyserate bezogen auf alle am CBF behandelten Schlaganfälle bei 16%.

Hinsichtlich der erhobenen Basisparameter bezüglich Risikofaktoren, akuter Symptomatik, Lysetherapie und stationärem Verlauf waren die Unterschiede zwischen der MRT- und der CT-Kohorte in den meisten Fällen nicht signifikant (Tabelle 5).

**Tabelle 5.** Deskriptive Statistik für die Gesamtkohorte und die beiden Untergruppen CT-basierte Lysetherapie und MRT-basierte Lysetherapie. Die p-Werte beziehen sich auf den univariaten Vergleich zwischen CT und MRT.

	Alle Patienten (N=345)	CT (N= 204)	MRT (N= 141)	p
<b>Demographie und Risikofaktoren</b>				
Frauen	173 (50%)	94 (46%)	79 (56%)	0.080*
Alter in Jahren	75 [67-83]	75 [68-83]	74 [65-84]	0.922†
Alter > 80 Jahre	116 (34%)	67 (33%)	49 (35%)	0.729*
Arterieller Hypertonus	288 (84%)	175 (86%)	113 (80%)	0.185*
Diabetes mellitus	86 (25%)	53 (26%)	33 (23%)	0.615*
Hypercholesterinämie	146 (42%)	81 (40%)	65 (46%)	0.214*
Vorhofflimmern	133 (39%)	86 (42%)	47 (33%)	0.115*
Nikotinabusus	72 (21%)	46 (23%)	26 (18%)	0.419*
Vorheriger Hirninfarkt oder TIA	96 (28%)	59 (29%)	37 (26%)	0.626*
<b>KHK</b>	<b>70 (20%)</b>	<b>49 (24%)</b>	<b>21 (15%)</b>	<b>0.042*</b>
paVK	27 (8%)	19 (9%)	8 (6%)	0.227*
<b>Herzschrittmacher</b>	<b>18 (5%)</b>	<b>18 (9%)</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>47 (14%)</b>	<b>35 (17%)</b>	<b>12 (9%)</b>	<b>0.026*</b>
<b>Akute Symptomatik und Lysetherapie</b>				
NIHSS vor Lyse (stetig)	9 [5-17]	10 [6-17]	9 [5-16]	0.104†
NIHSS > 15 Punkte vor Lyse	102 (30%)	65 (32%)	37 (26%)	0.282*
Glucose >180 mg/dl bei Aufnahme	40 (12%)	24 (12%)	16 (11%)	1.000*
CRP >0.5 mg/dl bei Aufnahme	133 (39%)	81 (40%)	52 (37%)	0.652*
Systolischer Blutdruck >185mmHg bei Aufnahme	53 (15%)	33 (16%)	20 (14%)	0.649*

Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	14 (4%)	8 (4%)	6 (4%)	1.000*
Linkshemisphärischer Infarkt	159 (46%)	98 (50%)	61 (43%)	0.269*
<i>Onset-to-treatment time</i> (min)	124 [100-160]	126 [95-160]	120 [104-161]	0.574†
<b><i>Door-to-needle time</i></b> (min)	<b>57 [45-74]</b>	<b>55 [40-72]</b>	<b>59 [48-75]</b>	<b>0.019†</b>
<b>Aufnahme während working hours</b>	<b>138 (40%)</b>	<b>32 (16%)</b>	<b>106 (75%)</b>	<b>0.001*</b>
Schlaganfallursache (3 Kategorien) nach TOAST				0.065*
Makroangiopathisch	64 (19%)	30 (15%)	34 (24%)	
Kardioembolisch	140 (41%)	90 (44%)	50 (36%)	
Andere Ursache	141 (41%)	84 (41%)	57 (40%)	
Komplikationen				
Abbruch Lysetherapie	9 (3%)	7 (3%)	2 (1%)	0.319*
Anaphylaxie nach Lyse	4 (1%)	3 (1%)	1 (1%)	0.648*
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	15 (4%)	12 (6%)	3 (2%)	0.112*
Pneumonie	46 (13%)	33 (16%)	13 (9%)	0.076*
Akutes Koronarsyndrom (ACS)	7 (2%)	5 (2%)	2 (1%)	0.705*
Besonderheiten				
Kein Schlaganfall (sog. <i>stroke mimics</i> )	5 (1%)	5 (2%)	0	0.082*
In-hospital strokes	11 (3%)	8 (4%)	3 (2%)	0.535*
Endpunkte				
<b>SICH</b>	<b>14 (4%)</b>	<b>13 (6%)</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>0.010*</b>
<b>Mortalität an Tag 7</b>	<b>23 (7%)</b>	<b>21 (10%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>0.001*</b>
Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS=0-2)	149 (43%)	83 (41%)	66 (47%)	0.316*
Mortalität nach 3 Monaten	68 (20%)	46 (23%)	22 (16%)	0.100*
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung.				

Signifikante Unterschiede zwischen der MRT- und der CT-Kohorte zeigten sich hinsichtlich kardialer Vorerkrankungen: in der CT-Kohorte fanden sich signifikant mehr Patienten mit vorbekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) ( $p=0.042$ ) und signifikant mehr Patienten mit vorbekannter Herzinsuffizienz ( $p=0.026$ ). Da das Vorhandensein eines Herzschrittmachers als Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung gilt, erhielten alle Patienten mit Herzschrittmacher eine CT. Desweiteren war zwar die *onset-to-treatment* Zeit (OTT) in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden, jedoch die *door-to-needle* Zeit, als Parameter für die

Verzögerung im Krankenhaus, war in der CT-Kohorte signifikant kürzer (im Median um vier Minuten) als in der MRT-Kohorte ( $p=0.019$ ). Außerdem wurden in der CT-Kohorte signifikant weniger Patienten innerhalb der sogenannten *working-hours* (9-17 Uhr Wochentags) behandelt ( $p=0.001$ ). (Tabelle 5)

Hinsichtlich des Anteils an Frauen in beiden Gruppen fanden sich nicht signifikant mehr Frauen in der MRT-Kohorte ( $p=0.080$ ). Die Patienten der MRT-Kohorte hatten nicht signifikant niedrigere CRP-Werte ( $p=0.092$ ) und häufiger eine makroangiopathische Schlaganfallursache nach der TOAST-Klassifikation ( $p=0.065$ ). Patienten in der MRT-Kohorte entwickelten nicht signifikant seltener eine Pneumonie ( $p=0.076$ ). (Tabelle 5)

In der CT-Kohorte fanden sich fünf Patienten, die fälschlicherweise bei Verdacht auf Schlaganfall lysiert wurden und deren Symptomatik im stationären Verlauf einer anderen Erkrankung zugeordnet wurde (sogenannte *stroke mimics*); in der MRT-Kohorte wurden keine *stroke mimics* behandelt. (Tabelle 5)

### **3.2. Endpunkte**

Hinsichtlich der Endpunkte SICH und Mortalität an Tag 7 (Frühmortalität) zeigte der univariate Vergleich zwischen der MRT- und der CT-Kohorte eine signifikant geringere Rate an SICH in der MRT-Kohorte ( $p=0.010$ ), sowie eine signifikant geringere Frühmortalität in der MRT-Kohorte ( $p=0.001$ ). (Tabelle 5)

Für die Endpunkte Mortalität und Unabhängigkeit (mRS=0-2) nach drei Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. (Tabelle 5).

### **3.3. Symptomatische intrakranielle Blutungen (SICH)**

Insgesamt erlitten 14 Patienten (4%) eine symptomatische intrakranielle Blutung (SICH). Davon waren 13 Patienten CT-basiert lysiert worden. In der univariaten Analyse für SICH waren folgende Variablen signifikant verschieden (Tabelle 6): Patienten mit SICH waren signifikant häufiger CT-basiert lysiert worden ( $p=0.010$ ), hatten signifikant häufiger einen linkshemisphärischen Infarkt ( $p=0.044$ ) und waren signifikant seltener während der sogenannten *working hours* behandelt worden ( $p=0.010$ ). Patienten mit SICH hatten außerdem häufiger Glucosewerte  $> 180$  mg/dl bei Aufnahme; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0.071$ ).

**Tabelle 6.** Univariate Analysen für SICH.

	SICH (N= 14)	Keine SICH (N= 331)	p
<b>Demographie und Risikofaktoren</b>			
Frauen	7 (50%)	166 (50%)	1.000*
Alter in Jahren	73 [63-82]	75 [67-83]	0.579†
Alter >80 Jahre	4 (29%)	112 (34%)	0.780*
Arterieller Hypertonus	14 (100%)	274 (83%)	0.138*
Diabetes mellitus	4 (29%)	82 (25%)	0.755*
Hypercholesterinämie	4 (29%)	142 (43%)	1.000*
Vorhofflimmern	6 (43%)	127 (38%)	0.783*
Nikotinabusus	2 (14%)	70 (21%)	0.743*
vorheriger Hirninfarkt oder TIA	1 (7%)	95 (29%)	0.124*
KHK	2 (14%)	68 (21%)	0.744*
paVK	2 (14%)	25 (8%)	0.304*
Herzschrittmacher	1 (7%)	17 (5%)	0.535*
Herzinsuffizienz	3 (21%)	44 (13%)	0.419*
<b>Akute Symptomatik und Lysetherapie</b>			
NIHSS vor Lyse (stetig)	14 [7-20]	9 [5-16]	0.182†
NIHSS >15 Punkte vor Lyse	7 (50%)	95 (29%)	0.130*
Glucose >180mg/dl	4 (29%)	36 (11%)	<b>0.071*</b>
CRP >0.5mg/dl	7 (50%)	126 (38%)	0.385*
Systolischer Blutdruck >185mmHg bei Aufnahme	4 (29%)	49 (15%)	0.107*
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	1 (7%)	13 (4%)	0.409*
<b>MRT Bildgebung</b>	<b>1 (7%)</b>	<b>140 (42%)</b>	<b>0.010*</b>
<b>Linkshemisphärischer Infarkt</b>	<b>10 (71%)</b>	<b>149 (46%)</b>	<b>0.044*</b>
<i>Onset-to-treatment time</i> (min)	128 [102-140]	123 [100-161]	0.433†
<i>Door-to-needle time</i> (min)	57 [44-86]	57 [45-74]	0.825†
<b>Aufnahme während working hours</b>	<b>1 (7%)</b>	<b>137 (42%)</b>	<b>0.010*</b>
Schlaganfallursache (3 Kategorien) nach TOAST			0.111*
Makroangiopathisch	0	64 (19%)	
Kardioembolisch	5 (36%)	135 (41%)	
Andere Ursache	9 (64%)	132 (40%)	

Komplikationen			
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	0	15 (5%)	1.000*
Pneumonie	3 (21%)	43 (13%)	0.247*
Endpunkte			
Mortalität an Tag 7	9 (64%)	14 (4%)	<0.001*
Mortalität nach 3 Monaten	12 (86%)	56 (17%)	<0.001*
Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS =0-2)	0	149 (46%)	<0.001*
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung .			

