

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

DISSERTATION

Thrombolyseetherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls bei
Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der
Selbständigkeit (prämorbiditer Wert auf der modifizierten Rankin
Skala >2)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt in der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Michael Koch

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S.6
Abstract	S.7
1. Einleitung	S.9
1.1 Zielsetzung dieser Arbeit	S.9
1.2 Grundlagen	S.11
1.3 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls	S.11
1.4 Sozioökonomische Relevanz	S.12
1.5 Klinik des ischämischen Schlaganfalls	S.13
1.5.1 Standards zur Behandlung von Komplikationen	S.14
1.6 Thrombolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls	S.16
1.6.1 Voraussetzungen für die Thrombolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls	S.17
1.6.2 Komplikationen bei der intravenösen Thrombolyse	S.18
1.7 Literatur zur Fragestellung	S.19
2. Methoden	S.24
2.1 Lokale Datenbank akuter behandelter Schlaganfallpatienten (Charité Campus Benjamin Franklin)	S.24
2.1.1 Datenerhebung	S.25
2.1.2 Studienpopulation	S.25
2.1.3 Spezifikation der Patientengruppen	S.25
2.2 Modifizierte Rankin Skala	S.26
2.3 Adaptation der modifizierten Rankin Skala	S.26

2.4 National Institutes of Health Stroke Scale	S.27
2.5 Symptomatische intrazerebrale Blutung	S.29
2.6 Frühe neurologische Besserung	S.29
2.7 Statistik	S.30
2.8 Ethikvotum	S.30
3. Ergebnisse	S.31
3.1 Deskriptive Ergebnisse	S.31
3.2 Symptomatische intrazerebrale Blutungen	S.32
3.2.1 Vollständigkeit der Variable symptomatische intrazerebrale Blutung	S.32
3.2.2 Univariate Analyse der symptomatischen intrazerebralen Blutung	S.33
3.3 7-Tages-Mortalität	S.34
3.3.1 Vollständigkeit der Variable 7-Tages-Mortalität	S.34
3.3.2 Univariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität	S.35
3.3.3 Multivariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität	S.36
3.4 Frühe neurologische Besserung	S.37
3.4.1 Vollständigkeit der Variablen frühe neurologische Besserung	S.37
3.4.2 Univariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung	S.39
3.4.3 Multivariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung	S.39
3.5 Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S.41
3.5.1 Vollständigkeit der Variablen Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i>	

nach 3 Monaten	S.41
3.5.2 Univariate Analyse zum Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i>	
nach 3 Monaten	S.42
3.5.3 Multivariate Analyse zum Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i>	
nach 3 Monaten	S.43
4. Diskussion	S.45
4.1 Relevanz der Fragestellung	S.45
4.2 Einfluss des <i>prä-mRS</i> auf die Wahrscheinlichkeit einer sICB	
nach ECASS-III-Kriterien	S.46
4.3 Einfluss des <i>prä-mRS</i> auf die 7-Tages-Mortalität	S.48
4.4 Einfluss des <i>prä-mRS</i> auf die Wahrscheinlichkeit einer frühen	
neurologischen Besserung	S.50
4.5 Einfluss des <i>prä-mRS</i> auf das Wiedererlangen des ursprünglichen	
mRS nach 3 Monaten	S.51
4.6 Limitationen	S.53
5. Ausblick	S.55
6. Literaturverzeichnis	S.56
7. Anhang	S.69
7.1 Abkürzungsverzeichnis	S.69
7.2 Tabellenverzeichnis	S.70
7.3 Abbildungsverzeichnis	S.71
7.4 Tabellen zur Darstellung der Vollständigkeit	S.72
8. Lebenslauf	S.75

9. Publikationsliste	S.78
10. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen	S.80
11. Eidesstattliche Versicherung	S.81
12. Danksagung	S.82

Zusammenfassung

Hintergrund: Intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) innerhalb der ersten 4,5 Stunden ist bei ischämischen Schlaganfällen sicher und effektiv (1, 2). Ob dies auch auf Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit zutrifft, ist Gegenstand der Diskussion (3, 4). Der Anteil dieser Patienten liegt in Schlaganfallregistern bei 12-21%, in Thrombolyseregistern ist er mit 2-9% geringer (3, 5-8). Einige Arbeiten haben vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit als definitiven Ausschlussgrund einer Lysetherapie identifiziert (9, 10). Obwohl keine Kontraindikation, so scheint die Indikation zur Thrombolyse bei diesen Patienten zurückhaltender gestellt zu werden (9, 11). Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit auf Sicherheit und Outcome der rt-PA Therapie des akuten Schlaganfalls zu untersuchen.

Methoden: Die analysierten Daten stammen aus dem Thrombolyseregister des Campus Benjamin Franklin – Charité (CBF). Der Grad der vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit wurde mittels der modifizierten Rankin Skala (prä-mRS) in 4 Gruppen eingeteilt: prä-mRS 0-2, 3, 4 und 5. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen prä-mRS und Sicherheit sowie Outcome mittels Regressionsanalyse (Referenz prä-mRS 0-2). Betrachtet wurden die Endpunkte 1.) symptomatische intrazerebrale Blutung (sICB), 2.) 7-Tages-Mortalität, 3.) frühe neurologische Besserung und 4.) Wiedererlangen des ursprünglichen mRS. Im Zeitraum von 2008 bis 2013 erhielten 985 Patienten eine intravenöse rt-PA Therapie, davon 766 mit prä-mRS 0-2; 128 mit prä-mRS 3; 65 mit prä-mRS 4; 26 Patienten (prä-mRS 5 und unklarer prä-mRS) wurden nicht analysiert.

Ergebnis: Es wurde für Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit 1.) kein signifikanter Zusammenhang zu der Rate an sICB ($p=0,277$) gefunden. Die multivariaten Analyse zeigten 2.) einen signifikanten Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit ($prä-mRS=4$) und der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 7 Tagen nach Ereignis zu versterben ($OR_{adj}=3,31$; $95\%CI=1,34-8,18$). Sowie 3.) einen signifikanten Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit ($prä-mRS=4$) und geringerer Wahrscheinlichkeit auf eine frühe neurologische Besserung ($OR_{adj}=0,60$; $95\%CI=0,40-0,89$). Weiterhin 4.) einen signifikanten Zusammenhang zwischen vorbestehenden

Einschränkungen der Selbstständigkeit (*prä-mRS=3*) und der Wahrscheinlichkeit, den ursprünglichen mRS wieder zu erreichen ($OR_{adj}=0,48$; $95\%CI=0,28-0,81$).

Schlussfolgerung: Die Therapie des akuten Schlaganfalls mit intravenösem rt-PA ist bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit bezüglich der Hauptkomplikation sICB sicher. Eine vorbestehende Behinderung ist ein negativer Prädiktor, ein Effekt der Therapie ist trotzdem vorhanden. Das Ergebnis gibt keinen Anlass, Patienten von einer rt-PA Therapie auszuschließen.

Auf Grund der hohen Effektgrößen sollten zukünftige Arbeiten zum ischämischen Schlaganfall für den prä-mRS adjustieren. Neue Therapieansätze wie die prähospitale Lyse oder die endovaskuläre Behandlung sollten den Grad der prämorbidn Einschränkungen bei der Beurteilung des funktionellen Ergebnisses berücksichtigen ([12](#), [13](#)).

Abstract

Background: Intravenous thrombolysis with Alteplase (rt-PA) for acute ischemic stroke is beneficial and safe if given within 4.5 hours of symptom onset ([1](#), [2](#)). Whether this is true for patients with pre-existing dependency is currently under debate ([3](#), [4](#)). In stroke registries 12-21% of all patients had a pre-existing dependency or received nursing ([5-7](#)). This number is lower in thrombolysis registries (2-9%) ([3](#), [5](#), [8](#)). Pre-existing dependency might be considered as a contraindication by many physicians, though it is not ([9](#), [11](#)). Aim of this work is to investigate the influence of premorbid dependency on safety and outcome of rt-PA therapy in acute stroke.

Methods: We analyzed data from the thrombolysis registry at Campus Benjamin Franklin - Charité. Dependency and pre-existing dependency were determined according to modified Rankin Scale (mRS and *pre-mRS*). We formed 4 groups of pre-existing disabilities, *pre-mRS* 0-2, 3, 4 and 5 ([14](#), [15](#)). Logistic regression analysis was performed to test influence of pre-stroke mRS on safety and outcome (reference *pre-mRS* 0-2). We analyzed 1.) symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), 2.) mortality within the first week, 3.) early neurological improvement, 4.) achievement of pre-mRS three months after stroke (lack of worsening). Between 2008 and 2013, 985 patients received intravenous

rt-PA at CBF. Distribution was: 766 patients *pre-mRS*=0-2; 128 patients *pre-mRS*=3; 65 patients *pre-mRS*=4. 26 patients (*pre-mRS* 5 and uncertain *pre-mRS*) were not analyzed.

Results: Univariate analysis showed no significant association between pre-existing dependency and 1.) sICH ($p=0,277$). In multivariate regression preexisting dependency was independently associated 2.) with 7-day-mortality for patients with *pre-mRS* 4 ($OR_{adj}=3,31$; $95\%CI=1,34-8,18$), 3.) lack of early neurological improvement independent for patients with *pre-mRS* 3 ($OR_{adj}=0,60$; $95\%CI=0,40-0,89$) and 4.) chance to regain pre-stroke mRS after 3 months for patients with *pre-mRS* 3 ($OR_{adj}=0,48$; $95\%CI=0,28-0,81$).

Conclusion: The therapy with intravenous rt-PA in patients with pre-existing dependency is, concerning the major side effect sICH, safe. Pre-existing dependency is a negative predictor. Nevertheless therapy does have an effect. These results give no reason to exclude patients from thrombolysis.

Future studies should adjust for prestroke dependency. New therapy options like mobile thrombolysis and intra-arterial treatment should consider the impact of premorbid dependency when judging the functional outcome ([12](#), [13](#)).

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung dieser Arbeit

Der ischämische Schlaganfall ist für den Betroffenen, wie bei kaum einer anderen Erkrankung, ein Wendepunkt im Leben. Neben den gesundheitlichen und sozialen Beeinträchtigungen für den Patienten müssen die sozioökonomischen Folgen für die Gesellschaft betrachtet werden. Deren Bedeutung in unserem Gesundheitssystem wird auf Grund der demographischen Entwicklung in den kommenden Jahrzehnten voraussichtlich weiter steigen ([16-18](#)). In den letzten Jahrzehnten wurden neue Therapien bei ischämischem Schlaganfall etabliert ([1](#), [2](#), [19-21](#)). Als Erfolg sank die Mortalität seit 1970 relativ um ~5%/Jahr ([22](#)).

Ältere Menschen leiden häufiger unter Erkrankungen. Die Summe dieser Erkrankungen kann zu Einschränkungen der Selbstständigkeit führen. Zur Beschreibung wird im Folgenden der Begriff „vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit“ verwendet. Zunehmendes Alter ist der stärkste singuläre Risikofaktor für ein Schlaganfallereignis ([23](#)). Als Therapie steht innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn die Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) zur Verfügung ([2](#)). Die Begriffe rt-PA Behandlung, Thrombolyse und Lysetherapie werden im folgenden Text synonym verwandt.

Vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit waren für die European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS-I) ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie ([24](#)). In der National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Studie und den ECASS-II- und ECASS-III-Studien wurde dies nicht als Ausschlussgrund genannt ([1](#), [2](#), [25](#)). Die meisten Interventionsstudien haben vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit als Ausschlussgrund verwendet ([26-30](#)), die Mr Clean Studie bildet eine Ausnahme ([13](#)).

Die initiale Behandlung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall kann in folgenden Gebieten verbessert werden: Standards zur Behandlung von Komplikationen, neue Therapiemethoden, schnellere Akuttherapie der Betroffenen, Zulassungserweiterung der Thrombolysetherapie und umfassende Anwendung der bestehenden Zulassung.

Diese Arbeit befasst sich mit einem Teilbereich der umfassenderen Anwendung der bestehenden Zulassung.

In Schlaganfallregistern liegt der Anteil an Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit oder Hilfsbedürftigkeit bei 12,4-21,4% (5-7). In Thrombolyseregistern ist der Anteil an Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit mit 2-8,9% geringer (3, 5, 8). Eine kanadische Untersuchung zeigte, dass vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit mancherorts als Kontraindikation gegen die Thrombolyse betrachtet werden (9). Weder in der Gebrauchsinformation noch in den für die Zulassung relevanten Studien (mit Ausnahme von ECASS-I) wurden vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit als Ausschlussgrund für eine Therapie des akuten ischämischen Schlaganfall mit rt-PA verwendet (1, 2, 11, 31). Dennoch scheint die Indikationsstellung für die Therapie mit rt-PA bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit zurückhaltender gestellt zu werden.

Eine große Patientengruppe scheint die zugelassene Therapie aus Sorge vor Komplikationen nicht zu erhalten. Ob vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit Einfluss auf die Sicherheit und den Erfolg einer systemischen Thrombolyse haben, ist nicht endgültig geklärt. Ziel ist es, diese Frage anhand der folgenden Parameter zu analysieren:

- symptomatische intrazerebrale Blutung (sICB) nach den Kriterien von ECASS-III, definiert als jede intrazerebrale Blutung, die zwischen 22 bis 36 Stunden festgestellt wird und mit einer Verschlechterung der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) von mindestens 4 Punkten einhergeht oder zum Tod führt
- 7-Tages-Mortalität
- frühe neurologische Besserung (Besserung der klinischen Defizite von mindestens 4 Punkten auf der NIHSS oder auf 0 Punkte auf der NIHSS)
- Wahrscheinlichkeit nach 3 Monaten den ursprünglichen Wert auf der modifizierten Rankin Skala wieder zu erlangen.

Untersucht werden Patienten, die schon vor dem ischämischen Schlaganfall nicht mehr selbstständig waren. Gemessen wird das Ausmaß der Einschränkungen der Selbstständigkeit anhand des Wertes auf der modifizierten Rankin Skala. Diese dient der Erfassung der Selbstständigkeit nach einem Schlaganfall in einem Bereich von 0 bis 6

Punkten. Das Ausmaß vorbestehender Einschränkungen wird mit dem Wert auf der prä-morbiden modifizierten Rankin Skala (prä-mRS) bestimmt. Im Folgenden wird der Wert auf der modifizierten Rankin Skala als der mRS verwandt, der Wert auf der prä-morbiden modifizierten Rankin Skala wird als der prä-mRS bezeichnet. Betrachtet wird insbesondere das Kollektiv mit einem prä-mRS ≥ 3 .

1.2 Grundlagen

Der Begriff „Schlaganfall“ fasst die beiden Entitäten zerebrale Blutung und ischämischer Schlaganfall zusammen. Der Begriff Ischämie beschreibt eine Unterversorgung von Gewebe mit Blut. Der ischämische Schlaganfall ist die plötzliche Unterversorgung des Gehirns mit Blut. Gemeinsam haben die beiden Erkrankungen zerebrale Blutung und ischämischer Schlaganfall das plötzliche Auftreten neurologischer Symptome. Eine Unterscheidung auf Grund der Klinik ist nicht möglich. Die Akuttherapie unterscheidet sich aber stark, eine schnelle Differenzierung ist daher notwendig. Sie erfolgt über eine Bildgebung des Kopfes mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Ca. 80% aller Schlaganfälle sind ischämische Schlaganfälle.

1.3 Epidemiologie des ischämischen Schlaganfalls

Nach ischämischen Herzerkrankungen stellen zerebrovaskuläre Erkrankungen weltweit die zweithäufigste Todesursache dar ([32](#)). Schlaganfälle waren 2010 weltweit für über 5.8 Millionen Todesfälle verantwortlich. Die Inzidenz und Prävalenz von Schlaganfällen betragen im Jahr 2010 weltweit ungefähr 16.9 Millionen bzw. 33 Millionen Personen mit einem Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität von 0,348. Im Vergleich dazu lagen 1990 die Mortalität, die Inzidenz und die Prävalenz bei ca. 4.6 Millionen, 10 Millionen, bzw. 17.9 Millionen Personen mit einem Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität von 0,461. Die absoluten Zahlen von Inzidenz, Prävalenz und schlaganfallassozierten Todesfällen sind gestiegen. Voraussichtlich wird die Anzahl der Todesfälle durch Schlaganfälle im Jahr 2030 bei 12 Millionen liegen ([16](#)). Laut der WHO muss in Europa mit einem Anstieg der Inzidenz von 1,1 Millionen Schlaganfällen im Jahr 2000 auf 1,5 Millionen im Jahr 2025

ausgegangen werden. Dennoch ist das Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität in den vergangenen 20 Jahren weltweit gesunken ([33](#), [34](#)).