### 3.4. Mortalität nach 7 Tagen

Innerhalb von 7 Tagen waren 23 Patienten (7%) verstorben (Tabelle 5). Die Todesursachen waren im Folgenden: SICH (N=9), Hirnödem mit raumfordernder Wirkung (N=11), Pneumonie und respiratorisches Versagen (N=2), Beinarterienembolie (N=1). Im univariaten Vergleich zwischen der Gruppe der früh Verstorbenen und der Gruppe der nach 7 Tagen nicht Verstorbenen zeigten sich folgende Variablen als univariate Prädiktoren (Tabelle 7): Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben waren, hatten einen signifikant höheren Punktwert in der NIHSS ( $p < 0.001$ ), hatten signifikant häufiger erhöhte CRP-Werte ( $p = 0.013$ ) bei Aufnahme und hatten signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz ( $p = 0.025$ ). Desweiteren hatten sie signifikant häufiger eine SICH erlitten ( $p < 0.001$ ), hatten signifikant häufiger ein Hirnödem mit raumfordernder Wirkung entwickelt ( $p < 0.001$ ) und hatten signifikant häufiger eine Pneumonie entwickelt ( $p = 0.006$ ). Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben waren, hatten signifikant seltener eine MRT vor Lyse erhalten ( $p = 0.001$ ) und waren signifikant seltener während der *working-hours* behandelt worden ( $p = 0.007$ ).

**Tabelle 7.** Univariate Analysen für Mortalität an Tag 7.

	Verstorben an Tag 7 (N=23)	Nicht verstorben (N=322)	p	OR [CI95%]
Demographie und Risikofaktoren				
Frauen	10 (43%)	163 (51%)	0.526*	
Alter in Jahren	77 [68-86]	75 [67-82]	0.312†	
Alter > 80 Jahre	10 (43%)	106 (33%)	0.361*	
Arterieller Hypertonus	22 (96%)	266 (83%)	0.145*	

Diabetes mellitus	4 (17%)	82 (25%)	0.464*	
Hypercholesterinämie	6 (26%)	140 (43%)	0.465*	
Vorhofflimmern	13 (57%)	120 (37%)	0.078*	2.19 [0.93-5.15]
Nikotinabusus	2 (9%)	70 (22%)	0.168*	
Vorheriger Schlaganfall oderTIA	7 (30%)	89 (28%)	0.811*	
KHK	7 (30%)	63 (20%)	0.279*	
paVK	1 (4%)	26 (8%)	1.000*	
Herzschrittmacher	2 (9%)	16 (5%)	0.341*	
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>7 (30%)</b>	<b>40 (13%)</b>	<b>0.025*</b>	<b>3.06 [1.19-7.90]</b>
Akute Symptomatik und Lysetherapie				
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>20 [16-24]</b>	<b>9 [5-16]</b>	<b>&lt;0.001†</b>	
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>19 (83%)</b>	<b>83 (26%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>13.68 [4.52-41.37]</b>
Glucose > 180mg/dl bei Aufnahme	5 (22%)	35 (11%)	0.171*	
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl bei Aufnahme</b>	<b>15 (65%)</b>	<b>118 (37%)</b>	<b>0.013*</b>	<b>3.15 [1.29-7.65]</b>
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	5 (22%)	48 (15%)	0.352*	
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	1 (4%)	13 (4%)	0.607*	
<b>MRT-basiert</b>	<b>2 (9%)</b>	<b>139 (43%)</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.13 [0.03-0.54]</b>
Linkshemisphärischer Infarkt	12 (52%)	147 (46%)	0.513*	
<i>Onset-to-treatment time</i> (min)	120 [85-150]	124 [100-161]	0.120†	
<i>Door-to-needle time</i> (min)	55 [46-81]	57 [45-74]	0.998†	
<b>Aufnahme während working hours</b>	<b>3 (13%)</b>	<b>135 (42%)</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.22 [0.06-0.75]</b>
Schlaganfallursache (3 Kategorien)nach TOAST			0.105*	
Makroangiopathisch	1 (4%)	63 (20%)		
Kardioembolisch	13 (57%)	127 (39%)		
Andere Ursache	9 (39%)	132 (41%)		
Komplikationen				
<b>SICH</b>	<b>9 (39%)</b>	<b>5 (2%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>40.76 [12.07-137.67]</b>
<b>Hirnödem mit raumfordernder Wirkung</b>	<b>11 (48%)</b>	<b>4 (1%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>72.88 [20.24-262.45]</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>8 (35%)</b>	<b>38 (12%)</b>	<b>0.006*</b>	<b>3.96 [1.57-9.96]</b>
ACS	1 (4%)	6 (2%)	0.388*	
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung . Univariate OR nur für dichotome Variablen mit p<0.10 angegeben.				

### 3.4.1. Multivariate Analysen für Mortalität nach 7 Tagen

Für die multivariate Analyse für Mortalität an Tag 7 werden im Folgenden zwei unterschiedliche Modelle vorgestellt: Modell I beinhaltet nur diejenigen Kovariaten, die im univariaten Vergleich einen Unterschied mit  $p < 0.05$  aufwiesen und bereits zum Zeitpunkt der Lyseentscheidung bekannt waren: NIHSS, MRT, working-hours, CRP, KHK und Herzinsuffizienz (Tabelle 8). Die Kovariate KHK wurde mit ins Modell aufgenommen, da sie zwischen der MRT- und der CT-Kohorte signifikant verschieden war (siehe Tabelle 5).

In das Modell I wurden mit der Methode „f-step(LR)“ nur die Kovariaten NIHSS, MRT und CRP aufgenommen. MRT-Bildgebung blieb in diesem Modell mit einem  $p = 0.007$  ein unabhängiger Prädiktor für Überleben.

**Tabelle 8.** Multivariate Analyse für Mortalität an Tag 7: Modell I.

Methode f-step (LR). Kovariaten: NIHSS >15 Punkte vor Lyse, MRT-Bildgebung, Aufnahme während working hours, CRP >0.5 mg/dl bei Aufnahme und KHK.

Modell I	OR	CI 95%	p
NIHSS > 15 Punkte	12.69	4.07-39.51	<0.001
MRT-Bildgebung	0.13	0.03-0.57	0.007
Aufnahme während working hours	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
CRP >0.5 mg/dl	2.76	1.05-7.30	0.040
Herzinsuffizienz	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
KHK	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
Hosmer-Lemeshow Test 0.963; Fläche unter der ROC Kurve 0.869			

In einer alternativen Analyse bezogen wir in Modell II auch diejenigen Kovariaten in die multivariate Analyse mit ein, die einen signifikanten Unterschied ( $p < 0.05$ ) in der univariaten Analyse aufwiesen, jedoch erst nach dem Beginn der Lysetherapie als Komplikationen auftraten: SICH, Hirnödeme und Pneumonie (Tabelle 9).

In diesem Modell blieben NIHSS, SICH und Hirnödeme unabhängige Prädiktoren für frühe Mortalität. MRT-Bildgebung wurde nicht mehr in das Modell einbezogen, stattdessen KHK und Herzinsuffizienz (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Alternative multivariate Analyse für Mortalität an Tag 7: Modell II.

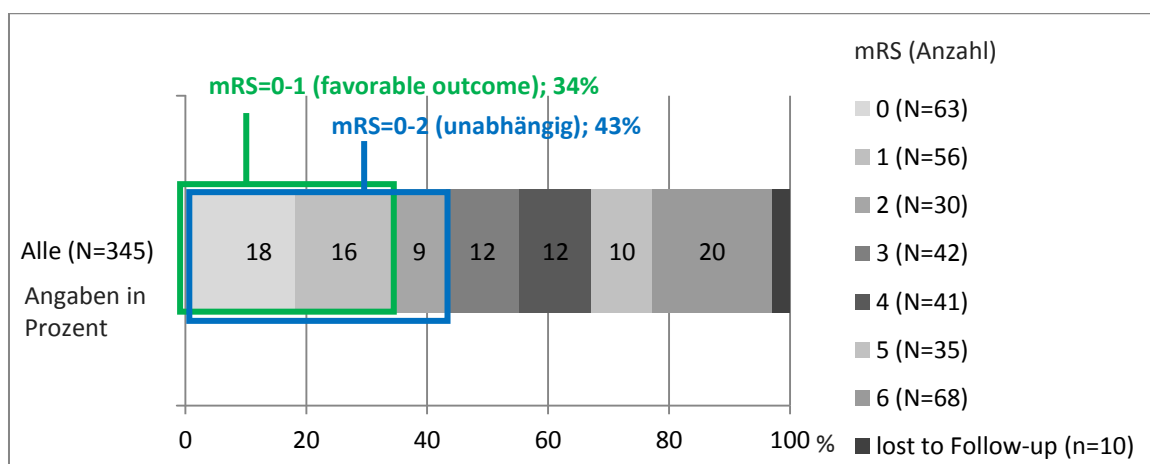
Methode f-step (LR). Kovariaten: NIHSS >15 Punkte vor Lyse, MRT-Bildgebung, Aufnahme während working hours, CRP >0.5 mg/dl bei Aufnahme, KHK und Herzinsuffizienz und zusätzlich SICH, Hirnödem mit verdrängender Wirkung und Pneumonie.

Modell II	OR	CI 95%	p
NIHSS > 15 Punkte	15.70	2.44-101.10	0.004
MRT-Bildgebung	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
Aufnahme während working hours	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
CRP >0.5 mg/dl	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
KHK	8.61	1.13-65.54	0.038
Herzinsuffizienz	21.74	1.90-248.68	0.013
SICH	1108.72	72.02-17069.38	<0.001
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	934.89	53.57-16316.88	<0.001
Pneumonie	Im f-step (LR) nicht in multivariate Analyse einbezogen		
Hosmer-Lemeshow Test 0.907; Fläche unter der ROC Kurve 0.987			

### 3.5. Endpunkte nach 3 Monaten

Insgesamt konnten 335 der 345 Patienten nach 3 Monaten nachbefragt werden; die Follow-up Rate betrug somit 97%.

Innerhalb der Gesamtkohorte erreichten 34% der Patienten einen mRS von 0-1; 43% der Patienten erreichten einen mRS von 0-2 und somit ein unabhängiges Outcome (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Outcome nach 3 Monaten dargestellt als Prozentanteil von Patienten mit Punktwerten 0-6 im mRS (modified Rankin Scale).