In den USA ist die Mortalität durch Schlaganfälle gesunken. Diese sind nach ischämischen Herzerkrankungen, Lungenkrebs und chronischen Lungenerkrankungen nicht mehr die dritt-, sondern nun die vierthäufigste Todesursache. Die Mortalität durch Schlaganfälle lag in den USA im Jahr 1900 bei >150/100.000, bis zum Jahr 2010 ist diese auf ~40/100.000 gefallen ([22](#)). Aufgrund von Schlaganfällen werden in den USA jährlich 550.000 Menschen in Krankenhäuser aufgenommen, jedes Jahr versterben 150.000 Menschen ([18](#)). Perinatal und im höheren Lebensalter ist die Wahrscheinlichkeit am höchsten, an einem ischämischen Schlaganfall zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit eines perinatalen Schlaganfalls liegt bei 1/2300 Lebendgeburten ([35](#)). In den USA liegt die Inzidenz für ischämische Schlaganfälle von Kindern pro Jahr bei 1,2/100.000, von Erwachsenen bei ~200/100.000 ([36](#), [37](#)).

Der Verlust an Lebensqualität durch zerebrovaskuläre Erkrankungen, gemessen in disability-adjusted-life-years (DALY), steigt an ([16](#)). Weltweit gesehen ist der Schlaganfall auf den dritten Platz für den Verlust an Lebensqualität gestiegen ([38](#)). Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind, nach der Alzheimer-Erkrankung, der zweithäufigste Grund für eine erworbene kognitive Einschränkung. Bis zu einem Drittel aller Schlaganfallpatienten leidet nach 3 Monaten an einer Demenz ([39](#)). Der ischämische Schlaganfall ist in Deutschland sowie anderen entwickelten Ländern die häufigste Ursache für eine bleibende Behinderung im Erwachsenenalter ([40](#), [41](#)).

1.4 Sozioökonomische Relevanz

In England, Schottland, Wales und den Niederlanden verursacht der Schlaganfall 3-4% der direkten Kosten der Gesundheitsversorgung ([17](#)).

Die Lebenszeitkosten sind definiert als die Summe aller Kosten, die durch die Erkrankung im Laufe des weiteren Lebens anfallen. In den USA wurden im Jahr 1990 die Lebenszeitkosten pro Patient mit ischämischem Schlaganfall mit 103.576 US Dollar angegeben. Bei geschätzten 392.344 Schlaganfällen in diesem Jahr lagen somit die Lebenszeitkosten für Schlaganfälle bei 46,6 Milliarden US Dollar, davon entfielen 29 Milliarden US Dollar der Kosten auf ischämische Schlaganfälle ([18](#)).

Die Kosten für das erste Jahr eines Patienten mit erstmaligem Schlaganfall in Deutschland beliefen sich 2004 auf 18.517 Euro (17). Nach anderen Daten beliefen sich die direkten Kosten in den ersten 12 Monaten auf 9452 ± 7599 Euro und die indirekten auf 2014 ± 5312 Euro (42). Die Lebenszeitkosten wurden auf 43.129 Euro geschätzt. Für das Jahr 2004 wurden Gesamtkosten der Behandlung von Schlaganfällen für das deutsche Gesundheitssystem von 7,1 Milliarden Euro errechnet. Die Lebenszeitkosten, die durch Schlaganfälle im Zeitraum von 2006 bis 2025 entstehen werden, werden auf 108,6 Milliarden Euro geschätzt (17).

1.5 Klinik des ischämischen Schlaganfalls

Die Genese des ischämischen Hirninfarkts wird anhand der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Kriterien in 5 Kategorien klassifiziert (43):

- Kategorie I Arteriosklerose großer Arterien
- Kategorie II Kardio-Embolie
- Kategorie III lakunäre Infarkte
- Kategorie IV eindeutige andere Ursachen (z. B. Dissektionen, Vaskulitis, etc.)
- Kategorie V unklare oder uneindeutige und konkurrierende Genesen

In der klinischen Untersuchung präsentiert sich der ischämische Schlaganfall mit dem plötzlichen Auftreten von neurologischen Defiziten. Zu den typischen Untersuchungsbefunden gehören: plötzlich auftretende Paresen, Hypästhesien, Dysarthrien, Aphasien, Ataxien und Okulomotorikstörungen (in absteigender Häufigkeit) (44). Die Schwere eines Schlaganfalls wird in den meisten Erhebungen mit der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) gemessen. In der Primärdiagnostik muss durch eine Bildgebung eine zerebrale Blutung ausgeschlossen werden. Ca. 20-25% der Personen mit Verdacht auf einen Schlaganfall haben einen sogenannten „stroke mimic“ (45). Die häufigsten „stroke mimics“ sind: akute Hypoglykämie, Migräneaura, epileptischer Anfall mit Todd-Parese, peripher-vestibuläre Störung, zentral entzündliche Störung, dissoziative Störung (44).

In der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls gilt der Grundsatz „time is brain“. Für die Entscheidung über eine etwaige Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

müssen wesentliche Differentialdiagnosen ohne Zeitverlust ausgeschlossen werden. Die korrekte Diagnose bleibt auch im Verlauf wichtig, da falsch positive und falsch negative Patientengruppen entweder nicht ausreichend von der schützenden Sekundärprophylaxe profitieren und Medikamente ohne die entsprechende Indikation erhalten oder bei ansonsten gut behandelbaren Erkrankungen nicht die adäquate Therapie bekommen.

Die Einrichtung von auf die Behandlung des Schlaganfalls spezialisierten Stationen, den Stroke-Units, hat in großem Maße zur Reduktion der Letalität und Morbidität nach Schlaganfällen beigetragen ([44](#), [46](#)).

1.5.1 Standards zur Behandlung von Komplikationen

Die Mortalität nach einem Schlaganfall ist hoch ([16](#)). In einem Berliner Kollektiv verstarben 5,4% der Patienten bereits im Krankenhaus ([6](#)). In der ersten Woche nach dem Ereignis sind zerebrovaskuläre Ereignisse für 90% der Todesfälle verantwortlich. Als Ursachen der Sterblichkeit im folgenden Jahr kommen Lungenembolien, Lungenentzündungen und kardiale Erkrankungen hinzu ([47](#)). Davenport et al. fanden bei 59% von 607 Patienten, die mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen wurden, wenigstens eine Komplikation ([48](#)). Johnston et al. dokumentierten bei 95% von 279 Patienten wenigstens eine Komplikation ([49](#)). Im Gegensatz dazu fanden Grube et al. in einem Berliner Kollektiv nur bei 12,1% von 2349 Patienten eine Komplikation. Da signifikant weniger Patienten, die Komplikationen erlitten, in die Studie eingeschlossen werden konnten, ist sie weniger repräsentativ (Selektions-Bias) ([7](#)).

Ein Grund für die 7-Tages-Mortalität ist eine intrakranielle Druckerhöhung. Große Mediainfarkte und hemisphärielle Infarkte sind mit der Entwicklung eines massiven Hirnödems assoziiert. Diese Konstellation wird als maligner Mediainfarkt beschrieben und hat eine Mortalität von bis zu 80% in der ersten Woche ([50](#)). Als Therapie kann eine Hemikraniektomie, die unilaterale Entfernung eines großen Teils der Schädelkalotte, durchgeführt werden. Jüttler et al. konnten 2007 bei 32 Patienten unter 60 Jahren mit malignem Mediainfarkt eine reduzierte Mortalität für die Hemikraniektomie im Vergleich zu einer maximal konservativen Therapie nachweisen ([51](#)). 2014 konnte die Gruppe bei 112 Patienten im Alter zwischen 60 und 82 Jahren eine niedrigere Mortalität und ein verbessertes Outcome durch Operation nachweisen ([19](#)). Ein erhöhter intrakranieller

Druck konnte von Grube et al. bei 0,2% der Patienten festgestellt werden (7). In einer anderen Berliner Studie wurde festgestellt, dass ein erhöhter Hirndruck für 14,3% bzw. 8,3% (bei Krankenhausaufenthalt unter respektive über 7 Tagen) der Schlaganfallassozierten Todesfälle im Krankenhaus verantwortlich ist (6).

Die Bettlägerigkeit des Infarkt-Patienten erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose. Daher wird eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin empfohlen (52). Thrombosen und Lungenembolien treten bei 0,4% der Patienten auf (7).

Pathophysiologische Mechanismen von Infektionen, die das Outcome beeinflussen, sind Fieber, Immobilisation, Einfluss von Zytokinen und möglicherweise eine temporäre Schlaganfallbedingte Immunsuppression (53). Laut Aslanyan sind Pneumonien mit höherer Mortalität, hohem NIHSS und mRS sowie niedrigem Barthel-Index (einer Skala mit maximal 100 Punkten zur Erfassung der Selbstständigkeit) unabhängig assoziiert (54). Rocco et al. untersuchten 1016 Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten und mit rt-PA behandelt wurden. Von diesen erlitten 36,3% innerhalb der ersten Woche eine Infektion. Es zeigte sich bei Infektionen ein schlechteres Outcome nach 3 Monaten, aber keine entsprechende Assoziation zur Mortalität (55). Grube et al. fanden bei 5,9% der Patienten einen Harnwegsinfekt oder eine Pneumonie (7). Bei der Konstellation Tod im Krankenhaus und Aufenthalt von über 7 Tagen war bei 12,2% der Patienten eine Pneumonie ursächlich (6). Eine präventive Antibiotikatherapie nach ischämischen Schlaganfall wird aktuell nicht empfohlen (56, 57). Laut Vargas et al. führen Schlaganfallassozierte Infektionen bei prompter antibiotischer Therapie nicht zu einem schlechteren Outcome (58). In den Daten von Schwarz et al. zeigt sich für die Subgruppe von bettlägerigen Patienten ein Vorteil bei prophylaktischer Antibiotikatherapie (59).

Arteriosklerose ist ein Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Patienten mit ischämischen Schlaganfall haben ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte. Eine erweiterte Diagnostik bei Risikopatienten ist deshalb notwendig (60). Patienten, die zu ihrem ischämischen Schlaganfall einen Myokardinfarkt erleiden, haben eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer Pneumonie zu erkranken und eine erhöhte Mortalität (61).

1.6 Thrombolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls

Ein bahnbrechender Erfolg in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls war die Behandlung mit einem gewebespezifischen Plasminogenaktivator ([1](#), [2](#)). Rt-PA ist die gentechnisch hergestellte Variante dieses Enzyms. Als Fibrinolytikum kann es Blutgerinnsel auflösen. In der NINDS-Studie wurde ein verbessertes Outcome für die intravenöse Therapie mit rt-PA bei einem ischämischen Hirninfarkt gezeigt. In Teil 2 der Studie wurden 333 Patienten in Placebo- und Verumgruppe aufgeteilt, die Verumgruppe hatte nach 3 Monaten eine 30% höhere relative Wahrscheinlichkeit einen mRS ≤ 1 wieder zu erlangen ([1](#)). Als bedeutendste Erweiterung der Zulassung konnte 2008 in ECASS III die Wirksamkeit von rt-PA im Zeitfenster bis 4,5 Stunden nachgewiesen werden.

Bei einem typischen ischämischen Schlaganfall mit Verschluss eines großen Gefäßes sterben ca. 1.900.000 Nervenzellen pro Minute ab ([62](#)). Die Anzahl der Patienten, die mit intravenösen rt-PA behandelt werden müssen, damit ein Patient vor dem Verlust der Selbstständigkeit bewahrt werden kann (mRS >2), wird als „number needed to treat“ (NNT) bezeichnet. Die NNT ist zeitabhängig. Sie liegt im Zeitraum von 0-90 Minuten bei 3,6, zwischen 90-180 Minuten bei 4,3 und zwischen 180-270 Minuten bei 5,9 ([63](#)). In der „Get With the Guidelines – Stroke“ Datenbank wurden von 2003 bis 2007 über 250.000 Patienten mit ischämischem Schlaganfall festgehalten. Über 30.000 Patienten erreichten das Krankenhaus innerhalb der ersten 60 Minuten nach Symptombeginn. Dabei wurden die früh eintreffenden Patienten langsamer behandelt als die spät eintreffenden Patienten ([64](#)). Evenson et al haben 123 Schlaganfallstudien aus dem Zeitraum zwischen 1981 und 2007 analysiert. Der prähospitaler Zeitverlust ging dabei jährlich um 6% (Stunden pro Jahr) zurück. Intrahospital ging die Verzögerung um 3,1% (Stunden pro Jahr) zurück ([65](#)). Verschiedene innovative Ansätze sollen den Zeitverlust minimieren. In Berlin wird aktuell ein spezialisiertes Rettungsfahrzeug das „STroke Einsatz MObil“ (STEMO) verwendet. Es besitzt ein eingebautes CT und ein point-of-care Labor, besetzt wird es durch einen Rettungsassistenten, einen Neurologen und einen medizinisch technischen Assistenten. Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall können dort schneller eine Thrombolyse erhalten ([12](#)).

1.6.1 Voraussetzungen für die Thrombolyse des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die Zulassungskriterien für die Gabe von rtPA lassen Interpretationsspielraum zu, der unterschiedlich ausgelegt wird. Die meisten Zentren sowie die Zulassung für Deutschland orientieren sich an den Ein- und Ausschlusskriterien der ECASS-III-Studie. Es werden 0,9 mg Alteplase pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht, mit einer maximalen Dosis von 90 mg. 10% dieser Dosis werden als Bolus verabreicht, die restlichen 90% werden im Laufe einer Stunde infundiert (2). Laborchemische und bildgebende Diagnostik ist notwendig (44).

Nach der Gebrauchsinformation von Actilyse® gibt es folgende absolute Kontraindikationen:

Allergien gegen Alteplase, Gentamicin, Naturkautschuk oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels; (möglicher) Beginn der Schlaganfallsymptome vor mehr als 4,5 Stunden; nur leichte Schlaganfallsymptome; Anzeichen einer Gehirnblutung; Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb der letzten 3 Monate; schnelle Besserung der Symptome vor dem Einsatz von Actilyse; sehr schwerer Schlaganfall; Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls; unnormale Thromboplastinzeit; Diabetiker mit vorherigem Schlaganfall; sehr niedrige Anzahl der Blutplättchen; sehr hoher Blutdruck (über 185/110 mmHg), der nur über ein zu injizierendes Arzneimittel zu beherrschen ist; sehr niedriger Blutzuckerspiegel (unter 50 mg/dl); sehr hoher Blutzuckerspiegel (über 400 mg/dl); Alter unter 18 Jahre bzw. über 80.

Als relative Kontraindikationen werden genannt:

Allergische Reaktionen – andere als plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktionen – gegen Alteplase, Gentamicin, Naturkautschuk oder einen sonstigen Bestandteil des Arzneimittels; aktuelles oder vor kurzem erhöhtes Blutungsrisiko, z. B. bei kleineren Verletzungen, Biopsien, Einstich in ein größeres Blutgefäß, Injektion in Muskelgewebe, externer Herzmassage, schonmaliger Verabreichung von Actilyse; Alter über 65; Gerinnungsstörung oder erhöhte Blutungsneigung; schwere oder gefährliche Blutung in einem Körperteil; Blutung innerhalb des Gehirns oder Schädels; unkontrollierbarer, sehr hoher Blutdruck; bakterielle Entzündung der Herzinnenhaut oder Entzündung des Herzbeutels; Entzündung der Bauchspeicheldrüse; Magen- oder Darmgeschwür;

Krampfadern in der Speiseröhre; Gefäßanomalien; bestimmte Tumorerkrankungen; schwere Lebererkrankungen; Einnahme blutverdünnender Medikamente (außer diese Medikamente haben keine klinisch bedeutsame Aktivität auf das Koagulationssystem); schonmalige Operation des Gehirns oder Rückenmarks; größere Operation oder schwerer Unfall in den letzten 3 Monaten; äußerliche Herzmassage innerhalb der letzten 10 Tage; Geburt innerhalb der letzten 10 Tage ([11](#)).

Die wissenschaftliche Debatte bezüglich der Ausschlusskriterien ist nicht abgeschlossen. Einige Ausschlusskriterien kommen nur in der ECASS-III-Studie vor und sind strenger als die zuvor gängige Praxis. 2012 konnten Cronin et al. bei 191 Patienten zeigen, dass die Gabe oraler Antikoagulantien ($p=0,09$), Alter über 80 Jahre ($p=0,64$), ein NIHSS über 25 ($p=0,17$), die Kombination von Diabetes und vorherigem Schlaganfall ($p=0,50$) sowie die Notwendigkeit von intravenöser Blutdrucksenkung ($p=0,22$) die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nicht erhöhen ([66](#)). Im Jahr 2014 analysierte die Gruppe Daten von über 32.000 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Von 4910 Patienten, die im Zeitfenster von 180-270 Minuten eine Therapie mit rt-PA erhielten, hatten 1.544 Patienten ein für die ECASS-III-Studie spezifisches Ausschlusskriterium. Das Outcome dieser Patienten war nicht schlechter als bei Patienten, die im Zeitfenster von 0-180 Minuten behandelt wurden ([67](#)). Emberson et al. konnten in einer großen Metaanalyse zeigen, dass auch über 80-jährige Patienten von einer rt-PA Therapie profitieren ([68](#)). In dem „third international stroke trial“ wurden 3.035 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zwischen 4,5 und 6 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert und placebokontrolliert mit intravenösem rt-PA behandelt. Es konnte kein Vorteil für den Parameter Mortalität nach 6 Monaten gezeigt werden. Die Mortalität innerhalb von 7 Tagen war sogar um die OR 1,60 erhöht ($p=0,001$; CI=1,22-2,08) ([69](#)). Es wird empfohlen vor Beginn der Thrombolyse die Ergebnisse von der aPTT, INR und Blutbildanalyse nicht mehr abzuwarten, sofern klinisch oder anamnestisch kein Hinweis auf eine erhöhte Blutungsneigung besteht ([44](#)).

1.6.2 Komplikationen bei der intravenösen Thrombolyse

Rt-PA wirkt als Fibrinolytikum und verhindert damit die Koagulation von Blut bzw. löst bereits bestehende Blutgerinnsel auf. Die Wirkungsweise ist gleichzeitig Ursache von Komplikationen. Das Risiko von Blutungen wird erhöht. Dabei können alle Bereiche des

Körpers betroffen sein. Die intrazerebrale Blutung ist eine besonders schwere Komplikation und geht mit einer Mortalität von bis zu 50% einher (1, 70). Ein Kontrollbild nach 24 Stunden wird angestrebt, um den Therapieerfolg oder das Vorliegen einer intrazerebralen Blutung zu erfassen (71). In der ECASS-III-Studie erlitten in der Alteplasegruppe mit 27% signifikant mehr Patienten eine Hämorrhagisierung oder eine intrazerebrale Blutung als in der Placebogruppe mit 17,6% ($p=0,001$). Die ECASS-III-Kriterien einer symptomatischen intrazerebralen Blutung sind jede Form der intrazerebralen Blutung, die mit einer Verschlechterung des NIHSS ≤ 4 Punkte einhergeht oder zwischen 22 und 36 Stunden zum Tode führt. Diese Beschreibung traf auf 2,4% der Verumgruppe bzw. 0,2% der Placebogruppe zu, der Unterschied ist signifikant ($p=0,008$) (2).

1.7 Literatur zur Fragestellung

Für die Zulassung der intravenösen Lysetherapie war die NINDS-Studie von 1995 entscheidend. Die NINDS-Studie zeigte erstmalig, dass durch Lysetherapie das Outcome verbessert wurde. In die Studie wurden Patienten mit Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen. Die NINDS-Studie testete doppelblind, placebokontrolliert den therapeutischen Effekt von rt-PA. Im ersten von zwei Teilen der Studie wurden 291 Patienten eingeschlossen. In diesem Teil wurde auf klinische Aktivität getestet, Kriterium hierfür war eine Verbesserung des NIHSS um mindestens 4 Punkte 24 Stunden nach Symptombeginn. Dieser Definition entsprachen 47% der rt-PA Gruppe und 39% der Placebogruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Im zweiten Teil der Studie wurden 333 Patienten eingeschlossen. Es wurden klinische Outcomeparameter nach 3 Monaten analysiert. In der rt-PA Gruppe wurde nach 36 Stunden eine höhere Zahl an sICB (rt-PA 3,4%, Placebo 0,6%) registriert. Nach 90 Tagen war die Wahrscheinlichkeit mit einem mRS von 0-1 unabhängig zu sein um 13% höher (rt-PA 39%, Placebo 26%; $OR=1,7$; $CI=1,2-2,6$). Die Mortalität war um 4% geringer (rt-PA 17%, Placebo 21%; $p=0,30$) (1). Es konnte ein Vorteil von rt-PA Therapie gegenüber Placebo bei akutem ischämischem Schlaganfall für das klinische Outcome „Grad der Abhängigkeit“ gezeigt werden, wenn die Medikation innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn gegeben wurde.

Eine Indikationserweiterung vom Zeitfenster 0-3 Stunden auf 0-4,5 Stunden wurde als sicher und vorteilhaft in der ECASS-III-Studie nachgewiesen. In diese Studie wurden 821 Patienten mit Verdacht auf ischämischen Hirninfarkt im Zeitraum zwischen 3-4,5 Stunden eingeschlossen. Es erfolgte eine doppelblinde, placebokontrollierte Behandlung mit rt-PA. In der rt-PA Gruppe wurde eine höhere Zahl an sICB (rt-PA 2,4%, Placebo 0,2%; $p=0,008$) registriert. Nach 90 Tagen war die Wahrscheinlichkeit mit einem mRS von 0-1 unabhängig zu sein höher (rt-PA 52,4%, Placebo 45,2%; OR=1,34; CI=1,02-1,76; $p=0,04$). Die Mortalität war niedriger, ohne statistische Signifikanz (rt-PA 7,7%, Placebo 8,1%; $p=0,68$) (2). Thrombolyse ist somit auch innerhalb von 4,5 Stunden wirksam ohne die Mortalität zu erhöhen.

Der Einfluss vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit bei ischämischem Schlaganfall auf das Outcome wurde unter anderem vom Verbund des Berliner Schlaganfallregisters untersucht. In einem Zeitraum von 3 Jahren wurden klinische Daten von 16.518 Patienten festgehalten. In dieser Studie wird die Hilfsbedürftigkeit vor dem Schlaganfall in 3 Kategorien unterteilt. Unabhängig (d. h. im Alltag selbstständig und nicht auf fremde Hilfe angewiesen) im eigenen Haushalt lebten vor dem Ereignis 11.383 Personen (78,6%). Von Hilfe abhängig (d. h. im Alltag nicht selbstständig und auf fremde Hilfe angewiesen) und im eigenen Haushalt lebend waren 1.929 (13,3%) Personen. Abhängig (d. h. im Alltag nicht selbstständig und auf fremde Hilfe angewiesen) und in einer Institution lebten 1.176 Personen (8,1%). Für 2.030 Patienten wurde dieser Parameter nicht erfasst. Die univariate Wahrscheinlichkeit 3 Monate nach dem Ereignis einen mRS von 0-2 nicht wieder zu erlangen, war für abhängige Patienten aus eigener Wohnung um die OR 4,71 (CI=4,23-5,24) und für Patienten aus einer Institution um die OR 9,14 (CI=7,77-10,34) erhöht. Multivariat zeigten sich signifikante Ergebnisse mit $p<0,005$ und einer OR=2,80 (CI=2,22-3,51) bzw. OR=5,04 (CI=3,73-6,80) für abhängig zu Hause bzw. in einer Institution lebende Patienten. In der univariaten Analyse war die 7-Tages-Mortalität um die OR 3,17 (CI=2,65-3,79) bzw. 4,14 (CI=3,40-5,06) erhöht. Multivariat ergaben sich signifikante Werte ($p<0,005$) mit OR 2,10 (CI=1,47-2,99) bzw. 1,49 (CI=1,21-2,79) für Patienten die abhängig in eigener Wohnung respektive in einer Institution lebten. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Patienten mit Schlaganfall, die bereits zuvor hilfsbedürftig waren, bezüglich mRS nach 3 Monaten und 7-Tages-Mortalität eine schlechtere Prognose als zuvor nicht hilfsbedürftige Patienten haben. Limitierend muss erwähnt werden, dass sich keine Angabe über den prä-mRS

findet und ein positives Outcome (mRS 0-2) daher eventuell gar nicht möglich war (6). Ebenfalls aus dem Berliner Schlaganfallregister stammt eine Analyse über 2.349 Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Abhängig zu Hause waren 8,4% der Patienten, bei diesen war nach 3 Monaten die Mortalität um die OR 2,27 (CI=1,25-4,13) und ein ungünstiges Outcome (Tod, Institutionalisierung auf Grund von Schlaganfällen und Barthel-Index <60 Punkte) um die OR 3,63 (CI=2,36-5,60) erhöht. Bei Patienten, die zuvor abhängig in einer Institution waren (4%), war die OR für Mortalität um 2,43 (CI=1,19-4,95) und für ein ungünstiges Outcome um 6,79 (3,72-12,39) erhöht (7).

In der Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST) (31) wurden 6.483 Patienten untersucht. Der „mRS before Stroke“ wurde dichotomisiert in die Gruppen 0-1 und 2-5 eingeteilt. In SITS-MOST wurde eine sICB als eine Verschlechterung des NIHSS innerhalb von 24 Stunden von ≥ 4 Punkten sowie die Darstellung einer intrazerebralen Blutung in der Bildgebung 22-36 Stunden nach Behandlungsbeginn definiert. Diese Einteilung schränkt die Vergleichbarkeit ein. Nach der SITS-Most Definition erlitten 1,7% der Patienten eine sICB. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer sICB und einem „mRS 2-5 before Stroke“ wurde nicht gefunden. Der Wert für den mRS nach 3 Monaten lag für 6.002 Patienten vor. 3.128 von 3.299 Patienten (95%), die nach 3 Monaten einen mRS 0-2 erreichten, hatten einen „mRS 0-1 before stroke“. 2.461 von 2.703 Patienten (91%), die einen mRS von 0-2 nach 3 Monaten nicht erreichten, hatten einen „mRS 0-1 before stroke“. Die univariate Analyse zeigte ein $p < 0,001$. In der multivariaten Analyse wurde der Einfluss vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit (prä-mRS 2-5) auf den mRS nach 3 Monaten als OR von 0,59 errechnet. Die 3-Monats-Mortalität war adjustiert um die OR 1,58 für Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit (prä-mRS 2-5) erhöht (8). Patienten mit Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall und „mRS before Stroke 2-5“ haben also eine schlechtere Prognose bezüglich Outcome nach 3 Monaten und Mortalität als zuvor unabhängige Patienten. Die Wahrscheinlichkeit einer sICB ist nicht beeinflusst. Ob vorab eingeschränkte Patienten ebenfalls mit rt-PA therapiert werden sollten wird nur indirekt beantwortet.

Die Patientengruppe mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit ist ein wesentlicher Bestandteil aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall (12,4-21,4%) (5, 6). Es ist von einer schlechteren Prognose auszugehen, daher sollte diese Patientengruppe spezifisch untersucht werden. Die erste Arbeit, die sich spezifisch mit

dem Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf den Effekt der rt-PA Therapie bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall befasst, ist von Foell et al. aus dem Jahr 2003. Es wurden 112 Patienten prospektiv erfasst, 21% hatten vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit „prestroke mRS 2-5“. Nach 3 Monaten wurde eine erhöhte Mortalität (OR=3,2; CI=1.-10.1) und ein höherer medianer mRS (3 vs. 2; p=0,03) gefunden. Der NIHSS und die Wahrscheinlichkeit, den initialen NIHSS wieder zu erreichen, waren nicht signifikant verändert (4). Karlinski et al. werteten die Daten des Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Registers mit 7.250 Personen, die eine Thrombolyse erhalten hatten, aus. Das SITS-EAST Register sammelt Daten aus 10 hauptsächlich osteuropäischen Ländern mit insgesamt 144 verschiedenen Zentren. Eine sICB nach ECASS-II Definition erlitten 296 von 5.848 Personen (5,1%) mit „prestroke mRS 0“; 65 von 769 Personen (8,5%; p=<0,001) mit „prestroke mRS 1“; 19 von 284 Personen (6,7%; p=0,225) mit „prestroke mRS 2“; 19 von 163 Personen (11,3%; p=0,07) mit „prestroke mRS 3-5“. Dieser univariate, signifikante Zusammenhang mit einer sICB ließ sich in einer multivariaten Analyse nicht bestätigen. Es wurde jedoch ein signifikanter negativer, unabhängiger Einfluss vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit auf eine frühe neurologische Besserung (≥ 4 Punkte NIHSS an Tag 7), ein günstiges neurologisches Outcome (mRS zwischen 0-2 nach 3 Monaten) sowie ein signifikanter unabhängiger Einfluss auf die 3-Monats-Mortalität gezeigt. Als Referenz wurde die Patientengruppe mit einem „prestroke mRS 0“ gewählt. Bezüglich der frühen neurologischen Besserung hatten Patienten mit einem „prestroke mRS 1, 2 oder 3-5“ eine OR von 1,0 (p=0,986, CI=0,86-1,42), 0,64 (p=0,002; CI=0,49-0,85), 0,59 (p=0,013; CI=0,38-0,90). Für das günstige neurologische Outcome hatten Patienten mit einem „prestroke mRS 1, 2 oder 3-5“ eine OR von 0,80 (p=0,047; CI=0,65-1,00), 0,41 (p=<0,001; CI=0,28-0,60), 0,059 (p=0,055; CI=0,34-1,01). Bei der 3-Monats-Mortalität hatten Patienten mit einem „prestroke mRS 1, 2 oder 3-5“ eine OR von 1,3 (p=0,039; CI=1,01-1,66), 1,98 (p=<0,001; CI=1,37-2,86), 2,59 (p=<0,001; CI=1,53-4,39) (3). Zusammenfassend hatten Patienten mit Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall und erhöhtem „prestroke mRS“ eine schlechtere Prognose bezüglich der Zielparameter frühe neurologische Besserung, Outcome nach 3 Monaten und Mortalität im Vergleich zu vorher unabhängigen Patienten. Trotzdem empfehlen die Autoren, auch vorab eingeschränkte Patienten für eine rt-PA Therapie in Betracht zu ziehen, da die Wahrscheinlichkeit einer nicht sICB höher ist.

Die oben genannten Studien verwenden Daten aus Registern. Dies bringt die folgenden Limitationen mit sich:

- Die Daten werden auf freiwilliger Basis zur Verfügung gestellt. Es besteht die Gefahr einer Selektion zu Gunsten weniger schwer erkrankter Patienten.
- Die Daten von schwer betroffenen Patienten zu erfassen, die z. B. auf eine Intensivstation verlegt worden sind, ist erschwert.
- Weniger betroffene Patienten können leichter Aussagen über ihren Gesundheitszustand und weitere relevante Informationen geben.

Das Thema der vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit bei ischämischem Schlaganfall ist unserer Meinung nach noch nicht abschließend bearbeitet. Die Arbeit von Foell schließt nur die geringe Anzahl von 112 Patienten ein. Wir stimmen nicht mit der Einteilung der modifizierten Rankin Skala der Vorarbeiten überein. Die Einteilung bei Foell et al. ist sehr grob („prestroke mRS“ 0-1 bzw. 2-5), die Einteilung bei Karlinksi et al. ist feiner („prestroke mRS“ 0, 1, 2, 3-5). Die modifizierte Rankin Skala ist allerdings für die Phase vor dem Schlaganfall nur bedingt anwendbar. Auch Bruno und Switzer weisen auf diesen Umstand hin, ohne jedoch eine Lösung anzubieten ([14](#)). Die Definition zur Unterscheidung von mRS 1 und 2 bezieht sich auf Symptome, die Folgen des Schlaganfalls sind, und kann nicht für einen Zeitraum vor dem Schlaganfall verwendet werden. In der hier vorgestellten Arbeit wird deshalb eine Vereinfachung der modifizierten Rankin Skala vorgeschlagen. Dafür werden Patienten mit einem *prä-mRS* 0-2 in eine Gruppe zusammengefasst. Die Unterscheidung zwischen vorab leicht Betroffenen mit einem *prä-mRS* 0-2 und vorab schwer Betroffenen *prä-mRS* 3 und *prä-mRS* 4 bleibt erhalten. Die Einteilung in einen *prä-mRS* 0, 1 oder 2 wie Foell und Karlinski sie durchführen, ist daher unserer Meinung nach nicht sinnvoll. Aus folgenden Gründen kann die hier vorliegende Arbeit unserer Meinung nach den aktuellen Wissenstand erweitern:

- Es werden erstmals differenzierte Daten für eine Stadt in Westeuropa analysiert.
- Es wird eine bedarfsadaptierte Version der modifizierten Rankin Skala für den Zeitpunkt vor dem Schlaganfall vorgeschlagen.
- Der Fokus dieser Untersuchung liegt auf einer Patientengruppe (*prä-mRS* ≥ 3), die mutmaßlich nicht immer die zur Verfügung stehende Therapie mit rt-PA erhält.