### 3.5.1. Univariate Analysen für Mortalität nach 3 Monaten

Nach 3 Monaten waren 68 (20%) Patienten verstorben. In den univariaten Analysen zeigte sich, dass Patienten, die innerhalb von 3 Monaten verstorben waren, signifikant häufiger Frauen waren ( $p=0.014$ ), im Median 12 Jahre älter gewesen waren ( $p<0.001$ ) und signifikant häufiger Vorhofflimmern ( $p=0.005$ ), eine KHK ( $p=0.017$ ) oder eine Herzinsuffizienz ( $p=0.025$ ) hatten. In der Gruppe der Verstorbenen waren signifikant weniger Raucher ( $p=0.027$ ) und signifikant weniger Patienten mit einer Hypercholesterinämie ( $p=0.030$ ). Patienten, die innerhalb von 3 Monaten verstorben waren, waren im Median um 9 Punkte schwerer betroffen auf der NIHSS ( $p<0.001$ ), hatten signifikant häufiger erhöhte CRP-Werte bei Aufnahme ( $p<0.001$ ) und hatten signifikant häufiger diastolische Blutdruckwerte  $>110$  mmHg ( $p=0.039$ ). Sie erlitten signifikant häufiger die Komplikationen SICH ( $p<0.001$ ), Hirnödem mit raumfordernder Wirkung ( $p<0.001$ ), Akutes Koronarsyndrom (ACS) ( $p=0.004$ ) und Pneumonie ( $p<0.001$ ) (Tabelle 10).

Weder die Bildgebungsmethode noch der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn (*onset-to-needle-time* (OTT)) waren Prädiktoren für Mortalität nach 3 Monaten.

**Tabelle 10.** Univariate Analysen für Mortalität nach 3 Monaten.

	Verstorben an Tag 90 (N=68)	Nicht verstorben (N=267)	p	OR [CI95%]
Demographie und Risikofaktoren				
<b>Frauen</b>	<b>44 (65%)</b>	<b>126 (47%)</b>	<b>0.014*</b>	<b>2.05[1.18-3.56]</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b>84 [75-89]</b>	<b>72 [65-81]</b>	<b>&lt;0.001†</b>	
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>40 (59%)</b>	<b>73 (27%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>3.80[2.18-6.60]</b>
Arterieller Hypertonus	60 (88%)	221 (83%)	0.356*	
Diabetes mellitus	18 (27%)	64 (24%)	0.752*	
<b>Hypercholesterinämie</b>	<b>19 (32%)</b>	<b>124 (48%)</b>	<b>0.030*</b>	<b>0.52[0.28-0.94]</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>37 (54%)</b>	<b>93 (34%)</b>	<b>0.005*</b>	<b>2.23[1.30-3.83]</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>7 (10%)</b>	<b>61 (23%)</b>	<b>0.027*</b>	<b>0.39[0.17-0.89]</b>
Vorheriger Schlaganfall oderTIA	19 (28%)	73 (27%)	1.000*	
<b>KHK</b>	<b>21 (31%)</b>	<b>46 (17%)</b>	<b>0.017*</b>	<b>2.15[1.17-3.93]</b>
paVK	7 (10%)	18 (7%)	0.306*	
Herzschrittmacher	7 (10%)	11 (4%)	0.065*	2.67[0.99-7.17]
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>15 (23%)</b>	<b>30 (11%)</b>	<b>0.025*</b>	<b>2.32[1.17-4.63]</b>

Akute Symptomatik und Lysetherapie				
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>17 [12-21]</b>	<b>8 [5-15]</b>	<b>&lt;0.001†</b>	
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>44 (65%)</b>	<b>57 (21%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>6.75[3.79-12.03]</b>
Glucose >180mg/dl	12 (18%)	25 (10%)	0.083*	2.00[0.95-4.23]
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl</b>	<b>42 (63%)</b>	<b>86 (33%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>3.44[1.97-6.01]</b>
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	15 (22%)	38 (14%)	0.130*	
<b>Diastolischer Blutdruck &gt;110mmHg bei Aufnahme</b>	<b>6 (9%)</b>	<b>8 (3%)</b>	<b>0.039*</b>	<b>3.23 [1.08-9.68]</b>
MRT-basiert	22 (32%)	116 (43%)	0.100*	0.62[0.35-1.09]
Linkshemisphärischer Infarkt	34 (51%)	122 (47%)	0.585*	
<i>Onset-to-treatment time</i> (min)	124 [95-159]	123 [100-165]	0.498†	
<i>Door-to-needle time</i> (min)	57 [46-73]	57 [44-74]	0.732†	
Aufnahme während working hours	21 (31%)	114 (43%)	0.095*	0.61[0.34-1.07]
Schlaganfallursache (3 Kategorien)nach TOAST			0.085*	
Makroangiopathisch	9 (13%)	52 (19%)		
Kardioembolisch	36 (53%)	101 (38%)		
Andere Ursache	23 (34%)	114 (43%)		
Komplikationen				
<b>SICH</b>	<b>12 (17%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>28.39[6.18-130.39]</b>
<b>Hirnödem mit raumfordernder Wirkung</b>	<b>12 (9%)</b>	<b>3 (1%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>18.85[5.15-69.03]</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>24 (35%)</b>	<b>18 (7%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>7.49[3.75-14.93]</b>
<b>ACS</b>	<b>5 (8%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>0.004*</b>	<b>10.65[2.02-56.15]</b>
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung . Univariate OR nur für dichotome Variablen mit p<0.10 angegeben.				

### 3.5.2. Multivariate Analyse für Mortalität nach 3 Monaten

In das Modell für die multivariate Analyse wurden alle Kovariaten einbezogen, die in den univariaten Analysen einen Unterschied mit einem p-Wert <0.05 gezeigt hatten. Folgende Variablen zeigten auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Mortalität nach 3 Monaten: das Alter der Patienten und der Schlaganfall-Schweregrad auf der NIHSS, eine vorbestehende KHK, erhöhte CRP-Werte sowie erhöhte diastolische Blutdruckwerte bei Aufnahme. Die Komplikationen SICH, Entwicklung eines Hirnödem oder einer Pneumonie sowie das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) waren ebenfalls unabhängige Prädiktoren für Mortalität nach 3 Monaten (Tabelle 11).

Die Bildgebungsmethode war auch in der multivariaten Analyse kein signifikanter Prädiktor für Mortalität nach 3 Monaten.

**Tabelle 11.** Multivariate Analyse für Mortalität nach 3 Monaten.

Methode f-step (LR). Kovariaten: Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit (KHK), NIHSS >15 Punkte, CRP>0.5 mg/dl, MRT, SICHT, Hirnödeme, Pneumonie, Akutes Koronarsyndrom (ACS).

	<b>Odds Ratio</b>	<b>CI 95%</b>	<b>p</b>
Frauen		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>Alter in Jahren</b>	1.18	1.11-1.26	<0.001
Hypercholesterinämie		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Vorhofflimmern		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Nikotinabusus		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Herzinsuffizienz		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>KHK</b>	3.13	1.16-8.49	0.025
<b>NIHSS &gt; 15 Punkte</b>	4.24	1.68-10.68	0.002
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl</b>	6.64	2.56-17.24	<0.001
<b>BD diastolisch &gt;110 mmHg</b>	6.27	1.02-38.34	0.047
MRT- Bildgebung		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>SICH</b>	206.98	25.23-1698.29	<0.001
<b>Hirnödem</b>	191.24	14.87-2458.92	<0.001
<b>Pneumonie</b>	5.13	1.73-15.23	0.003
<b>ACS</b>	13.67	1.80-103.87	0.011
Hosmer-Lemeshow Test 0.660; Fläche unter der ROC Kurve 0.958			

Analog zu den Analysen für Mortalität nach 7 Tagen, wurde auch für Mortalität nach 3 Monaten ein alternatives Modell ohne die Komplikationen im Verlauf (SICH, Hirnödeme, Pneumonie, ACS) gerechnet. Dies veränderte nicht die Signifikanzniveaus der verbliebenen Parameter: Alter (OR [95%CI]= 1.10[1.06-1.15];p<0.001), KHK (OR[95%CI]=2.78[1.27-6.05];p=0.011), NIHSS>15 Punkte (OR[95%CI]=7.31[3.59-14.87];p<0.001), CRP>0.5mg/dl (OR[95%CI]=4.89[2.37-10.05];p<0.001). Der Parameter diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme wurde nicht mehr ins Modell aufgenommen. MRT-Bildgebung, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus hatten wie im ersten Modell keinen signifikanten

Einfluss auf Mortalität nach 3 Monaten und wurden somit nicht ins Modell aufgenommen.

### 3.5.3. Univariate Analysen für Unabhängigkeit nach 3 Monaten

Patienten wurden als in ihren alltäglichen Erledigungen unabhängig von der Hilfe anderer Personen eingestuft, wenn sie einen mRS zwischen Null und zwei Punkten erreichten. Dies war nach 3 Monaten bei 149 (43%) der Patienten der Fall.

In den univariaten Analysen zeigte sich, dass Patienten, die 3 Monaten nach ihrem Schlaganfall als unabhängig eingestuft wurden, signifikant seltener Frauen waren, im Median 10 Jahre jünger waren, signifikant seltener Vorhofflimmern aufwiesen und signifikant seltener eine Herzinsuffizienz hatten. Darunter waren signifikant mehr Raucher und mehr Patienten mit Hypercholesterinämie. Sie waren im Median um neun Punkte leichter betroffen auf der NIHSS, hatten signifikant seltener erhöhte CRP-Werte und entwickelten signifikant seltener eine Pneumonie. Keiner der Patienten, die eine SICH erlitten oder ein Hirnödem entwickelten, war nach 3 Monaten unabhängig (Tabelle 12).

Weder die Bildgebungsmethode noch die *onset-to-treatment time* (OTT) hatten einen Einfluss auf Unabhängigkeit nach 3 Monaten.