2. Methoden

2.1 Lokale Datenbank akut behandelter Schlaganfallpatienten (Charité Campus Benjamin Franklin)

Seit Januar 2005 wird in der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie am Campus Benjamin Franklin der Charité eine fortlaufende Datenbank für Patienten mit Lysetherapie bei Schlaganfall geführt. Ziel dieser Datenbank ist es, die Daten aller Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose akuter ischämischer Schlaganfall mit Thrombolyse behandelt werden, zu erfassen. Im Zeitraum bis Ende Dezember 2013 wurden die Daten von 1.253 Personen in dieser Datenbank aufgenommen. Es werden insgesamt 112 Variablen über die behandelten Patienten festgehalten. Als wesentliche Faktoren werden hier genannt:

- soziodemographische Daten
- Zeitpunkt des Ereignisses und der Lysetherapie
- Art der Bildgebung (CT oder MRT) ([72](#))
- Genese des Infarkts, Therapieart und Diagnose bei Entlassung
- initialer Blutdruck, Entzündungsparameter, Blutglukosespiegel und Kreatininwert ([73](#))
- NIHSS vor Ereignis und 7 Tage nach Therapie, bzw. bei Entlassung
- symptomatische intrazerebrale Blutungen nach verschiedenen Klassifikationen
- mRS bei Entlassung und nach 3 Monaten
- Tod nach 7 Tagen und nach 3 Monaten
- kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Sekundärprophylaxe und Risikofaktoren ([74](#))
- Einsatz von Statinen ([75](#))
- Nierenfunktion ([73](#))
- Prävalenz von Kavernomen ([76](#))
- Prävalenz von Mikroblutungen ([77](#))

2.1.1 Datenerhebung

Die Daten werden von Ärzten oder Studenten der Humanmedizin erhoben und validiert. Ein großer Teil der Daten kommt aus den Dokumentationssystemen des KIS (Krankenhaus Information System) wie den Arztbriefen bzw. dem Rettungsstellenschein. Die Erhebung des mRS geschieht telefonisch 3 Monate nach dem Ereignis. So wird der NIHSS vor Lyse verpflichtend vom behandelnden Assistenten erfasst. Der Grad an Einschränkungen der Selbstständigkeit vor dem Schlaganfall wird retrospektiv auf Grund des Arztbriefes und der Dokumentation im Rettungsstellenschein erhoben. Die Assistenten erwerben ein Zertifikat zur Erhebung des NIHSS. Die Personen, die das Follow-up durchführen, erwerben ein Zertifikat für die modifizierte Rankin Skala.

2.1.2 Studienpopulation

Für die Beantwortung der Fragestellung, ob vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit das Outcome beeinflussen, wurden die Daten des Zeitraums vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2013 verwendet. In diesem Kollektiv befinden sich alle Patienten, die eine systemische Lysetherapie oder eine systemische Lysetherapie und eine diagnostische Angiographie erhalten haben. Nicht aufgenommen wurden die Daten von Patienten, die eine Angiographie mit Intervention erhalten haben. Zu letzteren zählten eine intraarterielle Lysetherapie, eine mechanische Rekanalisation oder die Kombination von mechanischer Rekanalisation und intraarterieller Lysetherapie. Insgesamt wurden 985 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Die Patienten waren zwischen 28 und 103 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter war 74,97 Jahre, die Standardabweichung betrug 12,37. Es waren 500 Patienten (50,8%) des Kollektivs weiblich.

2.1.3 Spezifikation der Patientengruppen

Es wurden ausschließlich Daten von Patienten verwendet, die ab Januar 2008 behandelt wurden. Vor diesem Zeitpunkt ist die lokale Datenbank nicht vollständig. Nach Einführung einer elektronischen Dokumentation 2008 sind die Daten vollständig erfasst.

Es wurden alle Patienten ausgeschlossen, die als Entlassungsdiagnose keinen ischämischen Schlaganfall hatten. In der lokalen Datenbank befinden sich auch Patienten der Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum mit interventioneller Therapie. Die Patienten an den Standorten CCM und CVK sind in der lokalen Datenbank inkomplett erfasst, sie wurden daher nicht verwendet.

2.2 Modifizierte Rankin Skala

Die modifizierte Rankin Skala wird verwendet, um den Grad der Einschränkungen der Selbstständigkeit nach einem Schlaganfall zu messen. Es ist die in aktuellen Schlaganfallstudien am häufigsten verwendete Skala, um das funktionelle Outcome zu messen. Die modifizierte Rankin Skala spielt sowohl in der klinischen Arbeit als auch in der Forschung eine wesentliche Rolle ([78](#), [79](#)). Es wurde die validierte, ins Deutsche übersetzte Version von Heuschmann und Berger verwendet ([80](#)). Alle Befunder (einschließlich des Dissertanten) sind in der Erhebung des mRS zertifiziert und führen ein regelmäßiges Training durch (www.rankinscale.org).

Modifizierte Rankin Skala Schlüsselfragen zur Klassifizierung
0 = Keine Symptome Bestehen noch Symptome; nein = 0; ja = 1
1 = Es bestehen noch Symptome des Schlaganfalls Können alle vorherigen Aktivitäten selbst durchgeführt werden; ja = 1; nein = 2
2 = Geringgradige Funktionseinschränkungen Besteht Unabhängigkeit im alltäglichen Leben (Anziehen, Waschen, Toilettenbenutzung, Regelung der Finanzen) Kann für eine Woche alleine gelassen werden; ja = 2; nein = 3
3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkungen Kann ohne Unterstützung gehen (Gehunterstützung ist erlaubt; Kann für einen Tag alleine gelassen werden); ja = 3; nein = 4
4 = Mittelgradige Funktionseinschränkung Kann für ein paar Stunden alleine gelassen werden; ja = 4; nein = 5
5 = Schwere Funktionseinschränkung
6 = Tod

Abb. 1 Modifizierte Rankin Skala

2.3 Adaptation der modifizierten Rankin Skala

Die modifizierte Rankin Skala ist eine Skala für die Beurteilung von Patienten nach einem Schlaganfall. Eine eindeutige Skala, die für den Zeitraum vor dem Schlaganfall verwendet werden kann, ist nicht implementiert. Häufig wird für diesen Zeitraum ebenfalls die

modifizierte Rankin Skala verwendet. Der Wert auf dieser Skala wird in unserer Arbeit als prä-mRS bezeichnet. Die Interrater-Variabilität der modifizierten Rankin Skala vor Schlaganfall ist vergleichbar mit der normalen modifizierten Rankin Skala (15).

In einem Brief an den Editor des Journals „Stroke“ haben Bruno und Switzer auf eine weitere Problematik hingewiesen. Die Beschreibung des mRS bei den Werten 0, 1 und 2 bezieht sich auf Symptome, die durch den Schlaganfall entstanden sind. Diese Beschreibung kann nicht auf den Zeitraum vor dem Schlaganfall angewandt werden (14). Deshalb werden die Gruppen 0 (keine Symptome) sowie 1 und 2 (Symptome und geringe Funktionseinschränkungen durch den Schlaganfall) als 0-2 zusammengefasst. Die Gruppen 3, 4 und 5 beziehen sich primär auf den aktuellen Pflegebedarf und lassen sich daher für den Zeitraum vor dem Schlaganfall verwenden. Zur besseren Übersicht werden die Gruppen in dieser Arbeit kursiv als *prä-mRS 0-2*, *prä-mRS 3*, *prä-mRS 4* und *prä-mRS 5* beschrieben. War der *prä-mRS* höher als der mRS nach 3 Monaten, so wurde generell von einer fehlerhaften Zuordnung ausgegangen und der *prä-mRS* entsprechend korrigiert.

2.4 National Institutes of Health Stroke Scale

Der NIHSS wird verwendet, um den Schweregrad eines Schlaganfalls zu messen. Es werden 11 funktionelle Teilbereiche abgefragt und bewertet. Der NIHSS liegt in englischer und deutscher Sprache vor und ist in beiden validiert (81, 82). Die Skala reicht von 0-42 Punkten. Die Abstände sind nicht metrisch. Für die statistische Analyse werden in dieser Arbeit die Werte analog zum SEDAN-Score (SEDAN: **S**ugar, **E**arly infarct signs, **D**ense cerebral artery, **A**ge und **NIH** Stroke Scale) kategorisiert. Es wird in einen NIHSS <10 Punkte und NIHSS ≥10 Punkte eingeteilt. Ein NIHSS ≥10 Punkte gilt als „severe Stroke“ (83).

<p>1a Bewusstseinslage (Vigilanz)</p> <p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p>
<p>1b Orientierung (Frage nach Monat und Alter)</p> <p>(0) Beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) Eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) Keine Frage richtig beantwortet.</p>
<p>1c Befolgung von Aufforderungen (Augen sowie die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen)</p> <p>(0) Beide Aufforderungen richtig befolgt.</p> <p>(1) Eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) Keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
<p>2 Blickbewegung</p> <p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (z. B. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt..</p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okkulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
<p>3 Gesichtsfeld</p> <p>(0) Keine Einschränkung.</p> <p>(1) Partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) Komplette Hemianopsie.</p> <p>(3) Bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit).</p>
<p>4 Facialisparese</p> <p>(0) Normal.</p> <p>(1) Gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) Partiiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) Vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
<p>5 Motorik Arme</p> <p>(0) Kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten).</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sekunden ab).</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p>
<p>6 Motorik Beine</p> <p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p>
<p>7 Extremitätenataxie</p> <p>(0) Fehlend.</p> <p>(1) In einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) In zwei Extremitäten vorhanden.</p>
<p>8 Sensibilität</p> <p>(0) Normal, kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p>

(2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust, Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.

9 Sprache

(0) Normal, keine Aphasie.

(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie, deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.

(2) Schwere Aphasie, die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im Wesentlichen die Kommunikation.

(3) Stumm, globale Aphasie, Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).

10 Dysarthrie

(0) Normal.

(1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.

(2) Schwer, anarthrisch, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.

11 Auslöschung und Nichtbeachtung (früher Neglect)

(0) Keine Abnormalität.

(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.

(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.

Abbildung 2: National Institutes of Health Stroke Scale

2.5 Symptomatische intrazerebrale Blutung

Eine sICB ist die bedrohlichste Komplikation einer intravenösen Thrombolyse. Die wichtigsten Klassifikationen stammen aus der NINDS-, der SITS- und den ECASS-Studien. In dieser Arbeit werden die ECASS-III-Kriterien einer symptomatischen intrazerebralen Blutung verwendet. Diese sind: jede Form der intrazerebralen Blutung, die zwischen 22 und 36 Stunden nach Beginn bildgebend dargestellt wurde und mit einer Verschlechterung des NIHSS ≥ 4 Punkte einhergeht oder zum Tode führt (2).

2.6 Frühe neurologische Besserung

Nach der NINDS-Studie ist eine frühe neurologische Besserung die Verbesserung des NIHSS um ≥ 4 innerhalb von 24 Stunden als Effekt der intravenösen Thrombolysetherapie (1). Diese Arbeit verwendet sowohl die Definition der NINDS-Studie als auch das Verschwinden aller Symptome (NIHSS=0).

2.7 Statistik

Analysiert wird das Outcome von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit einer systemischen Thrombolyse behandelt wurden. Untersucht werden Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit definiert als *prä-mRS* >2. Als Outcome Parameter wurden eine sICB nach ECASS-III, eine frühe neurologische Besserung (um mindestens 4 Punkte im NIHSS), das Wiedererlangen des *prä-mRS* und die 7-Tages-Mortalität gewählt.

Für alle Outcome-Parameter wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt. Für Parameter, für die kein statistisch signifikanter Zusammenhang *mit dem prä-mRS* gefunden wurde, erfolgte keine multivariate Analyse. Ansonsten wurden multivariate Analysen durchgeführt. Für die Regressionsanalyse wurden die „Odds ratio“ (OR) und die 95%-Konfidenzintervalle (CI) angegeben. Wir beziehen uns auf die Gruppe *prä-mRS* 0-2 und vergleichen mit den Patienten, die das Merkmal *prä-mRS*=3 oder *prä-mRS*=4 aufweisen. Die statistische Signifikanz wurde für kategorielle Variablen mit dem Pearson's χ^2 -Test errechnet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Wilcoxon-Whitney-Mann-U-Test verwendet.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 22 für Windows durchgeführt.

2.8 Ethikvotum

Mit dem Votum EA4/19/08 wurde die prospektive Erfassung der Basisdaten sowie die Befragung nach 3 Monaten durch die Ethikkommission der Charité genehmigt. § 25 des Berliner Landeskrankenhausgesetzes erlaubt die Verwendung von in der Routine erhobenen klinischen Patientendaten für Forschungszwecke ([84](#)).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

In der analysierten Datenbank sind 985 Patienten erfasst. Der *prä-mRS* konnte für 972 Patienten (98,7%) ermittelt werden. Bei 13 Personen fehlen die Angaben. Die Häufigkeit dieser Werte findet sich in der Tabelle 1.

Tabelle 1: Häufigkeit der Variablen *prä-mRS* in der untersuchten Kohorte

		Verteilung (N)	Prozent
<i>Prä-mRS</i>	0-2	766	77,8
	3	128	13,0
	4	65	6,6
	5	13	1,3
	Gesamt	972	98,7
Fehlend		13	1,3
Gesamt		985	100,0

13 Personen hatten einen *prä-mRS* 5. Diese Gruppe wurde für die statistische Analyse nicht berücksichtigt, da sie sehr klein ist. Die erhobenen Daten dieser Patienten befinden sich zur Vollständigkeit im Anhang in Tabelle 14. Es wird sich im Folgenden auf einen vereinfachten *prä-mRS* bezogen, der die Gruppen 0-2, 3 und 4 enthält. Die Verteilung dieser Gruppen findet sich in Tabelle 2. In Tabelle 3 befinden sich nicht dichotome, in Tabelle 4 dichotome Daten zur Charakterisierung des Patientenkollektives.

Tabelle 2: Häufigkeit der Variablen vereinfachter *prä-mRS*, ohne *prä-mRS* 5 in der untersuchten Kohorte

		Verteilung (N)	Prozente
<i>Prä-mRS</i>	0-2	766	79,8
	3	128	13,3
	4	65	6,9
	Gesamt	959	100,0

Tabelle 3: Häufigkeit nicht dichotomer demographischer Daten und Risikofaktoren

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	959	28	103	74,69	12,318

Tabelle 4: Häufigkeit dichotomer demographischer Daten und Risikofaktoren

	Gesamt	Zutreffend (N)	Zutreffend in Prozent
Arterielle Hypertonie	956	830	86,8
Geschlecht (weiblich)	959	482	50,3
Diabetes mellitus	957	242	25,2
Herzinsuffizienz	956	123	12,9
Hypercholesterinämie	954	623	46,2
NIHSS vor Lyse <10 Punkte	950	543	56,6
Koronare Herzkrankheit	957	197	20,6
Pneumonie	954	128	13,4
Vorhofflimmern	957	387	40,4

3.2 Symptomatische intrazerebrale Blutung

3.2.1 Vollständigkeit der Variablen symptomatische intrazerebrale Blutung

Die Information, ob Patienten eine symptomatische intrazerebrale Blutung nach ECASS-III-Kriterien als mögliche Komplikation einer Therapie mit rt-PA erlitten haben, lag für alle 959 Patienten (100%) vor und ist im Anhang in Tabelle 17 dargestellt.

In Tabelle 5 werden die absolute Anzahl und die Prozentzahl der Patienten, die eine sICB nach ECASS-III-Kriterien erlitten haben, dargestellt. In der Kategorie *prä-mRS 0-2* trifft dies auf 3,4% der Patienten zu, in der Kategorie *prä-mRS 3* sind es 1,6% und in der Kategorie *prä-mRS 4* sind es 6,2% der Patienten. In der Abbildung 3 werden diese Daten als Grafik dargestellt.