**Tabelle 12.** Univariate Analysen für Unabhängigkeit (mRS=0-2 Punkte) nach 3 Monaten.

	Unabhängigkeit (mRS=0-2) (N=149)	mRS=3-6 (N=186)	p	OR [CI95%]
<b>Demographie und Risikofaktoren</b>				
<b>Frauen</b>	<b>58 (39%)</b>	<b>112 (60%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.42 [0.27-0.66]</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b>70 [61-78]</b>	<b>80 [70-86]</b>	<b>&lt;0.001†</b>	
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>25 (17%)</b>	<b>88 (47%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.23[0.13-0.38]</b>
Arterieller Hypertonus	121 (81%)	160 (86%)	0.237*	
Diabetes mellitus	32 (21%)	50 (27%)	0.306*	
<b>Hypercholesterinämie</b>	<b>80 (54%)</b>	<b>63 (34%)</b>	<b>0.002*</b>	<b>2.01[1.30-3.21]</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>41 (28%)</b>	<b>89 (48%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.41[0.26-0.65]</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>38 (26%)</b>	<b>30 (16%)</b>	<b>0.040*</b>	<b>1.78[1.04-3.05]</b>
Vorheriger Schlaganfall oder TIA	38 (26%)	54 (29%)	0.538*	
KHK	24 (16%)	43 (23%)	0.131*	
paVK	11 (7%)	14 (8%)	1.000*	

Herzschrittmacher	6 (4%)	12 (7%)	0.466*	
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>10 (7%)</b>	<b>35 (19%)</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.31[0.15-0.64]</b>
Akute Symptomatik und Lysetherapie				
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>6 [4-9]</b>	<b>15 [8-19]</b>	<b>&lt;0.001†</b>	
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>15 (10%)</b>	<b>86 (46%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.13 [0.07-0.24]</b>
Glucose >180 mg/dl	13 (9%)	24 (13%)	0.293*	
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl</b>	<b>41 (28%)</b>	<b>87 (48%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.42 [0.26-0.67]</b>
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	19 (13%)	34 (18%)	0.226*	
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	4 (3%)	10 (5%)	0.280*	
MRT-basiert	66 (44%)	72 (39%)	0.316*	
Linkshemisphärischer Infarkt	71 (48%)	85 (46%)	0.577*	
<i>Onset-to-treatment time</i> (min)	122 [100-169]	124 [100-160]	0.773†	
<i>Door-to-needle time</i> (min)	57 [43-74]	57 [47-73]	0.619†	
Aufnahme während working hours	59 (40%)	76 (41%)	0.737*	
<b>Schlaganfallursache (3 Kategorien)nach TOAST</b>			<b>0.003*</b>	
Makroangiopathisch	24 (16%)	37 (20%)		
Kardioembolisch	49 (34%)	88 (47%)		
Andere Ursache	76 (51%)	61 (33%)		
Komplikationen				
<b>SICH</b>	<b>0</b>	<b>14 (8%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.93[0.88-0.96]</b>
<b>Hirnödem mit raumfordernder Wirkung</b>	<b>0</b>	<b>15 (8%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.92[0.88-0.96]</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>40 (22%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.05[0.01-0.21]</b>
ACS	1 (1%)	6 (3%)	0.136*	
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung . Univariate OR nur für dichotome Variablen mit p<0.10 angegeben.				

### 3.5.4. Multivariate Analyse für Unabhängigkeit nach 3 Monaten

In das Modell für die multivariate Analyse wurden alle Kovariaten einbezogen, die in den univariaten Analysen einen Unterschied mit einem p-Wert <0.05 gezeigt hatten. Folgende Variablen zeigten auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Unabhängigkeit nach 3 Monaten: Das Alter der Patienten sowie der Schweregrad in der NIHSS; desweiteren der CRP-Wert bei Aufnahme und die Entwicklung einer Pneumonie (Tabelle 13).

**Tabelle 13.** Multivariate Analyse für Unabhängigkeit (mRS=0-2 Punkte) nach 3 Monaten.  
Methode: f-step (LR). Kovariaten: Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Herzinsuffizienz, NIHSS >15 Punkte, CRP >0.5mg/dl, MRT, TOAST, SICH, Hirnödem und Pneumonie.

	Odds Ratio	CI 95%	p
Frauen		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>Alter in Jahren</b>	0.95	0.92-0.97	<0.001
Hypercholesterinämie		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Vorhofflimmern		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Nikotinabusus		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Herzinsuffizienz		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>NIHSS &gt;15 Punkte</b>	0.16	0.08-0.33	<0.001
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl</b>	0.51	0.30-0.87	0.014
MRT- Bildgebung		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
TOAST in 3 Kategorien		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Makroangiopathisch		-	
Kardioembolisch		-	
Andere Ursache		(Referenzkategorie)	
SICH		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
Hirnödem		Im f-step (LR) nicht in Modell einbezogen	
<b>Pneumonie</b>	0.11	0.02-0.48	0.004
Hosmer-Lemeshow Test 0.651; Fläche unter der ROC Kurve 0.816			

Analog zu den Analysen für Mortalität nach 7 Tagen, wurde auch für Unabhängigkeit nach 3 Monaten ein alternatives Modell ohne die Komplikationen im Verlauf (SICH, Hirnödem, Pneumonie) gerechnet. Dies veränderte auch hier nicht die Signifikanzniveaus der verbliebenen Parameter: Alter (OR [95%CI]= 0.95[0.92-0.96];p<0.001), NIHSS>15 Punkte (OR[95%CI]=0.13[0.07-0.25];p<0.001), CRP>0.5mg/dl (OR[95%CI]=0.43[0.25-0.73];p=0.002). MRT-Bildgebung, Geschlecht, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Herzinsuffizienz und TOAST hatten wie im ersten Modell keinen signifikanten Einfluss auf Unabhängigkeit nach 3 Monaten und wurden somit nicht ins Modell aufgenommen.

### 3.6. Zusatzanalysen für Endpunkte nach 3 Monaten

Aufgrund der Ergebnisse der unvariierten Analysen für die Endpunkte Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten bezüglich Frauen-Anteil, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und Vorhofflimmern wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Effekte hinter den univariaten Ergebnissen besser zu verstehen.

#### 3.6.1. Zusatzanalyse für Geschlecht

In den univariaten Analysen für die Subgruppen weibliche Patienten versus männliche Patienten zeigte sich, dass die Frauen in der Studienkohorte im Median 10 Jahre älter waren. Sie hatten signifikant häufiger Vorhofflimmern und waren im Median um vier Punkte schwerer betroffen auf der NIHSS. Weibliche Patienten waren signifikant seltener Raucher und hatten signifikant seltener eine KHK oder einen Hirninfarkt in der Vorgeschichte (Tabelle 14).

**Tabelle 14.** Univariate Analyse für Geschlecht.

	Frauen (N=173)	Männer (N=172)	p
Demographie und Risikofaktoren			
<b>Alter in Jahren</b>	<b>81 [70-86]</b>	<b>71 [62-78]</b>	<b>&lt;0.001†</b>
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>88 (51%)</b>	<b>28 (16%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Arterieller Hypertonus	146 (84%)	142 (83%)	0.666*
Diabetes mellitus	37 (21%)	49 (29%)	0.137*
Hypercholesterinämie	67 (42%)	79 (47%)	0.319*
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>76 (44%)</b>	<b>57 (33%)</b>	<b>0.046*</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>28 (16%)</b>	<b>44 (26%)</b>	<b>0.035*</b>
<b>Vorheriger Schlaganfall oder TIA</b>	<b>39 (23%)</b>	<b>57 (33%)</b>	<b>0.031*</b>
<b>KHK</b>	<b>26 (15%)</b>	<b>44 (26%)</b>	<b>0.016*</b>
paVK	10 (6%)	17 (10%)	0.229*
Herzschrittmacher	10 (6%)	8 (5%)	0.810*
Herzinsuffizienz	28 (16%)	19 (11%)	0.161*
Akute Symptomatik und Lysetherapie			
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>12 [7-17]</b>	<b>8 [5-16]</b>	<b>0.001†</b>
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>59 (34%)</b>	<b>43 (25%)</b>	<b>0.077*</b>
Glucose >180 mg/dl	18 (11%)	22 (13%)	0.502*

CRP >0.5 mg/dl	68 (40%)	65 (39%)	0.824*
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	28 (17%)	25 (15%)	0.881*
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	8 (5%)	6 (4%)	0.787*
MRT-basiert	<b>79 (46%)</b>	62 (36%)	<b>0.080*</b>
Linkshemisphärischer Infarkt	84 (49%)	75 (45%)	0.448*
Onset-to-treatment-time (min)	130 [100-161]	120 [95-160]	0.207†
Door-to-needle-time (min)	<b>59 [47-76]</b>	55 [40-72]	<b>0.063†</b>
Aufnahme während working hours	75 (44%)	63 (37%)	0.225*
Schlaganfallursache (3 Kategorien) nach TOAST			0.135*
Makroangiopathisch	31 (18%)	33 (19%)	
Kardioembolisch	79 (46%)	61 (36%)	
Andere Ursache	63 (36%)	78 (45%)	
Komplikationen			
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	7 (4%)	8 (5%)	0.799*
Pneumonie	21 (12%)	25 (15%)	0.530*
SICH	7 (4%)	7 (4%)	1.000*
ACS	5 (3%)	3 (2%)	0.502*
Endpunkte			
Mortalität an Tag 7	10 (6%)	13 (8%)	0.526*
<b>Mortalität nach 3 Monaten</b>	<b>44 (26%)</b>	<b>24 (15%)</b>	<b>0.014*</b>
<b>Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS=0-2)</b>	<b>58 (34%)</b>	<b>91 (55%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung .			

### 3.6.2. Zusatzanalyse für Hypercholesterinämie

Innerhalb der Gesamtkohorte waren Patienten, die einen lysefähigen Schlaganfall erlitten hatten und eine Hypercholesterinämie in der Vorgeschichte aufwiesen, im Median 5 Jahre jünger als solche ohne Hypercholesterinämie. Sie hatten signifikant seltener Vorhofflimmern und signifikant häufiger eine KHK. Im Median waren sie um vier Punkte leichter betroffen auf der NIHSS und entwickelten signifikant seltener eine Pneumonie (Tabelle 15).



**Tabelle 15.** Univariate Analysen für Hypercholesterinämie.

	Hyper- cholesterinämie (N=146)	Keine Hypercholesterin- ämie (N=182)	p
<b>Demographie und Risikofaktoren</b>			
Frauen	67 (46%)	94 (52%)	0.319*
<b>Alter in Jahren</b>	<b>72 [65-80]</b>	<b>79 [68-84]</b>	<b>0.001†</b>
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>34 (23%)</b>	<b>76 (42%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Arterieller Hypertonus	124 (85%)	151 (83%)	0.654*
Diabetes mellitus	38 (26%)	44 (24%)	0.703*
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>42 (29%)</b>	<b>81 (45%)</b>	<b>0.004*</b>
Nikotinabusus	35 (24%)	35 (19%)	0.343*
Vorheriger Schlaganfall oder TIA	47 (32%)	45 (25%)	0.140*
<b>KHK</b>	<b>38 (26%)</b>	<b>30 (16%)</b>	<b>0.040*</b>
paVK	9 (6%)	17 (9%)	0.309*
Herzschrittmacher	4 (3%)	14 (8%)	<b>0.055*</b>
Herzinsuffizienz	16 (11%)	27 (15%)	0.325*
<b>Akute Symptomatik und Lysetherapie</b>			
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>7 [5-13]</b>	<b>11 [7-17]</b>	<b>&lt;0.001†</b>
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>28 (19%)</b>	<b>64 (35%)</b>	<b>0.001*</b>
Glucose >180 mg/dl	14 (10%)	20 (11%)	0.717*
CRP >0.5 mg/dl	45 (31%)	75 (41%)	0.064*
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	22 (15%)	30 (16%)	0.763*
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	7 (5%)	6 (3%)	0.573*
MRT-basiert	65 (45%)	68 (37%)	0.214*
Linkshemisphärischer Infarkt	69 (47%)	82 (45%)	0.653*
Onset-to-treatment-time (min)	128 [105-160]	124 [97-163]	0.731†
Door-to-needle-time (min)	56 [44-74]	57 [44-73]	0.794†
Aufnahme während working hours	59 (40%)	70 (38%)	0.820*
Schlaganfallursache (3 Kategorien)nach TOAST			0.082*
Makroangiopathisch	30 (21%)	33 (18%)	
Kardioembolisch	49 (34%)	83 (46%)	
Andere Ursache	67 (46%)	66 (36%)	
<b>Komplikationen</b>			
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	3 (2%)	11 (6%)	0.100*

<b>Pneumonie</b>	<b>13 (9%)</b>	<b>30 (16%)</b>	<b>0.048*</b>
SICH	4 (3%)	6 (3%)	1.000*
ACS	4 (3%)	4 (2%)	1.000*
Endpunkte			
Mortalität an Tag 7	6 (4%)	11 (6%)	0.465*
<b>Mortalität nach 3 Monaten</b>	<b>19 (13%)</b>	<b>40 (22%)</b>	<b>0.030*</b>
<b>Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS=0-2)</b>	<b>80 (55%)</b>	<b>67 (37%)</b>	<b>0.002*</b>
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung .			

### 3.6.3. Zusatzanalyse für Vorhofflimmern

Die univariaten Analysen zeigten, dass Patienten in der Studienkohorte, die Vorhofflimmern aufwiesen, im Median sieben Jahre älter und um vier Punkte schwerer betroffen waren auf der NIHSS als solche ohne Vorhofflimmern. Sie waren signifikant häufiger weiblichen Geschlechts und waren signifikant seltener Raucher. Sie hatten signifikant häufiger erhöhte CRP-Werte bei Aufnahme, hatten signifikant häufiger eine Herzinsuffizienz und entwickelten signifikant häufiger eine Pneumonie (Tabelle 16).

**Tabelle 16.** Univariante Analysen für Vorhofflimmern.

	Vorhofflimmern (N=133)	Kein VHF (N=212)	p
Demographie und Risikofaktoren			
<b>Frauen</b>	<b>76 (57%)</b>	<b>97 (46%)</b>	<b>0.046*</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b>79 [72-85]</b>	<b>72 [63-81]</b>	<b>&lt;0.001†</b>
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>61 (46%)</b>	<b>55 (26%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Arterieller Hypertonus	114 (86%)	174 (82%)	0.457*
Diabetes mellitus	33 (25%)	53 (25%)	1.000*
<b>Hypercholesterinämie</b>	<b>42 (32%)</b>	<b>104 (49%)</b>	<b>0.004*</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>13 (10%)</b>	<b>59 (28%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Vorheriger Schlaganfall oder TIA	32 (24%)	64 (30%)	0.267*
KHK	26 (20%)	44 (21%)	0.891*
paVK	9 (7%)	18 (8%)	0.682*
Herzschrittmacher	10 (8%)	8 (4%)	0.141*
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>27 (21%)</b>	<b>20 (10%)</b>	<b>0.006*</b>

Akute Symptomatik und Lysetherapie			
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>12 [7-18]</b>	<b>8 [5-16]</b>	<b>&lt;0.001†</b>
<b>NIHSS &gt;15 Punkte vor Lyse</b>	<b>48 (36%)</b>	<b>54 (26%)</b>	<b>0.040*</b>
Glucose >180 mg/dl	19 (15%)	21 (10%)	0.229*
<b>CRP &gt;0.5 mg/dl</b>	<b>62 (48%)</b>	<b>71 (34%)</b>	<b>0.016*</b>
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	22 (17%)	31 (15%)	0.759*
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	8 (6%)	6 (3%)	0.169*
MRT-basiert	47 (35%)	94 (44%)	0.115*
Linkshemisphärischer Infarkt	68 (51%)	91 (43%)	0.265*
Onset-to-treatment-time (min)	131 [101-165]	120 [98-160]	0.218†
Door-to-needle-time (min)	60 [46-78]	55 [44-72]	0.090†
Aufnahme während working hours	49 (37%)	89 (42%)	0.366*
<b>Schlaganfallursache (3 Kategorien)nach TOAST</b>			<b>&lt;0.001*</b>
Makroangiopathisch	5 (4%)	61 (29%)	
Kardioembolisch	125 (94%)	15 (7%)	
Andere Ursache	3 (2%)	136 (64%)	
Komplikationen			
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	9 (7%)	6 (3%)	0.104*
<b>Pneumonie</b>	<b>25 (19%)</b>	<b>21 (10%)</b>	<b>0.023*</b>
SICH	6 (5%)	8 (4%)	0.783*
ACS	3 (2%)	5 (2%)	1.000*
Endpunkte			
Mortalität an Tag 7	13 (10%)	10 (5%)	0.078*
<b>Mortalität nach 3 Monaten</b>	<b>37 (28%)</b>	<b>31 (15%)</b>	<b>0.005*</b>
<b>Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS=0-2)</b>	<b>41 (31%)</b>	<b>108 (51%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung.			

### 3.6.4. Zusatzanalyse für Nikotinabusus

Innerhalb der Gesamtkohorte waren Patienten, die einen lysefähigen Schlaganfall erlitten hatten und Raucher waren, im Median 12 Jahre jünger und um drei Punkte leichter betroffen auf der NIHSS. Raucher hatten eine signifikant höhere Rate an paVK, jedoch hatten sie signifikant seltener Vorhofflimmern (Tabelle 17).

**Tabelle 17.** Univariate Analyse für Nikotinabusus.

	Raucher (N=72)	Nichtraucher (N=273)	p
<b>Demographie und Risikofaktoren</b>			
<b>Frauen</b>	<b>28 (39%)</b>	<b>145 (53%)</b>	<b>0.035*</b>
<b>Alter in Jahren</b>	<b>65 [55-73]</b>	<b>77 [70-84]</b>	<b>&lt;0.001†</b>
<b>Alter &gt; 80 Jahre</b>	<b>9 (13%)</b>	<b>107 (39%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Arterieller Hypertonus	56 (78%)	232 (85%)	0.155*
Diabetes mellitus	16 (22%)	70 (26%)	0.647*
Hypercholesterinämie	35 (49%)	111 (41%)	0.343*
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>13 (18%)</b>	<b>120 (44%)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Vorheriger Schlaganfall oder TIA	19 (26%)	77 (28%)	0.883*
KHK	15 (21%)	55 (20%)	0.871*
<b>paVK</b>	<b>11 (15%)</b>	<b>16 (6%)</b>	<b>0.014*</b>
Herzschrittmacher	1 (1%)	17 (6%)	0.137*
Herzinsuffizienz	5 (7%)	42 (16%)	<b>0.081*</b>
<b>Akute Symptomatik und Lysetherapie</b>			
<b>NIHSS vor Lyse (stetig)</b>	<b>7 [5-15]</b>	<b>10 [6-17]</b>	<b>0.023†</b>
NIHSS >15 Punkte vor Lyse	15 (21%)	87 (32%)	0.081*
Glucose >180 mg/dl	5 (7%)	35 (13%)	0.215*
CRP >0.5 mg/dl	26 (36%)	107 (40%)	0.588*
Systolischer Blutdruck >185 mmHg bei Aufnahme	15 (21%)	38 (14%)	0.144*
Diastolischer Blutdruck >110mmHg bei Aufnahme	3 (4%)	11 (4%)	1.000*
MRT-basiert	26 (36%)	115 (42%)	0.419*
Linkshemisphärischer Infarkt	35 (49%)	124 (45%)	0.690*
Onset-to-treatment-time (min)	126 [90-165]	123 [100-160]	0.926†
Door-to-needle-time (min)	52 [44-71]	57 [45-75]	0.425†
Aufnahme während working hours	25 (35%)	113 (41%)	0.344*
<b>Schlaganfallursache (3 Kategorien) nach TOAST</b>			<b>&lt;0.001*</b>
Makroangiopathisch	21 (29%)	43 (16%)	
Kardioembolisch	14 (19%)	126 (46%)	
Andere Ursache	37 (51%)	104 (38%)	
<b>Komplikationen</b>			
Hirnödem mit raumfordernder Wirkung	1 (1%)	14 (5%)	0.325*
Pneumonie	5 (7%)	41 (15%)	0.081*

SICH	2 (3%)	12 (4%)	0.743*
ACS	1 (1%)	7 (3%)	1.000*
Endpunkte			
Mortalität an Tag 7	2 (3%)	21 (8%)	0.186*
<b>Mortalität nach 3 Monaten</b>	<b>7 (10%)</b>	<b>61 (22%)</b>	<b>0.027*</b>
<b>Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS=0-2)</b>	<b>38 (53%)</b>	<b>111 (41%)</b>	<b>0.040*</b>
Angaben als Anzahl (%) oder Median [IQR]; *zweiseitiger Fisher's Exact Test, † MWU-Test. Angaben können in der Summe mehr als 100% ergeben aufgrund von Aufrundung.			

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass die Anwendung der MRT zur Indikationsstellung für eine Lysetherapie mit einem niedrigeren Risiko einer SICH und einer niedrigeren Frühmortalität (Mortalität an Tag 7) assoziiert ist. Allerdings sind für das Outcome nach drei Monaten die Unterschiede zwischen MRT- und CT-Gruppe nicht statistisch signifikant; es ist aber noch immer ein leichter Vorteil zu Gunsten der MRT-Gruppe zu erkennen.