Tabelle 5: sICB nach ECASS-III-Kriterien in Bezug auf den prä-mRS

			sICB nach ECASS-III		Gesamt
			Nein	Ja	
Prä-mRS	0-2	Anzahl	740	26	766
		Verteilung	96,6%	3,4%	100,0%
	3	Anzahl	126	2	128
		Verteilung	98,4%	1,6%	100,0%
	4	Anzahl	61	4	65
		Verteilung	93,8%	6,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	927	32	959
		Verteilung	96,7%	3,3%	100,0%

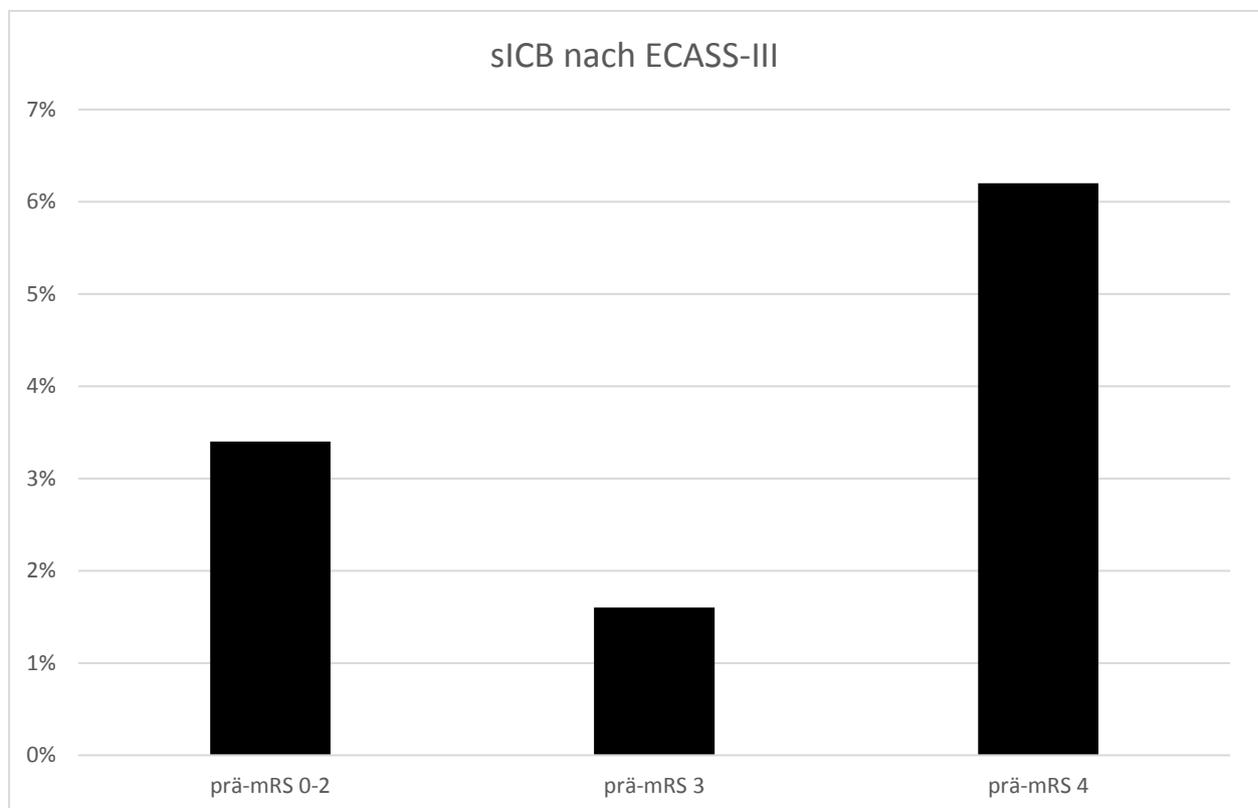


Abbildung 3: Patienten nach ihrem prä-mRS und der Anteil der Patienten, die eine sICB nach ECASS-III-Kriterien erlitten haben

3.2.2 Univariate Analyse der symptomatischen intrazerebralen Blutung

Errechnet wurde der Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die Wahrscheinlichkeit, eine sICB nach ECASS-III-Kriterien zu erleiden. Tabelle 6 zeigt die Signifikanz, anhand von Odd Ratio (OR) und Konfidenzintervallen (CI). Das 95% CI lag nicht außerhalb von 1. Somit lag kein

signifikanter Unterschied vor. Es folgt keine multivariate Analyse. Die OR für die Wahrscheinlichkeit, eine sICB zu erleiden, liegt im Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3* bei 0,45 (95%CI=0,11-1,90; p=0,283). Die OR liegt für den Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 4* bei 1,87 (95%CI=0,62-5,32; p=0,259).

Tabelle 6: Univariate Analyse der sICB nach ECASS-III-Kriterien

	p-Wert	OR	95%CI für die OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
<i>Prä-mRS Variable</i>	0,277	1		
<i>Prä-mRS 3</i>		0,45	0,11	1,90
<i>Prä-mRS 4</i>		1,87	0,62	5,32

„linear-by-linear association“ p=0,899

3.3 7-Tages-Mortalität

3.3.1 Vollständigkeit der Variablen 7-Tages-Mortalität

Die Information, ob ein Patient innerhalb der ersten Woche verstorben ist, lag für 948 Patienten (98,9%) vor und fehlte für 11 Patienten (1,1%), dargestellt im Anhang in Tabelle 18. Die Nachverfolgung wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt („lost to follow up“).

In Tabelle 7 werden die absolute Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben sind, dargestellt. In der Kategorie *prä-mRS 0-2* trifft dies auf 3,6% zu, in der Kategorie *prä-mRS 3* sind es 6,3% und in der Kategorie *prä-mRS 4* sind es 18,8%. In der Abbildung 4 werden diese Daten als Grafik dargestellt.

Tabelle 7: 7-Tages-Mortalität in Bezug auf den prä-mRS

			Verstorben innerhalb von 7 Tagen		Gesamt
			Nein	Ja	
Prä-mRS	0-2	Anzahl	730	27	757
		Verteilung	96,4%	3,6%	100,0%
	3	Anzahl	119	8	127
		Verteilung	93,7%	6,3%	100,0%
	4	Anzahl	52	12	64
		Verteilung	81,2%	18,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		901	47	948
	Verteilung		95,0%	5,0%	100,0%



Abbildung 4: Patienten nach ihrem prä-mRS und Anteil der Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben sind

3.3.2 Univariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität

Errechnet wurde der univariate Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die 7-Tages-Mortalität. In Tabelle 8 sind die Signifikanz, OR und

95%CI aufgeführt. Das Signifikanzniveau $<0,001$ zeigt einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und der 7-Tages-Mortalität. Die „linear-by-linear association“ liegt bei $<0,001$. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Einschränkungen der Selbstständigkeit gemessen am *prä-mRS* und der Wahrscheinlichkeit innerhalb von 7 Tagen nach Thrombolyse zu versterben. Die OR liegt für die 7-Tages-Mortalität im Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3* bei 1,82 (95%CI=0,80-4,04; $p=0,149$). Die OR für den Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 4* liegt bei 6,24 (95%CI=2,87-12,47; $p=<0,001$).

Tabelle 8: Univariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität

	p-Wert	OR	95%CI für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
<i>Prä-mRS Variable</i>	$<0,001$	1		
<i>Prä-mRS 3</i>		1,82	0,80	4,04
<i>Prä-mRS 4</i>		6,24	2,87	12,47

„linear-by-linear association“ $p=<0,001$

3.3.3 Multivariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität

Im Anhang in Tabelle 19 werden die Co-Variablen der multivariaten Analyse zur 7-Tages-Mortalität aufgelistet. Bestimmt wird der unabhängige Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die 7-Tages-Mortalität von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit intravenösem rt-PA behandelt wurden. Die Co-Variablen Patientenalter, Hypercholesterinämie, NIHSS <10 Punkte, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Pneumonie und sICB nach ECASS-III-Kriterien wurden in der multivariaten logistischen Regression verwendet, da diese univariat signifikant waren ($p=<0,05$). Sie liegen bei mindestens 98,9% der Patienten vor.

In Tabelle 9 befinden sich die Ergebnisse der vorwärtsbedingten, multivariaten logistischen Regressionsanalyse des Parameters 7-Tages-Mortalität. Für den Parameter *prä-mRS* besteht eine signifikante, adjustierte Assoziation mit der 7-Tages-Mortalität. Die OR für die unabhängige Berechnung der 7-Tages-Mortalität liegt im Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3* bei 1,54 (95%CI=0,62-3,84; $p=0,354$). Für den

Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 4* liegt die OR bei 3,31 (95%CI=1,34-8,18; p=0,010).

Tabelle 9: Multivariate, vorwärts bedingte Analyse zur 7-Tages-Mortalität

		p-Wert	OR	95%CI für die OR	
				Oberer Wert	Unterer Wert
Schritt 1	sICB nach ECASS-III	<0,001	28,97	13,24	63,36
Schritt 2	sICB nach ECASS-III	<0,001	35,25	14,79	84,02
	NIHSS vor Lyse <10 Punkte	<0,001	5,43	2,51	11,72
Schritt 3	Pneumonie	0,003	2,91	1,43	5,93
	sICB nach ECASS-III	<0,001	33,38	13,95	79,87
	NIHSS vor Lyse <10 Punkte	<0,001	4,76	2,15	10,53
Schritt 4	Pneumonie	0,003	3,00	1,47	6,14
	sICB nach ECASS-III	<0,001	34,29	14,17	82,94
	Hypercholesterinämie	0,018	1,22	1,04	1,44
	NIHSS vor Lyse <10 Punkte	<0,001	4,57	2,07	10,12
Schritt 5	<i>prä-mRS Variable</i>	0,035	1		
	<i>prä-mRS 3</i>		1,56	0,62	3,88
	<i>prä-mRS 4</i>		3,38	1,36	8,41
	Pneumonie	0,007	2,71	1,31	5,58
	sICB nach ECASS-III	<0,001	36,73	14,80	91,14
	Hypercholesterinämie	0,012	1,23	1,05	1,45
	NIHSS vor Lyse <10 Punkte	0,002	3,64	1,60	8,27

Einfluss von *prä-mRS* auf die 7-Tages-Mortalität; Signifikanzniveau p=0,035

3.4 Frühe neurologische Besserung

3.4.1 Vollständigkeit der Variablen frühe neurologische Besserung

Die Variable frühe neurologische Besserung wurde bei 940 Patienten (98,0%) festgehalten, bei 19 Patienten (2,0%) liegen die Daten nicht vor, dargestellt im Anhang in Tabelle 20.

In Tabelle 10 wird die absolute Anzahl und die Prozentzahl der Patienten, die eine frühe neurologische Besserung erfahren haben, dargestellt. In der Kategorie *prä-mRS 0-2* trifft dies noch auf 62,2% der Patienten zu, in der Kategorie *prä-mRS 3* sind es noch 47,6%

und in der Kategorie *prä-mRS* 4 mit 42,9% knapp die Hälfte der Patienten. In der Abbildung 5 werden diese Daten als Grafik dargestellt.

Tabelle 10: Frühe neurologische Besserung in Bezug auf den *prä-mRS*

			Frühe neurologische Besserung		Gesamt
			Nein	Ja	
<i>Prä-mRS</i>	0-2	Anzahl	284	467	748
		Verteilung	37,8%	62,2%	100,0%
	3	Anzahl	67	60	127
		Verteilung	52,4%	47,6%	100,0%
	4	Anzahl	36	27	65
		Verteilung	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	386	554	940
		Verteilung	41,1%	58,9%	100,0%

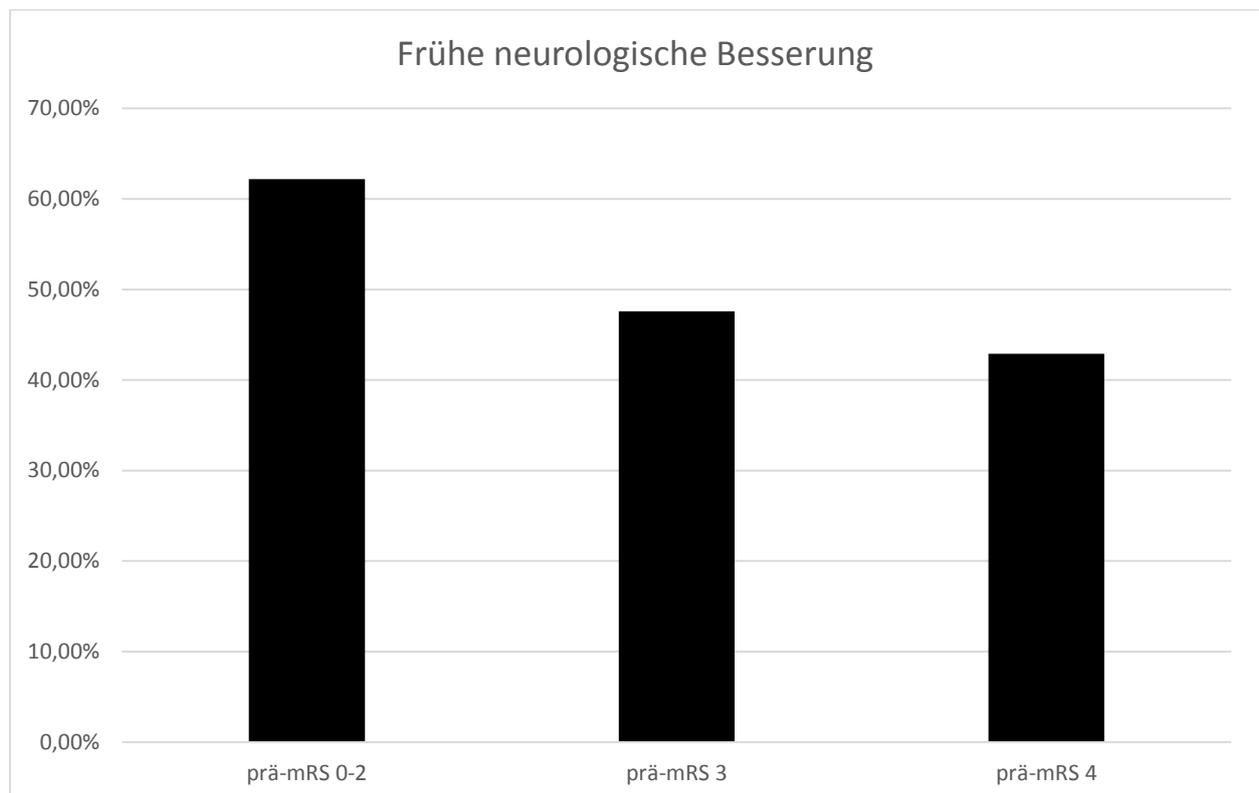


Abbildung 5: Patienten nach ihrem *prä-mRS* und der Anteil der Patienten mit früher neurologischer Besserung

3.4.2 Univariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung

Errechnet wurde der univariate Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung. Tabelle 11 zeigt die Signifikanz anhand von OR und 95%CI. Bei einem Signifikanzniveau von $<0,001$ zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und der Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung. Der p-Wert der „linear-by-linear association“ liegt bei $<0,001$. Es liegt also ein Zusammenhang zwischen Ausmaß vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit gemessen am *prä-mRS* und der Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung vor. Die OR für die Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung im Vergleich der Gruppen *prä-mRS* 0-2 und *prä-mRS* 3 liegt bei 0,55 (95%CI=0,39-0,83; $p=0,002$). Die OR für den Vergleich der Gruppen *prä-mRS* 0-2 und *prä-mRS* 4 liegt bei 0,46 (95%CI=0,30-0,82; $p=0,003$). Die Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung nach Lyse bei einem Patienten mit *prä-mRS* >2 ist also nur halb so groß wie bei einem Patienten mit *prä-mRS* ≤ 2 .

Tabelle 11: Univariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung

	p-Wert	OR	95%CI für die OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
<i>Prä-mRS Variable</i>	0,001	1		
<i>Prä-mRS</i> 3		0,55	0,39	0,83
<i>Prä-mRS</i> 4		0,46	0,30	0,82

„linear-by-linear association“ $p=<0,001$

3.4.3 Multivariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung

Im Anhang in Tabelle 21 werden die Co-Variablen der multivariaten Analyse aufgelistet. Bestimmt wurde der unabhängige Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die Wahrscheinlichkeit, durch eine intravenöse rt-PA Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls eine frühe neurologische Besserung zu erfahren. Die Co-Variablen Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Pneumonie und sICB nach ECASS-III-Kriterien wurden in der multivariaten logistischen Regression berücksichtigt,

weil sie in der univariaten Analyse mit $p < 0,05$ signifikant waren. Sie liegen bei 99,5% bis 100% der Patienten vor.

In Tabelle 12 befinden sich die Ergebnisse der vorwärtsbedingten, multivariat logistischen Regressionsanalyse als OR und 95%CI. Bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,014$ zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und der Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung. Die adjustierte Wahrscheinlichkeit für eine frühe neurologische Besserung im Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3* liegt bei einer OR von 0,60 (95%CI=0,40-0,89; $p = 0,010$). Für den Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 4* liegt die OR bei 0,63 (95%CI=0,37-1,08; $p = 0,091$). Die Wahrscheinlichkeit, als Patient mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit eine frühe neurologische Besserung zu erfahren, ist ca. halb so hoch im Vergleich zu vorab nicht eingeschränkten Patienten.

Tabelle 12: Multivariate, vorwärts bedingte Analyse zur frühen neurologischen Besserung

		p-Wert	OR	95%CI für die OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	Pneumonie	<0,001	0,27	0,18	0,40
Schritt 2	Pneumonie	<0,001	0,27	0,18	0,42
	sICB nach ECASS-III	<0,001	0,08	0,02	0,26
Schritt 3	<i>prä-mRS Variable</i>	0,014	1		
	<i>prä-mRS 3</i>		0,60	0,40	0,89
	<i>prä-mRS 4</i>		0,63	0,37	1,08
	Pneumonie	<0,001	0,30	0,02	0,46
	sICB nach ECASS-III	<0,001	0,08	0,02	0,25

3.5 Wiedererlangen des *prä-mRS* nach 3 Monaten

3.5.1 Vollständigkeit der Variablen Wiedererlangen des *prä-mRS* nach 3 Monaten

Die Information, ob der Patient 3 Monate nach dem ischämischen Hirninfarkt wieder den ursprünglichen mRS erreicht hat, lag bei 927 Patienten (96,7%) vor und fehlte bei 32 Patienten (3,3%), dargestellt in Tabelle 22.