### 4.1. Mortalität an Tag 7, SICH und Hirnödemen

Die signifikant niedrigere Mortalität an Tag 7 in der MRT-Gruppe im Vergleich zur CT-Gruppe lässt sich teilweise durch die signifikant geringere Rate an SICH in der MRT-Gruppe erklären. Von den 23 Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstarben, verstarben 39% aufgrund einer SICH. An diesem Punkt bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse vorheriger Studien [69,70], die beide zu der Schlussfolgerung kamen, dass die CT-basierte Lysetherapie im Vergleich zur MRT-basierten Lysetherapie mit einem höheren Risiko einer SICH einhergeht. Jedoch verstarben 48% der Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben waren, aufgrund großer Infarkte, die zur Entwicklung eines Hirnödems mit raumfordernder Wirkung führten. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Indikationsstellung zur Lysetherapie mittels MRT nicht nur die Rate an SICH reduziert, sondern insbesondere auch die Rate an Lysetherapien bei Patienten, die aufgrund der Größe ihres Hirninfarktes nicht von der Therapie profitiert hätten und früh an den Folgen ihres großen Hirninfarktes versterben. Die durchgeführten multivariaten Analysen scheinen diese Theorie ebenfalls zu unterstützen: im ersten Modell, in welchem SICH und Hirnödem nicht einbezogen wurden, war MRT-Bildgebung unabhängig mit dem Überleben nach 7 Tagen assoziiert. (Tabelle 8) Diese Assoziation war nicht mehr signifikant, nachdem SICH und Hirnödem in das multivariate Modell einbezogen wurden. Bezieht man also die beiden Komplikationen mit ein, die durch die MRT besser vorausgesagt zu werden scheinen, verliert die Bildgebungsmethode an sich ihre Assoziation mit dem Überleben nach 7 Tagen. (Tabelle 9)

In der MR-DWI lässt sich derjenige Anteil des durch den Schlaganfall betroffenen Hirngewebes darstellen, der mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Ischämie

irreversibel geschädigt ist [49]. Patienten mit großen DWI-Läsionen haben ein erhöhtes Risiko einzubluten bzw. ein Hirnödem mit raumforderndem Effekt zu entwickeln. Daher lässt sich mit Hilfe der Informationen aus der DWI abschätzen, bei welchen Patienten das Risiko für die Entwicklung von Komplikationen größer ist als die Wahrscheinlichkeit, von der Lysetherapie zu profitieren [74]. Anders betrachtet, haben Patienten mit klinisch ähnlich schweren neurologischen Symptomen, aber zum Zeitpunkt der Bildgebung (noch) kleinen Bereichen von irreversibel geschädigtem Hirngewebe ein geringeres Risiko einer SICH. Die Wahrscheinlichkeit, von der Lysetherapie zu profitieren, ist bei den letztgenannten Patienten höher. Unterstützend für diese Hypothese lassen sich die Ergebnisse einer CT-basierten Kohortenstudie aus Helsinki heranziehen [75]: die Autoren konnten zeigen, dass das Vorhandensein von Infarkt-Frühzeichen in der CT ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines Hirnödems war. Ein schweres Hirnödem war in dieser Studie als Hirnschwellung mit Mittellinienverschiebung definiert [75].

#### **4.1.1. SICH, Hirnödem und Frühmortalität in anderen Studien**

Die Rate an SICH in unserer Kohorte ist mit 4% vergleichbar mit den Ergebnissen der randomisierten Placebo-kontrollierten Lysestudien: NINDS gibt eine Rate von SICH von 6% an, ECASS 2 berichtet eine Rate von 9% und ECASS 3 eine Rate von 2% [20,22,26]. In den Daten aus der SITS-MOST- Studie wird eine Rate von 2% berichtet [24]. Zu beachten ist beim Vergleich dieser Zahlen, dass die gewählten Definitionen für SICH in den einzelnen Studien leicht voneinander abweichen. Die für diese Arbeit gewählte Definition entspricht der in der ECASS 3 Studie [26].

Andere Beobachtungsstudien berichten ähnliche Zahlen: Köhrmann et al. berichten eine Rate von SICH von 6%, Schellinger et al. berichten eine Rate von SICH von 5% [69,70].

In unserer Kohorte entwickelten insgesamt 4% der Patienten ein Hirnödem mit raumfordernder Wirkung. Dies ist ebenfalls vergleichbar mit den Daten aus vorherigen Studien: NINDS berichtet eine Rate von 4% für die Entwicklung eines Hirnödems, in ECASS 3 entwickelten 7% der Patienten in beiden Gruppen (rt-PA und Placebo) ein Hirnödem [20,26]. Eine Kohortenstudie aus Helsinki mit 943 Patienten berichtete über eine Rate von Hirnödem mit Mittellinienverschiebung von 10% nach Lysetherapie mit rt-PA [75].

In unserer Kohorte waren innerhalb von 7 Tagen 7% der Patienten verstorben. Nur ECASS 2 berichtet Daten zur 7-Tages-Mortalität: diese ist mit 6% vergleichbar mit der bei uns beobachteten Häufigkeit [22].

#### **4.2. Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten**

Bereits in den univariaten Analysen hatte die Bildgebungsmethode keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Mortalität oder Unabhängigkeit (definiert als ein mRS von Null bis Zwei Punkten) nach 3 Monaten. In den multivariaten Analysen bestätigte sich dies: in keinem der Modelle erwies sich die Bildgebungsmodalität als signifikante Einflussgröße.

Diese Ergebnisse lassen die Interpretation zu, dass die Wahl der Bildgebungsmethode hauptsächlich einen Einfluss auf die Akutphase nach Lysetherapie hat: Die Komplikationen, die früh nach Lysetherapie auftreten (SICH und Hirnödem) und die besser durch die MRT vorhergesagt werden, beeinflussen vor allem den Verlauf innerhalb der ersten sieben Tage. Im weiteren Verlauf scheinen Risikofaktoren für Mortalität, die nicht neurologisch sind, einen größeren Einfluss zu gewinnen. In unserer Kohorte beobachteten wir insbesondere einen Einfluss von kardialen Vorerkrankungen auf die Mortalität nach 3 Monaten: KHK und Herzinsuffizienz. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit zum Langzeitverlauf nach Schlaganfall: Hankey berichtet, dass insbesondere im Langzeitverlauf die kardiovaskuläre Morbidität einer der Hauptprädiktoren für Mortalität ist [76].

Desweiteren hatte die Entwicklung einer Pneumonie einen signifikanten Einfluss sowohl auf die Mortalität als auch auf Unabhängigkeit nach 3 Monaten. Auch hier lässt sich ein Zusammenhang mit einer kardialen Vorerkrankung postulieren: Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung haben ein erhöhtes Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln [77].

In den multivariaten Analysen für Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit vorherige Ergebnisse: wie bereits häufig beschrieben, zeigten sich auch in unserer Kohorte Alter und Schlaganfallsschweregrad als unabhängige Prädiktoren für das Outcome [76, 78]. Weitere unabhängige Prädiktoren für Mortalität und funktionelles Outcome nach 3 Monaten waren die Entwicklung einer Pneumonie und der CRP-Wert bei Aufnahme. Die Entwicklung einer Pneumonie als unabhängige Einflussgröße für Mortalität nach



Schlaganfall ist in der Literatur vielfach beschrieben [79,80]. Ebenso gibt es mehrere Studien, die zeigen konnten, dass ein erhöhter CRP-Wert bei Aufnahme bzw. in den ersten 24 Stunden nach Schlaganfallereignis ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität ist [81-83].

#### **4.2.1. Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten in anderen Studien**

Die Mortalität nach 3 Monaten lag in unserer Kohorte mit 20% deutlich höher als beispielsweise während der ECASS 2-Studie (10%) [22] oder in der SITS-MOST-Studie (11%) [24]. Die deutlich höhere Mortalitätsrate in unserer Kohorte ist wahrscheinlich durch den höheren Anteil älterer Patienten zu erklären: der Altersmedian lag in unserer Kohorte bei 75 [67-83] Jahren. Aus den Daten der NINDS-Studie, die als einzige randomisierte Plazebo-kontrollierte Thrombolysestudie auch Patienten über 80 Jahre eingeschlossen hat, geht eine Mortalitätsrate von 17% hervor [20]. Unterstützend für diese Erklärung, dass die insgesamt höhere Mortalität durch den höheren Anteil von Patienten älter als 80 Jahre bedingt ist, können Ergebnisse von Studien herangezogen werden, die sich ausdrücklich mit der Sicherheit und Effektivität der Lysetherapie bei Patienten in dieser Altersgruppe auseinandergesetzt haben: Ringleb et al. berichten eine Mortalitätsrate nach 3 Monaten von über 80-Jährigen Patienten zwischen 26% und 29% [37]; Sylaja et al. berichten aus Daten der CASES-Studie von einer Mortalitätsrate von 35% bei Patienten, die älter als 80 Jahre waren [36].

In unserer Kohorte waren nach 3 Monaten 43% der Patienten unabhängig, d.h. sie erreichten auf der mRS einen Punktwert von Null bis Zwei. Dies sind deutlich weniger als beispielsweise in der ECASS 3-Studie: hier erreichten 69% der per-protocol Patienten einen mRS von Null bis Zwei [26]. Die SITS-ISTR-Studie berichtete eine Rate von Unabhängigkeit nach 3 Monaten von 58% [27].

Ein sogenanntes *favorable outcome* (mRS 0-1), wie es beispielsweise NINDS und ECASS 3 definierten, erreichten in unserer Kohorte 34% der Patienten. Dies ist vergleichbar mit NINDS (39% *favorable outcome*), aber ein geringerer Anteil als ECASS 3 (55% mit *favorable outcome*) [20,26].

### 4.3. Zusatzanalysen für Geschlecht und Vorhofflimmern

In den univariaten Analysen für Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten zeigte sich, dass in unserer Kohorte signifikant mehr Frauen verstorben waren und signifikant weniger Frauen nach 3 Monaten die funktionelle Unabhängigkeit erreicht hatten. In der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse zu der Frage, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Outcome nach Lysetherapie hat. Während einige Studien einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf das Outcome zeigen konnten [84- 86], kamen zwei neuere Studien zu dem Ergebnis, dass das funktionelle Outcome nach ischämischen Schlaganfall nicht durch das Geschlecht der Patienten beeinflusst wird [87,88].

Um die Unterschiede bezüglich Geschlecht, die sich in dieser Arbeit in den Analysen zum Outcome nach 3 Monaten fanden, besser erklären zu können, wurden weitere Analysen durchgeführt (Tabelle 14): beim univariaten Vergleich zwischen Frauen und Männern in unserer Kohorte zeigte sich, dass die Frauen im Schnitt zehn Jahre älter waren und um vier Punkte schwerer betroffen waren auf der NIHSS. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Unterschiede hinsichtlich Mortalität und Unabhängigkeit nach 3 Monaten am ehesten durch das höhere Lebensalter und den schwereren Schlaganfall der weiblichen Patienten in unserer Kohorte bedingt sind.

Analog hierzu können die Ergebnisse hinsichtlich des Vorhofflimmerns (Tabelle 16) interpretiert werden: in unserer Kohorte zeigte sich, dass Patienten, die nach 3 Monaten verstorben waren, signifikant häufiger an Vorhofflimmern litten. Auch hier konnte der univariate Vergleich für Vorhofflimmern zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern in unserer Kohorte im Schnitt sieben Jahre älter waren und gemessen am NIHSS um vier Punkte schwerer betroffen waren.