In Tabelle 13 werden die Patienten nach ihrem *prä-mRS* aufgeteilt. Die Wahrscheinlichkeit und die absolute Anzahl der Patienten, die nach 3 Monaten den *prä-mRS* wieder erreicht haben, werden dargestellt. In der Kategorie *prä-mRS* 0-2 trifft dies auf 60,9% der Patienten zu, in der Kategorie *prä-mRS* 3 sind es 23,0% und in der Kategorie *prä-mRS* 4 17,2% der Patienten. In der Abbildung 6 werden diese Daten als Grafik dargestellt.

Tabelle 13: Wiedererlangen des *prä-mRS* nach 3 Monaten

			Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten		Gesamt
			Ja	Nein	
<i>Prä-mRS</i>	0-2	Anzahl	451	290	741
		Verteilung	60,9%	39,1%	100,0%
	3	Anzahl	28	94	122
		Verteilung	23,0%	77,0%	100,0%
	4	Anzahl	11	53	64
		Verteilung	17,2%	82,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	490	437	927	
	Verteilung	52,9%	47,1%	100,0%	

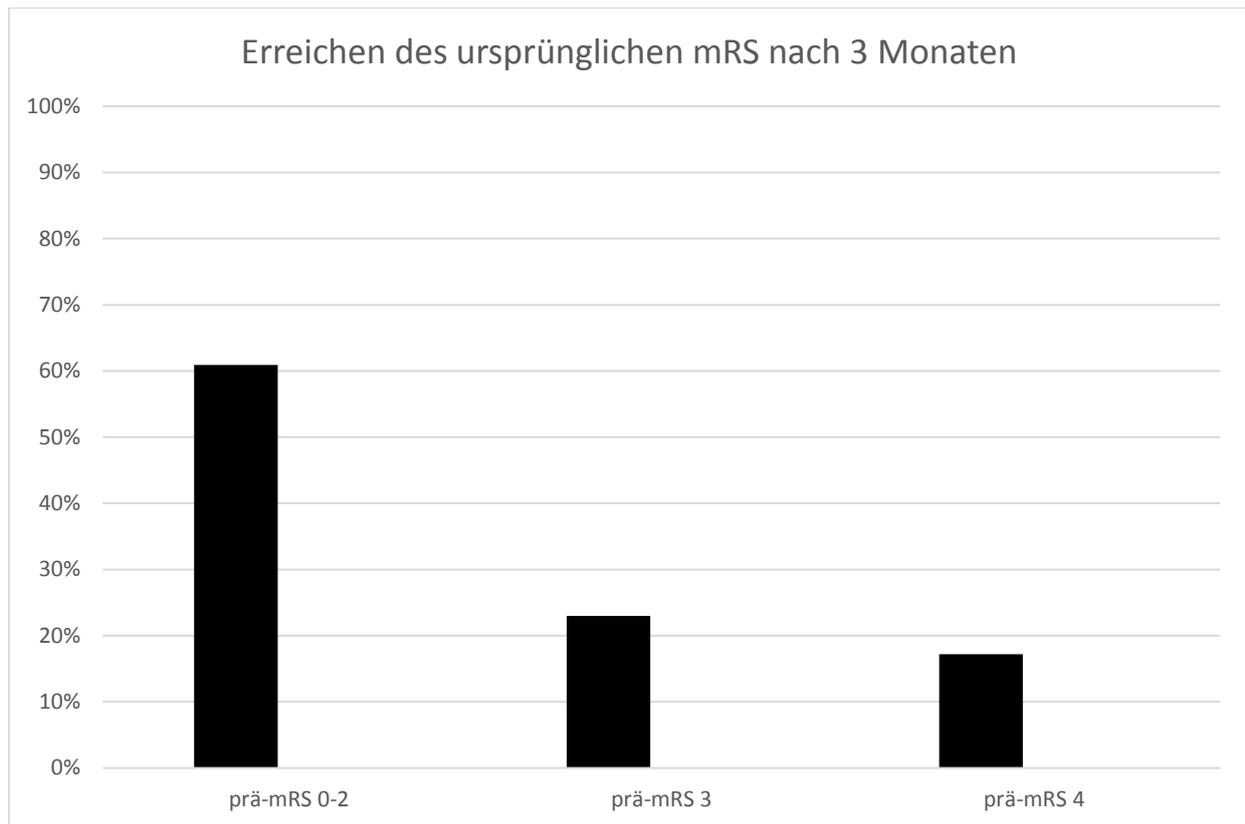


Abbildung 6: Patienten nach ihrem *prä-mRS* und der Anteil der Patienten, die nach 3 Monaten den *prä-mRS* erreicht haben

3.5.2 Univariate Analyse zum Wiedererlangen des *prä-mRS* nach 3 Monaten

Errechnet wurde der univariate Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die Wahrscheinlichkeit, nach 3 Monaten den *prä-mRS* wieder zu erlangen. Tabelle 14 zeigt die Signifikanz anhand von OR und 95%CI. Mit einem Signifikanzniveau $<0,001$ zeigt sich ein hoch signifikanter, reziproker Zusammenhang zwischen vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und der Wahrscheinlichkeit, nach 3 Monaten den *prä-mRS* wieder zu erlangen. Der p-Wert der „linear-by-linear“ Assoziation liegt bei $<0,001$. Die OR für die Wahrscheinlichkeit nach 3 Monaten den *prä-mRS* wieder zu erlangen, liegt im Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3* bei 0,19 (95%CI=0,12-0,30; $p=<0,001$). Die OR liegt für den Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 4* bei 0,13 (95%CI=0,07-0,26; $p=<0,001$).

Tabelle 14: Univariate Analyse zum Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten

	p-Wert	OR	95%CI für die OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
<i>Prä-mRS Variable</i>	<0,001	1		
<i>Prä-mRS 3</i>		0,19	0,30	0,12
<i>Prä-mRS 4</i>		0,13	0,26	0,07

„linear-by-linear association“ p=<0,001

3.5.3 Multivariate Analyse zum Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten

Im Anhang in Tabelle 23 werden die Co-Variablen zu der multivariaten Analyse aufgelistet. Bestimmt wurden der unabhängige Einfluss von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit auf eine intravenöse rt-PA Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls sowie die Wahrscheinlichkeit, nach 3 Monaten die ursprünglichen mRS wieder zu erreichen. Die Co-Variablen Geschlecht, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Pneumonie und sICB nach ECASS-III-Kriterien wurden in der multivariaten logistischen Regression einbezogen, weil diese in der univariaten Analyse mit p<0,05 signifikant waren. Sie liegen bei 99,5% bis 100% der Patienten vor.

In Tabelle 15 befinden sich die Ergebnisse der vorwärtsbedingten, multivariaten logistischen Regressionsanalyse bezüglich des Parameters Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten, mit Signifikanz anhand von OR und 95%CI. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,013, der Zusammenhang ist damit signifikant. Die unabhängige Wahrscheinlichkeit, nach 3 Monaten den prä-mRS wieder erreicht zu haben, liegt im Vergleich der Gruppen prä-mRS 0-2 und prä-mRS 3 bei einer OR von 0,48 (95%CI=0,28-0,81; p=0,006). Für den Vergleich der Gruppen prä-mRS 0-2 und prä-mRS 4 liegt die OR bei 0,57 (95%CI=0,27-1,22; p=0,146).

Tabelle 15: Multivariate, vorwärts bedingte Analyse zum Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten

		p-Wert	OR	95%CI für die OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	NIHSS vor Lyse ≥ 10 Punkte	<0,001	0,15	0,20	0,11
Schritt 2	Alter pro Jahr	<0,001	0,93	0,95	0,93
	NIHSS vor Lyse ≥ 10 Punkte	<0,001	0,17	0,24	0,13
Schritt 3	Pneumonie	<0,001	0,11	0,21	0,05
	Alter pro Jahr	<0,001	0,94	0,95	0,93
	NIHSS vor Lyse ≥ 10 Punkte	<0,001	0,19	0,27	0,14
Schritt 4	Pneumonie	<0,001	0,11	0,22	0,06
	Alter pro Jahr	<0,001	0,94	0,95	0,93
	sICB nach ECASS-III	<0,001	0,06	0,28	0,01
	NIHSS vor Lyse ≥ 10 Punkte	<0,001	0,19	0,26	0,14
Schritt 5	<i>prä-mRS Variable</i>	0,013	1		
	<i>prä-mRS 3</i>		0,48	0,81	0,28
	<i>prä-mRS 4</i>		0,57	1,22	0,27
	Pneumonie	<0,001	0,12	0,23	0,06
	Alter pro Jahr	<0,001	0,95	0,96	0,93
	sICB nach ECASS-III	<0,001	0,06	0,26	0,01
	NIHSS vor Lyse ≥ 10 Punkte	<0,001	0,21	0,30	0,15

Einfluss auf das Wiedererlangen des prä-mRS; Signifikanzniveau $p=0,013$

4. Diskussion

4.1 Relevanz der Fragestellung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Bedeutung des ischämischen Schlaganfalls für das Individuum und die Gesellschaft erläutert. Unterschiedliche Ansätze haben die Prognose des einzelnen Patienten verbessert. Ein entscheidender Fortschritt in der Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls war die Einführung der intravenösen Lysetherapie. Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung von vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit bei lysierten Patienten zu untersuchen.

In unserer Arbeit waren 206 von 985 Patienten (21%) vor dem ischämischen Schlaganfall von Hilfe abhängig im Sinne vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit (*prä-mRS* 3, 4 und 5). Diese Zahlen decken sich mit den Daten anderer Autoren, die den ischämischen Schlaganfall ohne eine Akuttherapie in Berlin analysierten (6). Die Zahlen liegen höher als die Daten aus Thrombolyseregistern (5-7). Bei der Auswertung aus Berlin waren 3.105 von 14.488 Patienten (21%) abhängig im eigenen Haushalt oder lebten in einer Institution (6). Gumbinger et al. haben die Daten von 84.439 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall festgehalten, davon 10.492 Patienten (12%) mit „premorbid mRS“ 3-5. Aus dieser Gruppe erhielten 10.263 eine rt-PA Therapie, davon hatten 907 Patienten (9%) „premorbid mRS“ 3-5 (5). Im SITS-MOST Register waren 429 von 6.197 Patienten (7%), die mit rt-PA bei akutem ischämischen Schlaganfall behandelt wurden, abhängig (*prä-mRS* 2-5) (31). Im SITS-EAST Register hatten 464 von 7.250 Patienten (6%) einen mRS vor Schlaganfall von 2-5. Einen mRS vor Schlaganfall von 3-5 hatten lediglich 171 von 7.250 (2%).

Die oben genannten Studienergebnisse sind nicht ohne Einschränkungen miteinander vergleichbar. Die Kategorien sind anders gewählt. Es existieren Unterschiede in den untersuchten Gesundheitssystemen und den Patientencharakteristika. In diesen Arbeiten machen Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit einen wesentlichen Anteil aller Betroffenen mit ischämischem Schlaganfall aus (12,4-21,4%) (5, 6). In der Gruppe von Patienten, die eine Lysetherapie erhalten, sind sie unterrepräsentiert (2-9%) (3, 5, 31). Die große Differenz zeigt, dass Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit in geringerem Prozentsatz eine Therapie mit intravenösem rt-PA erhalten. Es sind verschiedene Gründe für diesen

Umstand vorstellbar, einer davon ist, dass Ärzte vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit als Kontraindikation betrachten (9).

Die Diskussion, ob eine regelhafte Therapie mit rt-PA bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und einem akuten ischämischen Schlaganfall empfehlenswert ist, ist noch nicht abgeschlossen. Die Auslegung der Indikationsstellung scheint inkonsistent. Vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit sind laut der deutschen Zulassung von rt-PA (Actilyse®) kein Ausschlusskriterium (11). Da die intravenöse Lyse sich bewährt hat, ist eine prospektive Studie aus ethischen Gründen kritisch zu sehen.

In dieser Arbeit wird versucht zu klären, ob es Limitationen in der Indikationsstellung geben sollte. Die Daten aus der Klinik für Neurologie der Charité zeichnen sich durch einen hohen Grad an Vollständigkeit der für die Analyse verwandten Parameter aus. Folgende Parameter werden verwendet:

- Symptomatische intrazerebrale Blutung (sICB)
- 7-Tages-Mortalität
- Frühe neurologische Besserung
- Wiedererlangen des *prä-mRS* nach 3 Monaten

4.2 Einfluss des *prä-mRS* auf die Wahrscheinlichkeit einer sICB nach ECASS-III-Kriterien

Eine sICB ist die bedeutendste Komplikation der Thrombolyse. Es liegen unterschiedliche Definitionen für eine sICB vor, wie in Abschnitt 2.5 erläutert. Dieser Umstand reduziert die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien. In der ECASS-III-Studie wurde eine sICB definiert als jede intrazerebrale Blutung, die zwischen 22 bis 36 Stunden bildgebend festgestellt wurde und mit einer Verschlechterung des NIHSS von mindestens 4 Punkten einhergeht oder zum Tod führt. Die hier vorliegende Arbeit verwendet die ECASS-III-Definition einer sICB. In der univariaten Analyse des Einflusses vorbestehender

Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die Wahrscheinlichkeit eine sICB zu erleiden, zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.

In der ECASS-III-Studie kam es bei 2,4% der Patienten zu einer sICB (2). In der NINDS-Studie trat bei 20 von 312 Patienten (6,4%) eine sICB auf und war für fast 50% der Mortalität verantwortlich (1). Emberson et al. fanden bei 91 von 3.391 Patienten (2,7%) der Verumgruppe eine innerhalb von 7 Tagen letal verlaufende sICB (68). Das Risiko beeinflusst die Therapieentscheidung und führt zu immer noch niedrigen Thrombolyseraten (70). Karlinski et al. fanden eine sICB nach ECASS-II-Kriterien bei 296 von 5.848 Personen (5,1%) mit „prestroke mRS 0“, 65 von 769 Personen (8,5%; $p < 0,001$) mit „prestroke mRS 1“, 19 von 284 Personen (6,7%; $p = 0,225$) mit „prestroke mRS 2“, 19 von 163 Personen (11,3%; $p = 0,07$) mit „prestroke mRS 3-5“. Der für „prestroke mRS 1“ univariat signifikante Zusammenhang ließ sich in einer multivariaten Analyse nicht bestätigen (3). In der Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-Most) wurden 6.483 Patienten untersucht. Es erlitten 1,7% der Patienten eine sICB nach der SITS-Most Definition. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer sICB und „mRS 2-5 before Stroke“ gefunden (8). Die Ergebnisse dieser Arbeit sind also mit den bisherigen Forschungsergebnissen konsistent. Es wurde eine Rate von 3,3% sICB gefunden, diese Rate liegt im Bereich der Inzidenz in anderen Kollektiven (2,4%-6,4%) (1, 2, 8). Wir fanden keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit einer sICB und vorbestehender Einschränkung der Selbstständigkeit. In den Studien von Barber et al. und Karlinski et al. konnte dieser Zusammenhang ebenfalls entweder univariat oder multivariat nicht nachgewiesen werden (3, 9). Alle bisherigen Untersuchungen stimmen in diesem Punkt überein.

Laut unserer Arbeit und der von Barber et al. und Karlinski et al. haben Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit, die eine rt-PA Therapie bei ischämischen Schlaganfall erhalten, keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einer sICB. Die Therapie scheint bezüglich ihrer Hauptkomplikation sicher.

4.3 Einfluss des *prä-mRS* auf die 7-Tages-Mortalität

Emberson et al. fanden eine 7-Tages-Mortalität in der Verumgruppe bei 282 von 3391 Patienten (8,3%) und bei 204 von 3365 in der Placebogruppe (6,1%) (68). Dieser Wert ist höher als der bei den hier vorliegenden Daten, welcher 47 von 948 Personen (5%) beträgt. Die Ursache dieser Differenz konnten wir nicht sicher identifizieren. Es kommen die Latenz von Beginn der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Thrombolyse, die Schlaganfallschwere, das Alter und eine unterschiedliche Ausstattung der behandelnden Krankenhäuser als Ursache in Frage.

Die multivariate Analyse des Einflusses vorbestehender Einschränkungen der Selbstständigkeit auf die 7-Tages-Mortalität ist signifikant. Der Vergleich *prä-mRS* 0-2 mit *prä-mRS* 4 ist ebenfalls signifikant. In den univariaten OR lässt sich ein Trend erkennen, es zeigte sich eine „linear-by-linear“ Assoziation. Innerhalb von 7 Tagen verstarben 47 Patienten. Davon 27 Patienten mit einem *prä-mRS* 0-2, 8 Patienten mit einem *prä-mRS* 3 und 12 Patienten mit einem *prä-mRS* 4. Diese Gruppen sind relativ klein, was die Power der Analyse einschränkt. Nebenbefundlich wird hier der statistisch signifikante Einfluss einer Hypercholesterinämie auf die Mortalität innerhalb von 7 Tagen mit einer OR von 1,25 (95%CI=1,06-1,47; p=0,009) erwähnt. Dieser Umstand wurde aus den bestehenden Daten bereits publiziert (75). Möglicherweise ist die Ursache dieses Ergebnisses im Einfluss von Cholesterin auf kardio-vaskuläre Ereignisse zu finden.