In der Literatur finden sich zwei kleinere retrospektive Studien, die ebenfalls ein schlechteres Outcome nach Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall und Vorhofflimmern berichteten [89,90]. Auch dort zeigte sich jedoch, dass Patienten mit Vorhofflimmern im Schnitt älter waren [90] bzw. einen höheren Schlaganfallschweregrad bereits vor Lysetherapie aufwiesen [89]. Eine neuere große Beobachtungsstudie mit 7.091 Patienten [91] konnte jedoch zeigen, dass Vorhofflimmern kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome nach Lysetherapie ist. Vielmehr zeigte sich, dass Vorhofflimmern eher als Marker für höheres Alter und höheren Schlaganfallschweregrad vor Lysetherapie angesehen

werden sollte und die eigentlichen Einflussgrößen Alter und Schlaganfallschweregrad selbst sind [91].

Abschließend lässt sich also sagen, dass Alter und Schlaganfallschweregrad als die hauptsächlichen Prädiktoren für das Langzeitoutcome nach einem Schlaganfall gelten [76,78] und somit hinreichend die hier diskutierten Ergebnisse erklären.

#### **4.4. Zusatzanalysen für Hypercholesterinämie und Nikotinabusus**

In der univariaten Analyse für Mortalität nach 3 Monaten zeigte sich, dass Patienten, die verstorben waren, signifikant seltener Raucher waren und signifikant seltener eine Hypercholesterinämie hatten. Um diese zunächst paradox erscheinenden Zusammenhänge genauer zu analysieren, wurden auch hier univariate Analysen für Nikotinabusus und Hypercholesterinämie durchgeführt (Tabellen 15 und 17).

Hier zeigte sich, dass Raucher in unserer Kohorte im Schnitt zwölf Jahre jünger waren und um drei Punkte weniger schwer betroffen auf der NIHSS. Anders ausgedrückt, erleiden Raucher früher im Leben einen Schlaganfall als Nichtraucher, jedoch überleben sie diesen häufiger auch langfristig.

In der Literatur finden sich Ergebnisse, die zu einer ähnlichen Interpretation kommen: Ovbiagele et al [92] konnten in einer retrospektiven Analyse der NINDS-Daten hinsichtlich Nikotinabusus zeigen, dass die Raucher in der NINDS-Studie im Schnitt sechs Jahre jünger waren als die Nichtraucher. Desweiteren beobachteten sie zwar, dass Raucher in den ersten Tagen nach Lysetherapie mehr von der Lysetherapie profitierten; jedoch bestand nach 3 Monaten zwischen Rauchern und Nichtrauchern kein signifikanter Unterschied bezüglich des funktionellen Outcomes [92].

Aries et al [93] kommen auf der Grundlage einer prospektiven Kohortenstudie zu der Schlussfolgerung, dass Raucher nicht mehr von der Lysetherapie profitieren als Nichtraucher, und interpretierten den Einfluss des Rauchens im Wesentlichen als Alterseffekt, da auch in ihren Daten die Raucher deutlich jünger waren als die Nichtraucher [93].

Analog dazu zeigte sich, dass Patienten in unserer Kohorte mit einer Hypercholesterinämie im Schnitt sieben Jahre jünger waren und um vier Punkte weniger schwer betroffen waren auf der NIHSS. In der Literatur wurde ebenfalls beschrieben, dass Patienten mit Hypercholesterinämie, die einen Schlaganfall erleiden, im Schnitt deutlich jünger sind [94]; bzw. dass Patienten, die eine Statintherapie erhalten und einen Schlaganfall erleiden, im Schnitt jünger sind [95].

Mizrahi et al. beschrieben zwar ebenfalls ein besseres Outcome in der Gruppe von Patienten mit Hypercholesterinämie verglichen mit Patienten mit normalen Cholesterinwerten; sie interpretierten dies jedoch ebenfalls als hauptsächlich durch das jüngere Patientenalter beeinflusst [94]. Desweiteren gibt es Hinweise, dass hohe Cholesterinwerte bei älteren Patienten ein Parameter für einen insgesamt besseren Ernährungs- und allgemeinen Gesundheitszustand sein könnten und somit dies der eigentliche Effektor für das bessere Outcome nach Schlaganfall ist [96]: in einer Analyse aus Daten des Honolulu Heart Programs konnten Schatz et al [96] zeigen, dass bei Personen, die älter als 75 Jahre waren, ein niedriger Serumcholesterinspiegel mit einer höheren Mortalität korreliert war. Eine mögliche Erklärung dieses Zusammenhangs ist, dass ein niedriger Serumcholesterinspiegel im Alter durch einen insgesamt schlechteren Gesundheitszustand verursacht wird und zum Beispiel chronische Erkrankungen vorliegen [97].

Am ehesten lassen sich die Unterschiede hinsichtlich Mortalität nach 3 Monaten in Bezug auf Nikotinabusus und Hypercholesterinämie durch die beschriebenen Unterschiede im Lebensalter und des Schlaganfallschweregrades als Confounder erklären. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass in den multivariaten Analysen unter Adjustierung für Alter und NIHSS weder Nikotinabusus noch Hypercholesterinämie unabhängige Prädiktoren für das Outcome nach 3 Monaten waren.

#### **4.5. Kardiale Vorerkrankungen und Outcome nach 3 Monaten**

In unserer Kohorte war das Vorhandensein kardialer Vorerkrankungen (KHK und Herzinsuffizienz) signifikant assoziiert mit Mortalität nach 3 Monaten. KHK erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für Mortalität (Tabellen 9 und 11). Patienten, die nach 3 Monaten funktionell unabhängig waren, wiesen signifikant seltener eine Herzinsuffizienz auf. (Tabelle 12)

Hankey [76] kam in einer Übersichtsarbeit zum Langzeitverlauf nach ischämischem Schlaganfall zu der Schlussfolgerung, dass die kardiale Manifestation der systemischen Atherosklerose (KHK), unter der viele der Schlaganfallpatienten leiden, im Langzeitverlauf die Hauptursache für Mortalität ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch auch, dass der Schweregrad der kardialen Vorerkrankung einen Einfluss auf die Möglichkeit einer zerebralen Bildgebung mittels MRT zu haben scheint: Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz

erhielten signifikant seltener eine MRT. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen häufiger eine intensive Überwachung ihrer Vitalparameter benötigen oder häufiger Schwierigkeiten haben, mehrere Minuten flach zu liegen. Da die Untersuchung mittels CT erstens kürzer ist und zweitens auch problemloser bei Patienten mit Monitor-Überwachung durchzuführen ist, wird möglicherweise bei diesen Patienten eine CT-Untersuchung bevorzugt.

Diese Beobachtung, dass Schlaganfallpatienten in MRT-Kohorten möglicherweise grundsätzlich kardial gesünder sind, könnte eine allgemeine Beobachtung sein, die dazu führt, dass MRT-basierte Studien stets ein besseres Langzeit-Outcome haben als CT-basierte Studien.

#### **4.6. Limitationen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterliegen Einschränkungen, die ihre Verallgemeinerung limitieren.

Zum Einen handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie, die nur an einem Zentrum durchgeführt wurde. Aufgrund der Zuteilung in die beiden Beobachtungsarme nach Verfügbarkeit der Bildgebungsmethode ist nicht auszuschließen, dass es hierbei zu einem „*baseline-bias*“ gekommen ist. Beim Vergleich der demographischen Eigenschaften und Vorerkrankungen der CT-Gruppe mit der MRT-Gruppe zeigte sich, dass in der CT-Gruppe signifikant mehr Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte waren als in der MRT-Gruppe. KHK und Herzinsuffizienz hatten keinen Einfluss auf die Rate an SICH; jedoch waren sie signifikant sowohl mit der Mortalität nach 7 Tagen als auch mit der Mortalität nach 3 Monaten assoziiert. Wie bereits weiter oben diskutiert, handelt es sich hierbei möglicherweise um einen methoden-immanten Bias in Bezug auf die MRT: Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, die häufiger an einer kritischen Herzkrankheit leiden und häufiger eine intensive Überwachung benötigen, scheinen seltener eine MRT zu erhalten.

Eine der Hauptlimitationen der Arbeit ist, dass wir keine Daten von Patienten berichten können, die aufgrund der Bildgebung nicht lysiert wurden. Es bleibt damit also unklar, ob Patienten mit großen DWI-Läsionen, die von der Therapie ausgeschlossen wurden, hierdurch therapeutisch benachteiligt waren oder von dieser Entscheidung profitiert haben.

Desweiteren war die MRT nicht 24 Stunden und insbesondere nicht an Feiertagen oder Wochenenden verfügbar. Dies führte dazu, dass 75% der Patienten, die eine MRT vor Lyse erhalten haben, während der sogenannten *working hours* (wochentags zwischen 8 und 17 Uhr) aufgenommen wurden. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung zum Einfluss des Aufnahmezeitpunktes auf das Behandlungsergebnis nach Lysetherapie, in welcher Daten aus unserer Klinik mit Tele-Stroke Units in Bayern verglichen wurden, hatte der Aufnahmezeitpunkt jedoch keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten [98].

Schließlich waren die Fallzahlen sowohl der Patienten, die eine SICH erlitten, als auch derer, die innerhalb von 7 Tagen verstorben waren, relativ niedrig. Dies mindert die Validität unserer Ergebnisse im Hinblick auf die durchgeführten statistischen Analysen.

## 5. Schlussfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: die durchgeführten Analysen belegen, dass die Anwendung der MRT zur Indikationsstellung für eine Lysetherapie mit einer signifikant niedrigeren Frühmortalität assoziiert ist. Diese Reduktion der Frühmortalität ist zum Einen in einer Reduktion der Rate an SICH begründet und zum Anderen durch eine Reduktion von Lysetherapien bei Patienten, die aufgrund ihres großen Schlaganfalles ein Hirnödem entwickeln.

Es lässt sich anhand der hier vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilen, ob diese strengere Selektion durch die MRT eventuell dazu führt, dass Patienten eine Lysetherapie vorenthalten wird, die trotz eines großen Hirninfarktes von einer solchen Therapie profitiert hätten.

Insgesamt erscheint der Einfluss der Bildgebungsmethode auf die frühe Phase nach der Lysetherapie beschränkt zu sein: im Outcome nach 3 Monaten zeigte sich in den hier vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der MRT- und der CT-Kohorte.

Desweiteren lässt sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen schlussfolgern, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine CT-Untersuchung erhalten und somit in Kohortenstudien die MRT-Gruppe kardial gesünder ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
2. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
4. Berger K. Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. In: Hartmann A, Heiss WD, eds. *Der Schlaganfall*. Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag, 2001:123-149.
5. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 581–598.
6. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry -The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179-1183.
7. Meairs S, Wahlgren N, Dirnagl U, et al. Stroke Research Priorities for the Next Decade- A Representative View of the European Scientific Community. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:75-82.
8. Nolte CH, Endres M. Management of acute ischemic stroke. *Internist* 2012;53:585-92.
9. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the Beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;40:1557-1563.
10. Ringelstein EB, Nabavi DG. Der akute Schlaganfall- klinische Differenzialdiagnose. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M, eds. *Schlaganfall*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2004:1-9.
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the



- American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2009;40:2276-93.
12. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than „ministrokes“. Stroke 2004;35:2453-2458.
  13. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the Brain Attack Study. Stroke 2006;37:769-775.
  14. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2009.
  15. Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Diener HC, Putzki N, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Deutschland: Georg-Thieme-Verlag, 2008:243-260.
  16. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Stroke 1993;24:35-41.
  17. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, 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.
  18. Landau WM, Nassief A. Editorial Comment- time to burn the toast. Stroke 2005;36:902-904. Comment on: Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. Stroke 2005;36:891-901.
  19. Madhani J, Movsowitz H, Kotler MN. Tissue plasminogen activator (t-PA). Ther Drug Monit 1993;15(6):546-551.
  20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
  21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, 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.

22. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
23. Marler JR, Tilley BC, Lu M, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649-1655.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
25. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
26. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
27. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 hours after acute ischemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303-1309.
28. Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Aktualisierung der Leitlinie Mai 2009. (Accessed June 1st, 2012 at <http://www.dgn.org/inhalte-kapitel/535-leitlinien-der-dgn-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls.html>)
29. Saver JL. Time is brain- quantified. *Stroke* 2006;37:263-266.
30. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al for the ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators. 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.
31. Nolte CH, Malzahn U, Kühnle Y et al. Improvement of Door-to-imaging time in acute stroke patients by implementation of an all-points alarm. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* 2013;22:149-53.
32. Larrue V, von Kummer R, Mueller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the ECASS-2-Study. *Stroke* 2001;32:438-441.

33. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:1-10.
34. Marti-Fabregas J, Bravo Y, Cocho D, et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with rtPA outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:85–90.
35. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous rtPA for acute ischemic stroke in clinical practice: the multicenter rtPA stroke study. *Circulation* 2002;105:1679-1685.
36. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(7):826-9.
37. Ringleb PA, Schwark Ch, Köhrmann M, et al. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):690-3.
38. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010;41:2568-2574.
39. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke* 2004;35:e27-29.
40. Hills NK, Johnston C. Why are eligible thrombolysis candidates left untreated? *Am J Prev Med* 2006;31(6S2):S210-S216.
41. Albers GW, Olivot JM. Intravenous alteplase for ischaemic stroke. *Lancet* 2007;369:249-250.
42. Clark WM, Wissmann S, Albers GW, et al for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;282:2019-2026.
43. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.

44. Dorado L, Millan M, Perez de la Ossa N, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurology* 2010;17:301-306.
45. Hill MD, Buchan AM; for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
46. Gebrauchsinformation Actilyse® (accessed February 10, 2013, at <http://www.pharmazie.com/graphic/A/17/1-24717.pdf>.)
47. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003;34:575-583.
48. Röther J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002;33:2438-2445.
49. Köhrmann M, Schellinger PD. Acute Stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR Imaging: Pro MR Imaging. *Radiology* 2009;251:627-633.
50. Wintermark M, Rowley HA, Lev MH. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: Pro CT. *Radiology* 2009;251:619-626.
51. Lövblad KO, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 2010;52:175-187.
52. Köhrmann M, Jüttler E, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD. Acute stroke imaging for thrombolytic therapy- an update. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:161-169.
53. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, et al. CT and Diffusion-Weighted MR Imaging in randomized order: Diffusion-Weighted Imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2206-2210.
54. Von Kummer R, Holle R, Grzyska U, et al. Interobserver Agreement in Assessing Early CT Signs of Middle Cerebral Artery Infarction. *Am J Neuroradiology* 1996;17:1743–1748.

55. Forsting M, Schellinger PD, Fiebach JB, Röther J. Bildgebung beim akuten Schlaganfall. In: Diener HC, Hacke W, Forsting M, eds. Schlaganfall. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2004:13-20.
56. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
57. Hotter B, Pittl S, Ebinger M, et al. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24h after symptom onset- 1000 Plus Study. *BMC Neurology* 2009;9:60.
58. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology* 2009;52:189-201.
59. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DMD, Selman WS, Lewin JS. Hyperacute stroke: ultrafast MR Imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology* 1999; 212:325–332.
60. Baird AE, Warach S. Magnetic Resonance Imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:583-609.
61. Fiebach JB, Schellinger PD, Sartor K, Heiland S, Warach S, Hacke W. Stroke MRI. Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag, 2003: 13-21, 22-29.
62. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by Diffusion/Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Ann Neurol* 2000;47:462-469.
63. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI Features of Intracerebral Hemorrhage Within 2 Hours From Symptom Onset. *Stroke* 1999;30: 2263-2267.
64. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke Magnetic Resonance Imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35:502-507.
65. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for Detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
66. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999;353:2036-2037.
67. Hjort N, Butcher K, Davis SM, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005;36:388-397.

68. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis- a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
69. Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, et al. MRI- versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
70. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
71. Deutsche Hochdruckliga e.V., DHL, Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2008. AWMF Register-Nr. 046–001. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/046-001\\_S2\\_Behandlung\\_der\\_arteriellen\\_Hypertonie\\_06-2008\\_06-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf) (last accessed February 02, 2013).
72. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:522-57.
73. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, et al. Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1999;67:81-93.
74. Singer OC, Kurre W, Humpich MC, et al. Risk assessment of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis using DWI-ASPECTS. *Stroke* 2009;40:2743-2748.
75. Strbian D, Meretoja A, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T, for the Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Cerebral edema in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Int J Stroke* 2012; epub ahead of print, DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.007881.x
76. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic Stroke/Transient ischaemic attack. *Cerebrovascular Diseases* 2003;16(suppl 1):14-19.
77. Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:1338-1345.
78. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EHE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke* 2011;42:1482-1488.

79. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011;77:965-972.
80. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeji JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* 2011;11:110.
81. Idicula TT, Brogger J, Naess H, et al. Admission C-reactive Protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the Bergen Stroke Study. *BMC Neurology* 2009;9:18.
82. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive Protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-924.
83. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-2464.
84. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke* 2000;31:1833-1837.
85. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke* 2005;36:809-814.
86. Elkind MSV, Prabhakaran S, Pittman J, et al. Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842.
87. Kent DM, Buchan AM, Hill MD. The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls and treatment-effect modification. *Neurology* 2008;71:1080.
88. Förster A, Gass A, Kern R, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 2009;40:2428-2432.
89. Sanak D, Herzig R, Kral M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome? *J Neurol* 2010;257:999-1003.
90. Seet RCS, Zhang Y, Wijedicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol* 2011;68:1454-1458.
91. Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolysed patients with stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2012; 43:1872-1877.

92. Ovbiagele B, Saver JL. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:293-295.
93. Aries MJH, Uyttenboogaart M, Koch MW, et al. Does smoking influence outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke? *Eur J Neurol* 2009;16:819-822.
94. Mizrahi EH, Waitzmann A, Arad M, Adunsky A. Functional outcome of elderly survivors of ischemic stroke: a retrospective study comparing non-hypercholesterolemic and hypercholesterolemic patients. *IMAJ* 2011;13:295-299.
95. Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, et al. Pretreatment with statins improve early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurol* 2010;10:47.
96. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-55.
97. Ettinger WH Jr, Sun WH, Binkley N, Kouba E, Ershler W. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M137-40.
98. Häusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, et al. Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. *Stroke* 2011;42:2521-2525.



## Anhang

### 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lea Morrin Gerischer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ MRT- versus CT-basierte Lysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Lea Gerischer

Berlin, den 09.04.2013

#### **Anteilserklärung an erfolgten Publikationen:**

Lea Gerischer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. MRI- based versus CT-based thrombolysis in acute ischemic stroke: Comparison of safety and efficacy within a cohort study. Cerebrovascular Diseases 2013;35:250-256. (DOI: 10.1159/000347071).

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenauswertung (Statistik und Interpretation), Verfassen des Manuskriptes und Erstellen der Tabellen, kritische Revision des Manuskriptes.

PD Dr. Christian Nolte

Lea Gerischer

Berlin, den 09.04.2013

## **8. Eigener Arbeitsaufwand**

Der Beitrag der Autorin zur vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit bestand im prospektiven Führen der Patienten-Datenbank im genannten Zeitraum (2008 bis 2010) und in der statistischen Auswertung der erhobenen Daten mittels SPSS.

Im Einzelnen umfasste die Tätigkeit der Datenerhebung das Erfassen der Basisdaten der eingeschlossenen Patienten und des weiteren stationären Verlaufes inklusive eventueller Komplikationen sowie die Nachbefragung der Patienten nach 3 Monaten.

Die statistische Auswertung wurde inklusive der Interpretation der statistischen Ergebnisse von der Autorin in selbstständiger Arbeit durchgeführt - nach Anleitung durch den betreuenden Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christian Nolte.

Schließlich wurde die Promotionsschrift von der Autorin selbstständig verfasst (siehe auch eidesstattliche Erklärung).

Zusätzlich wurde die aus dieser Arbeit entstandene Publikation mit dem Titel „*MRI-based versus CT-based thrombolysis in acute ischemic stroke: Comparison of safety and efficacy within a cohort study*“ in Erstautorenschaft von der Autorin verfasst.

## **9. Lebenslauf**

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



## 10. Publikationsliste

- Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. MRI- based versus CT-based thrombolysis in acute ischemic stroke: Comparison of safety and efficacy within a cohort study. Cerebrovascular Diseases 2013;35:250-256. (DOI: 10.1159/000347071). (Epub ahead of print)
- Häusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, Audebert HJ, Nolte CH. Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. Stroke 2011;42:2521-2525.
- Nolte CH, Doepp F, Schreiber SJ, Gerischer LM, Audebert HJ. Quantification of target population for ultrasound enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke. J Neuroimaging 2013;23:79-81. (Epub 2011 Aug 17)

## **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Christian Nolte für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die hervorragende Betreuung und die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Heinrich Audebert, PD Dr. med Jochen Fiebach und Dr. med Jan Scheitz für die Unterstützung und für die kritische Diskussion bei der Fertigstellung der zu dieser Dissertation gehörigen Publikation.

Außerdem möchte ich mich auch bei allen Patienten und deren Angehörigen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich auch bei meinen Eltern, die mich stets mit Rat und Tat unterstützen.