In unseren Daten zeigen sich vorbestehende Einschränkungen als unabhängiger Risikofaktor. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Autoren. Eine unabhängig erhöhte 3-Monats-Mortalität mit einer OR von 1,58 wurde für Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit (*pre-mRS* 2-5) im SITS-MOST Register gefunden (8). Zwei Auswertungen aus Berlin kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei Grube et al. zeigt sich eine unabhängige Erhöhung der 7-Tages-Mortalität um die OR 2,27 (CI=1,25-4,13) für abhängig zu Hause lebende Patienten, sowie 2,43 (CI=1,19-4,95) für abhängig in einer Institution lebende Patienten. Koennecke et al. finden eine unabhängige Erhöhung der 7-Tages-Mortalität um die OR 2,10 (CI=1,47-2,99) für abhängig zu Hause lebende Patienten sowie 1,49 (CI=1,21-2,79) für abhängig in einer Institution lebende Patienten (6, 7). Beide Untersuchungen analysieren alle akuten Schlaganfallpatienten, unabhängig von einer Lysetherapie. Vergleichend kann dort die Prognose für vorbestehend hilfsbedürftige Patienten, von denen ein Großteil

keine rt-PA Therapie erhielt, ersehen werden. In den Daten von Foell et al. zeigt sich eine ähnlich Effektgröße, die Mortalität ist um die OR 3,2 (CI=1,0-10,1) bei „prestroke mRS 2-5“ erhöht (4).

Unsere Daten stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Jedoch finden sich in der Literatur unterschiedliche Klassifikationen, was die Vergleichbarkeit der Daten einschränkt. Die Daten zeigen, dass vorbestehend hilfsbedürftige Patienten, unabhängig von einer rt-PA Therapie, eine wesentlich erhöhte 7-Tages-Mortalität haben. In unserer univariaten Analyse haben Personen mit *prä-mRS* 3 eine doppelt und Personen mit *prä-mRS* 4 eine sechsfach so hohe Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten Woche zu versterben. Auch die Effektgrößen scheinen ähnlich.

Durch die multivariate Analyse werden wesentliche Einflussfaktoren auf die Mortalität berücksichtigt. Im Einzelnen wurden die Faktoren Patientenalter, Hypercholesterinämie, NIHSS <10 Punkte, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Pneumonie und sICB nach ECASS-III-Kriterien verwendet. Nicht berücksichtigt wurden Faktoren wie Allgemeinzustand oder Kachexie, die sich schlechter tabellarisch festhalten lassen, aber ebenfalls einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome haben. Vorbestehende Einschränkungen zeigen sich auch in der multivariaten Analysen als unabhängiger Risikofaktor. Eine mögliche Erklärung dafür ist, von einer positiven Korrelation zwischen einem hohen Grad an Abhängigkeit und nicht erfassten weiteren Erkrankungen auszugehen. Ebenfalls nicht erfasst sind Sprachstörungen und demenzielle Erkrankungen. Im Rahmen eines Schlaganfalls kommt es zu vielen Komorbiditäten. Es ist vorstellbar, dass ein Patient, der die Schmerzen eines Myokardinfarktes nicht verbalisieren kann, eine schlechtere Prognose hat. Holloway et al. beschreiben die zusätzliche Schwierigkeit, bei schwer betroffenen Patienten die Prognose korrekt zu stellen und mit Angehörigen realistische Ziele und Therapiemöglichkeiten zu erörtern (85).

Weitere klinische Daten liegen nicht vor, z. B. wann und nach welchen Kriterien bei eingeschränkten Patienten auf eine Lysetherapie verzichtet wurde („bias by indication“). Für einige Patienten lagen wahrscheinlich Therapielimitationen vor, z. B. Verzicht auf eine Intubation oder Reanimation aufgrund des Patientenwillens. Eventuell bestand eine Tendenz, sich früher gegen eine weitere Therapie oder für ein palliatives Therapieziel zu entscheiden. Das Therapieergebnis für Patienten mit erheblichen Vorerkrankungen wird

durch den Umstand beeinflusst, dass sie mutmaßlich weniger Reserven haben und so eine weitere schwere Erkrankung schneller zum Tode führt. Kelly et al. gehen davon aus, dass 40% der frühen Mortalität durch die Beendigung von lebenserhaltenden Maßnahmen wie Flüssigkeitssubstitution, Antibiotikagabe, usw. („withdrawl of care“) zu erklären sind (86). Mutmaßlich ist diese Rate bei premorbid schwer betroffenen Patienten noch höher.

Laut unserer Arbeit haben Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit, die eine rt-PA Therapie bei ischämischem Schlaganfall erhalten, eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit innerhalb von 7 Tagen zu versterben. Da die Rate von sICB nicht steigt, ist der Zuwachs an Mortalität mutmaßlich nicht durch die Thrombolyse ausgelöst. Möglicherweise wird die erhöhte Mortalität durch eine schlechtere Wirksamkeit von rt-PA ausgelöst. Laut Koennecke et al. aus Berlin trifft dies jedoch auch für Patienten zu, die kein rtPA erhalten haben (6).

4.4 Einfluss des *prä-mRS* auf die Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung

Vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit waren ein Ausschlussgrund für die European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS-I) und die International Stroke Study (IST3) (24, 87). In der National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Studie und in den ECASS-II- und ECASS-III-Studien wurde dies nicht als Ausschlussgrund genannt (1, 2, 25). Das Thema der vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit bei Thrombolysetherapie wurde bisher mittels eines kleinen kanadischen (N=112) und eines großen osteuropäischen Registers (N=7.250) analysiert. Die Daten dieser Arbeit sind in eine großes westeuropäisches Register eingegangen (N=7430) (88).

In der vorwärts bedingten, multivariaten, logistischen Regression sind der Gesamtparameter, sowie der Vergleich der Gruppen *prä-mRS* 0-2 und *prä-mRS* 3 signifikant. In der univariaten Analyse besteht eine signifikante „linear by linear“ Assoziation, damit liegt ein Zusammenhang zwischen Ausmaß des *prä-mRS* und früher neurologischer Besserung vor. Unsere Ergebnisse decken sich hinsichtlich der frühen

neurologischen Besserung teilweise mit der Analyse von Registerdaten aus Osteuropa. Auch die Effektgröße (OR=0,6) ist ähnlich hoch (3). Weitere Daten gibt es bisher nicht.

Laut unserer Arbeit haben Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit, die eine rt-PA Therapie bei ischämischem Schlaganfall erhalten, eine deutlich reduzierte Wahrscheinlichkeit einer frühen neurologischen Besserung.

4.5 Einfluss des *prä-mRS* auf das Wiedererlangen des ursprünglichen mRS nach 3 Monaten

Eine Berliner Arbeitsgruppe analysierte den Grad an Hilfsbedürftigkeit als Einflussfaktor auf die Prognose von Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Es wurde zwischen Patienten unterschieden, die selbstständig sowie mit Hilfe zu Hause bzw. mit Hilfe in einer Institution lebten. Ein ungünstiges Outcome (mRS 3-6) bei Entlassung war laut der multivariablen Analyse für zuvor abhängig zu Hause lebende Patienten um die OR 2,8 wahrscheinlicher. Für in einer Institution lebende Patienten lag die unabhängige OR bei 5,0 bzw. 4,2 (bei einem stationären Aufenthalt von über 7 Tagen) (6). Im SITS-MOST Register zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen „mRS before stroke“ und mRS nach 3 Monaten. Die OR für ein günstiges Outcome lag bei 0,59 (8). Die beiden Arbeiten zeigen eine schlechtere Prognose für vorab eingeschränkte Patienten, unabhängig von einer rt-PA Therapie.

In der vorwärtsbedingten, multivariaten, logistischen Regression des Einflusses von vorbestehenden Einschränkungen auf die Wahrscheinlichkeit den ursprünglichen mRS nach 3 Monaten zu erreichen zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies gilt für den Gesamtparameter und Vergleich der Gruppen *prä-mRS 0-2* und *prä-mRS 3*. In der univariaten Analyse besteht eine „linear-by-linear“ Assoziation mit $p < 0,001$.

Liegen keine vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit vor, kann von einer günstigeren Prognose ausgegangen werden. In dieser Studie erreichte von allen Patienten mit *prä-mRS 3* nach 3 Monaten knapp jeder Vierte seinen Ausgangs-mRS. Bei Patienten mit *prä-mRS 4* erreichte nach 3 Monaten jeder Sechste seinen ursprünglichen mRS. Bei Karlinksi et al. traf dies auf jeden dritten Patienten (34,1%) zu (3). Es gibt verschiedene Faktoren, die erklären könnten, warum die Prognose dieser

Patientengruppe bei Karlinkski et al. günstiger ist. Die Patienten mit *prä-mRS* 3-5 werden in eine Gruppe zusammengefasst. Es ist wahrscheinlich, dass ein hoher Anteil der dort analysierten Patienten einen *prä-mRS* von 3 hatte. Weiterhin zeigt sich in den Kollektiven ein unterschiedlicher Prozentsatz an lysierten Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit (2% vs. 20%). Der geringe Anteil von Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit weist auf eine restriktive Indikationsstellung hin, dies lässt ein insgesamt besseres Outcome vermuten.

Bei einigen Patienten ist die Selbstständigkeit nach einem ischämischen Schlaganfall besonders stark eingeschränkt. Bei diesen Patienten stellt sich die Frage nach einer für das Individuum akzeptablen Prognose. Als Grundlage für die Empfehlung zu einer Hemikraniektomie haben Jüttler et al. die Frage eines akzeptablen Outcome als mRS 0-4 nach einem Jahr definiert (89). Betrachtet man die Patientengruppe mit *prä-mRS* 4 aus der hier vorliegenden Arbeit, so erreichen nach 3 Monaten nur 17,2% der Patienten dieses Outcome. Anders formuliert, 5 von 6 Patienten werden nach dieser Definition ein nicht akzeptables Outcome erfahren. Eine unadaptierte Übernahme dieser Kriterien ist nicht zulässig, unterstreicht jedoch die ethische Komplexität der Situation. Kelly et al. beschreiben, dass medizinische Entscheidungen auf Grundlage des Patientenwillens gefällt werden sollten (86). Besonders in solch schwierigen Situationen sollten sich Ärzte und Angehörige von den mutmaßlichen Wünschen des Individuums leiten lassen.

Laut unserer Arbeit haben Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit, die eine rt-PA Therapie bei ischämischen Schlaganfall erhalten, eine deutlich reduzierte Wahrscheinlichkeit, nach 3 Monaten ihren ursprünglichen mRS wieder zu erlangen.

4.6 Limitationen

Die in der Arbeit verwendeten Daten stammen aus der Klinik für Neurologie der Charité. Durch lokale Unterschiede in z.B. Größe der Stroke Unit, Erfahrung des Personals und Zeitverlust bei der Thrombolyse könnte die Behandlung besser oder schlechter als in anderen Krankenhäusern sein und kann damit nicht zwingend auf alle Krankenhäuser übertragen werden. Die Informationen des *prä-mRS* wurden retrospektiv gesammelt. Dies stellt eine Einschränkung der Qualität dar. Dieser Aspekt ließ sich mit den hier zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht vermeiden.

Die modifizierte Rankin Skala ist eine kategorielle Variable, das heißt der Unterschied zwischen Stufe 3 und 4 ist anders als der zwischen 4 und 5. Dies stellt Einschränkungen in der Vergleichbarkeit dar. Da es keine günstigere Skala gibt, wurde die modifizierte Rankin Skala dennoch verwendet. Die Frage nach der 7-Tages-Mortalität konnte bei 11 Patienten (1,1%) nicht beantwortet werden. Die Nachverfolgung wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt („lost to follow up“). Damit liegt der Prozentsatz der Patienten mit „lost-to-follow-up“ unter 3%.

Die geringere Patientenzahl im Vergleich zu Karlinksi et al. erscheint als Limitation (959 vs. 7.250). Wesentlich ist jedoch die Aussage für die Patientengruppe mit einem *prä-mRS* 3-5. Selbige ist in der hier vorliegenden Arbeit sogar leicht größer (206 vs. 171).

Die lokale Datenbank vom CBF hat einen hohen Anteil an Patienten mit wenigstens mäßiggradigen Funktionseinschränkungen (*prä-mRS* 3=128 Patienten; *prä-mRS* 4=65 Patienten; *prä-mRS* 5=13 Patienten). Dies ist günstig, da sich die Analyse auf Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit (*prä-mRS* 3 und *prä-mRS* 4) bezieht. Von klinischem Interesse wäre auch eine Aussage zu besonders schwer betroffenen Patienten mit *prä-mRS* 5 gewesen. Bei der geringen Anzahl an Patienten analysierten wir diese Gruppe aus statistischen Überlegungen nicht.

Die untersuchte Patientenzahl ist hoch, einzelne Subgruppen haben eine niedrige Ereignisrate (insbesondere für Tod und sICB). Dies schränkt die Power der Daten ein. In der vorwärtsbedingten, multivariaten, logistischen Regression für die 7-Tages-Mortalität findet sich ein „overfitting“ bei 7 verwendeten Variablen und nur 47 Ereignissen. Die Validität dieses Bereichs der Analyse ist daher eingeschränkt, es wären höhere

Fallzahlen notwendig. Nicht alle Patienten waren bis zum 7. Tag stationär, was die Aussage zu der 7-Tages-Mortalität einschränkt.

5. Ausblick

Vergleicht man Patienten, die bei akutem ischämischen Schlaganfall mit intravenösem rt-PA behandelt werden, so gibt es nach unseren Daten keine statistisch signifikante Erhöhung von sICB in Abhängigkeit davon, welcher Grad an vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit (*prä-mRS* 3 und 4) vorlag. Die Therapie ist bezüglich ihrer Hauptkomplikation sICB für Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit genauso sicher wie für ein vorab nicht beeinträchtigtes Kollektiv. Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit haben aber eine schlechtere Prognose bezüglich 1.) der 7-Tages-Mortalität, 2.) einer frühen neurologischen Besserung und 3.) dem mRS nach 3 Monaten. Da die Rate von sICB nicht steigt, ist der Zuwachs an Mortalität mutmaßlich nicht durch die Thrombolyse ausgelöst. Nach den in dieser Arbeit analysierten Daten kann durch eine Thrombolyse ein Viertel bzw. ein Sechstel der Patienten ihren ursprünglichen mRS nach 3 Monaten erlangen. Für den Einzelnen ist das ein entscheidender Unterschied.

In Schlaganfallregistern liegt der Anteil an Patienten mit vorbestehender Behinderung oder Hilfsbedürftigkeit bei 12,4-21,4% ([5](#), [6](#)). In Thrombolyseregistern ist der Anteil an Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit mit 2,4-8,9% geringer ([3](#), [5](#), [8](#)). Es scheint - obwohl dies nicht von den aktuellen Zulassungsbestimmungen gefordert wird -, dass diese Patientengruppe regelhaft von einer rt-PA Therapie ausgeschlossen wird.

Vorbestehende Einschränkungen der Selbstständigkeit sind ein negativer Prädiktor, unabhängig davon ist ein positiver Effekt der Therapie mit rt-PA anzunehmen. Laut unseren Daten gibt es keinen Anlass, die Richtlinien zur Indikationsstellung zu ändern. Eine Therapie mit rt-PA bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbstständigkeit und ischämischen Hirninfarkten erscheint sicher. Sie sollte regelhaft in Betracht gezogen.

Auf Grund der hohen Effektgröße sollten zukünftige Arbeiten zum ischämischen Schlaganfall für den *prä-mRS* adjustieren. Neue Therapiegebiete wie die prähospital Lyse oder endovaskuläre Behandlung sollten sich mit prämorbid eingeschränkten Patienten beschäftigen ([12](#), [13](#)). Um diese Fragestellung weiter zu bearbeiten gehen die Daten dieser Studie in eine multizentrische Analyse mit Registern aus 12 europäischen Schlaganfallzentren (z. B. Basel, Helsinki, usw.) ein.

6. Literatur

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1581-7.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
3. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, Mikulik R, Vaclavik D, Brozman M, Svigelj V, Csiba L, Fekete K, Korv J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, Wahlgren N, Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe I, Countries participating in S-Ewnc, number of cases c. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(3):770-5.
4. Foell RB, Silver B, Merino JG, Wong EH, Demaerschalk BM, Poncha F, Tamayo A, Hachinski V. Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;169(3):193-7.
5. Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wietholter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W, Schlaganfall AG. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *Bmj*. 2014;348:g3429.
6. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH, Pohls W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G, Heuschmann PU, Berlin Stroke Register I. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-72.
7. Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH, Wellwood I, Heuschmann PU, Berlin Stroke R. Influence of acute complications on outcome 3 months after ischemic stroke. *PloS one*. 2013;8(9):e75719.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Erila T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kohrmann M, Larrue V, Lees KR,

Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke MSI. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3316-22.

9. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*. 2001;56(8):1015-20.

10. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM, Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement T. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2004;61(3):346-50.

11. Gebrauchsinformation: Actilyse. Boehringer Ingelheim 2014.

(Accessed March 07, 2016 at <http://www.boehringer-interaktiv.de/produkte/-gebrauchsinform.pdf?pzn=g3974381&MTITEL=Gebrauchsinformation+Actilyse%AE.pdf>.)

12. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A, Mackert BM, Endres M, Audebert HJ, Consortium S. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(16):1622-31.

13. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.

14. Bruno AS, J. Letter by Bruno and Switzer Regarding Article, "Prestroke Modified Rankin Stroke Scale Has Moderate Interobserver Reliability and Validity in an Acute Stroke Setting". *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:e43.

15. Fearon P, McArthur KS, Garrity K, Graham LJ, McGroarty G, Vincent S, Quinn TJ. Prestroke modified rankin stroke scale has moderate interobserver reliability and validity in an acute stroke setting. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(12):3184-8.
16. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C, Global Burden of Diseases I, Risk Factors S, the GBDSEG. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54.
17. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(5):1179-83.
18. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(9):1459-66.
19. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bosel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W, Investigators DI. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1091-100.
20. Adams HP, Jr., Bendixen BH. Low- versus high-dose aspirin in prevention of ischemic stroke. *Clinical neuropharmacology*. 1993;16(6):485-500.
21. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343(8899):687-91.
22. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A, American Heart Association Stroke C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R, Council on Functional G, Translational B. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(1):315-53.
23. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z, Oxford Vascular S. Population-based study of event-rate, incidence,

case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773-83.

24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;274(13):1017-25.

25. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.

26. van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, Algra A, Audebert HJ, Berge E, Ciccone A, Mazighi M, Michel P, Muir KW, Obach V, Puetz V, Wijman CA, Zini A, Kappelle JL, Group BS. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14:200.

27. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R, Investigators SP. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2015;10(3):439-48.

28. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A, Investigators RT. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2296-306.

29. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlathshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL,

- Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, Investigators ET. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1019-30.
30. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Investigators E-I. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1009-18.
31. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Sooinne L, Toni D, Vanhooren G, investigators S-M. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275-82.
32. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
33. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006;13(6):581-98.
34. Gerischer L. MRT- versus CT- basierte Lysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall [Doktorarbeit]: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2014.
35. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(2 Suppl):742-5.
36. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003;61(2):189-94.
37. Schneider AT, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Miller R, Szaflarski J, Gebel J, Khoury J, Shukla R, Moomaw C, Pancioli A, Jauch E, Broderick J. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(7):1552-6.

38. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C,

Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahrzad S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.

39. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet neurology*. 2003;2(2):89-98.

40. Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O, Elsner S, Grau A, Hasenbein U, Hermanek P, Janzen RW, Kolominsky-Rabas PL, Kraywinkel K, Lowitzsch K, Misselwitz B, Nabavi DG, Otten K, Pientka L, von Reutern GM, Ringelstein EB, Sander D, Wagner M, Berger K. Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(10):2573-8.

41. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovascular diseases*. 2001;11 Suppl 2:1-4.

42. Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Selim D, Bruggenjürgen B, Villringer A, Willich SN. Medical resource use and costs of health care

after acute stroke in Germany. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005;12(11):862-8.

43. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.

44. Nolte CH, Endres M. Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls. *Der Internist*. 2012;53(5):585-92.

45. Fernandes PM, Whiteley WN, Hart SR, Al-Shahi Salman R. Strokes: mimics and chameleons. *Practical neurology*. 2013;13(1):21-8.

46. Fjaertoft H, Rohweder G, Indredavik B. Stroke unit care combined with early supported discharge improves 5-year outcome: a randomized controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(6):1707-11.

47. Viitanen M, Winblad B, Asplund K. Autopsy-verified causes of death after stroke. *Acta medica Scandinavica*. 1987;222(5):401-8.

48. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(3):415-20.

49. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE, Jr., Haley EC, Jr. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(2):447-53.

50. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet neurology*. 2009;8(10):949-58.

51. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W, Group DS. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(9):2518-25.

52. Sherman DG. Prevention of venous thromboembolism, recurrent stroke, and other vascular events after acute ischemic stroke: the role of low-molecular-weight heparin and antiplatelet therapy. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2006;15(6):250-9.

53. Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):1097-103.
54. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, Committee GIS, Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2004;11(1):49-53.
55. Rocco A, Fam G, Sykora M, Diedler J, Nagel S, Ringleb P. Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three-months in thrombolysed stroke patients. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2013;8(8):639-44.
56. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(7):1495-500.
57. Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, Hooijenga IJ, Kruijff ND, Bosboom HJ, Kwa VI, Weisfelt M, Remmers MJ, ten Houten R, Schreuder AH, Vermeer SE, van Dijk EJ, Dippel DW, Dijkgraaf MG, Spanjaard L, Vermeulen M, van der Poll T, Prins JM, Vermeij FH, Roos YB, Kleyweg RP, Kerkhoff H, Brouwer MC, Zwinderman AH, van de Beek D, Nederkoorn PJ, investigators P. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1519-26.
58. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, Planas AM, Mensa J, Chamorro A. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(2):461-5.
59. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C, Meairs S, Hennerici MG. Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(4):1220-7.
60. Gattlinger T, Niederkorn K, Seyfang L, Seifert-Held T, Simmet N, Ferrari J, Lang W, Brainin M, Willeit J, Fazekas F, Enzinger C. Myocardial infarction as a complication in acute stroke: results from the austrian stroke unit registry. *Cerebrovascular diseases*. 2014;37(2):147-52.

61. Mathias TL, Albright KC, Boehme AK, Monlezun D, George AJ, Jones E, Beasley TM, Martin-Schild S. The Impact of Myocardial Infarction vs. Pneumonia on Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Journal of cardiovascular disease*. 2014;2(1):1-3.
62. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):263-6.
63. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2079-84.
64. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Schwamm LH, Committee GW-SS, Investigators. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(7):1431-9.
65. Evenson KR, Foraker RE, Morris DL, Rosamond WD. A comprehensive review of prehospital and in-hospital delay times in acute stroke care. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2009;4(3):187-99.
66. Cronin CA, Shah N, Morovati T, Hermann LD, Sheth KN. No increased risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis in patients with European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) exclusion criteria. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(6):1684-6.
67. Cronin CA, Sheth KN, Zhao X, Messe SR, Olson DM, Hernandez AF, Bhatt DL, Schwamm LH, Smith EE. Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-Hour Exclusions and Association With Outcome: Data From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(9):2745-9.
68. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W, for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative G. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
69. group ISTc, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot

- KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitzi G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9834):2352-63.
70. Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke After Thrombolysis With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Review of Natural History and Treatment. *JAMA neurology*. 2014;71(9):1181-5.
71. Ostwaldt AC, Galinovic I, Grosse-Dresselhaus F, Neeb L, Villringer K, Rocco A, Nolte CH, Jungehulsing GJ, Fiebach JB. MRI follow-up after 24 h is an accurate surrogate parameter for treatment success after thrombolysis. *Cerebrovascular diseases*. 2013;36(5-6):464-5.
72. Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovascular diseases*. 2013;35(3):250-6.
73. Tutuncu S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, Rocco A, Endres M, Nolte CH. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3217-9.
74. Tütüncü S. Einfluss einer Tandem-Okklusion hirnversorgender Arterien auf das klinische und vaskuläre Outcome bei intravenös thrombolysierten Schlaganfallpatienten [Doktorarbeit]: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2013.
75. Scheitz JF, Seiffge DJ, Tutuncu S, Gensicke H, Audebert HJ, Bonati LH, Fiebach JB, Tranka C, Lyrer PA, Endres M, Engelter ST, Nolte CH. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(2):509-14.
76. Erdur H, Scheitz JF, Tutuncu S, Fiebach JB, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(6):1846-8.
77. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(10):2900-5.

78. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):1091-6.
79. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2009;4(3):200-5.
80. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hunermund G, Ruf HU, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K. [The reliability of the german version of the barthel-index and the development of a postal and telephone version for the application on stroke patients]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2005;73(2):74-82.
81. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Bohner J, Neundorfer B, Hense HW, Buttner T. [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 1999;67(2):81-93.
82. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20(7):864-70.
83. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, Mustanoja S, Kuzmanovic I, Sairanen T, Forss N, Cordier M, Lyrer P, Kaste M, Tatlisumak T. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. *Annals of neurology*. 2012;71(5):634-41.
84. § 25 Landeskrankenhausgesetz, Landesrecht Berlin
(Accessed March 7, 2016 at http://www.anwalt24.de/rund-ums-recht/Paragraph_25_LKG_Datenschutz_bei_Forschungsvorhaben-d4538308,26.html.)
85. Holloway RG, Benesch CG, Burgin WS, Zentner JB. Prognosis and decision making in severe stroke. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(6):725-33.
86. Kelly AG, Hoskins KD, Holloway RG. Early stroke mortality, patient preferences, and the withdrawal of care bias. *Neurology*. 2012;79(9):941-4.
87. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, Dennis M, Lewis S, Venables G, Kobayashi A, Czlonkowska A, Berge E, Slot KB, Murray V, Peeters A, Hankey G, Matz K, Brainin M, Ricci S, Celani MG, Righetti E, Cantisani T, Gubitza G, Phillips S, Arauz A, Prasad K,

Correia M, Lyrer P, Group ISTC. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials*. 2008;9:37.

88. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kagi G, Pezzini A, Padjen V, Bejot Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB, Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T, Nederkoorn PJ, Engelter ST, Thrombolysis in Stroke Patients C. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47(2):450-6.

89. Juttler E, Unterberg A, Hacke W. Hemicraniectomy for middle-cerebral-artery stroke. Author reply. *The New England journal of medicine*. 2014;370(24):2347-8.

7. Anhang

7.1 Abkürzungen

CHADS2-Skala	-	“Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years or older, Diabetes mellitus and 2 points for history of Stroke or transient ischemic attack” - Skala
CI	-	Konfidenzintervall
CT	-	Computertomographie
DALY	-	disability-adjusted-life-years
ECASS-I	-	European Cooperative Acute Stroke Study-I
ECASS-II	-	European Cooperative Acute Stroke Study-II
ECASS-III	-	European Cooperative Acute Stroke Study-III
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
mRS	-	Wert auf der modifizierten Rankin Skala
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	-	National Institutes of Neurological Disorders and Stroke
NNT		Number needed to treat
OR	-	Odds ratio
pAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
rt-PA	-	Rekombinanter tissue Plasminogen Aktivator
SEDAN		Sugar, Early infarct signs, Dense cerebral artery, Age und NIH Stroke Scale

sICB	-	symptomatische intrazerebrale Blutung
sICH	-	symptomatic intracranial hemorrhage
SITS-EAST	-	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Eastern Europe
SITS-MOST	-	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
TAH	-	Thrombozytenaggregationshemmer
TOAST	-	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Variablen vereinfachter <i>prä-mRS</i>	S. 31
Tabelle 2: Verteilung der Variablen vereinfachter <i>prä-mRS</i> ohne <i>prä-mRS</i> 5	S. 31
Tabelle 3: Verteilung nicht dichotomer demographischer Daten und Risikofaktoren	S. 31
Tabelle 4: Verteilung dichotomer demographischer Daten und Risikofaktoren	S. 32
Tabelle 5: sICB nach ECASS-III-Kriterien in Bezug auf den <i>prä-mRS</i>	S. 33
Tabelle 6: Univariate Analyse der sICB nach ECASS-III-Kriterien	S. 34
Tabelle 7: 7-Tages-Mortalität in Bezug auf den <i>prä-mRS</i>	S. 35
Tabelle 8: Univariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität	S. 36
Tabelle 9: Multivariate Analyse zur 7-Tages-Mortalität	S. 37
Tabelle 10: Frühe neurologische Besserung in Bezug auf den <i>prä-mRS</i>	S. 38
Tabelle 11: Univariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung	S. 39
Tabelle 12: Multivariate Analyse zur frühen neurologischen Besserung	S. 40
Tabelle 13: Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S. 41

Tabelle 14: Univariate Analyse zum Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S. 43
Tabelle 15: Multivariate, vorwärts bedingte Analyse zum Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S. 44
Tabelle 16: Outcome von Patienten mit <i>prä-mRS</i> 5	S. 72
Tabelle 17: Vollständigkeit der Variablen sICB nach ECASS-III-Kriterien	S. 72
Tabelle 18: Vollständigkeit der Variablen 7-Tages-Mortalität	S. 72
Tabelle 19: Vollständigkeit der Co-Variablen zu 7-Tages-Mortalität	S. 73
Tabelle 20: Vollständigkeit der Variablen frühe neurologische Besserung	S. 73
Tabelle 21: Vollständigkeit der Co-Variablen zur frühen neurologischen Besserung	S. 73
Tabelle 22: Vollständigkeit der Variablen Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S. 74
Tabelle 23: Vollständigkeit der Co-Variablen zu Wiedererlangen des <i>prä-mRS</i> nach 3 Monaten	S. 74

7.3 Abbildungen

Abbildung 1: Modifizierte Rankin Skala	S. 26
Abbildung 2: National Institutes of Health Stroke Scale	S. 28
Abbildung 3: Patienten nach ihrem <i>prä-mRS</i> und der Anteil der Patienten, die eine sICB nach ECASS-III-Kriterien erlitten haben	S. 33
Abbildung 4: Patienten nach ihrem <i>prä-mRS</i> und Anteil der Patienten, die innerhalb von 7 Tagen verstorben sind	S. 35

Abbildung 5: Patienten nach ihrem *prä-mRS* und der Anteil der Patienten mit früher neurologischer Besserung

S. 38

Abbildung 6: Patienten nach ihrem *prä-mRS* und der Anteil der Patienten, die nach 3 Monaten den *prä-mRS* erreicht haben

S. 42

7.4 Tabellen zur Darstellung der Vollständigkeit

Tabelle 16: Outcome von Patienten mit *prä-mRS* 5

Patient	sICB	Frühe neurologische Besserung	mRS nach 3 Monaten	Innerhalb von 7 Tagen verstorben
1	Nein	Unklar	Unklar	Nein
2	Nein	Nein	5	Nein
3	Nein	Nein	5	Nein
4	Nein	Nein	5	Nein
5	Nein	Nein	5	Nein
6	Nein	Nein	5	Nein
7	Nein	Nein	6	Nein
8	Nein	Nein	6	Nein
9	Nein	Unklar	6	Nein
10	Nein	Nein	6	Ja
11	Nein	Nein	6	Ja
12	Ja	Nein	6	Ja
13	Ja	Nein	6	Ja

Tabelle 17: Vollständigkeit der Variablen sICB nach ECASS-III-Kriterien

	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
sICB nach ECASS-III-Kriterien	959	100,0%	0	0,0%

Tabelle 18: Vollständigkeit der Variablen 7-Tages-Mortalität

	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
7-Tages Mortalität	948	98,9%	11	1,1%

Tabelle 19: Vollständigkeit der Co-Variablen zur 7-Tages-Mortalität

Parameter	Fälle			
	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
Hypercholesterinämie	954	99,5%	5	0,5%
Alter	959	100,0%	0	0,0%
NIHSS vor Lyse <10 Punkte	950	99,1%	9	0,9%
Herzinsuffizienz	956	99,7%	3	0,3%
Pneumonie	954	99,5%	5	0,5%
sICB nach ECASS-III-Kriterien	959	100,0%	0	0,0%
Arterielle Hypertonie	956	99,7%	3	0,3%

Tabelle 20: Vollständigkeit der Variablen frühe neurologische Besserung

	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
Frühe neurologische Besserung	940	98,0%	19	2,0%

Tabelle 21: Vollständigkeit der Co-Variablen der frühen neurologischen Besserung

Variablen	Fälle			
	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
Alter	959	100,0%	0	0,0%
Arterielle Hypertonie	956	99,7%	3	0,3%
Diabetes mellitus	957	99,8%	2	0,2%
sICB nach ECASS-III-Kriterien	959	100,0%	0	0,0%
Pneumonie	954	99,5%	5	0,5%

Tabelle 22: Vollständigkeit der Variablen Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten	927	96,7%	32	3,3%	959	100,0%

Tabelle 23: Vollständigkeit der Co-Variablen zu Wiedererlangen des prä-mRS nach 3 Monaten

Variablen	Fälle			
	Gültig		Fehlend	
	N	Prozent	N	Prozent
Geschlecht	959	100,0%	0	0,0%
Arterielle Hypertonie	956	99,7%	3	0,3%
Vorhofflimmern	957	99,8%	2	0,2%
Alter	959	100,0%	0	0,0%
KHK	957	99,8%	2	0,2%
Herzinsuffizienz	956	99,7%	3	0,3%
sICB nach ECASS-III-Kriterien	959	100,0%	0	0,0%
Pneumonie	954	99,5%	5	0,5%

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

1. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch PM, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A, Mackert BM, Endres M, Audebert HJ; STEMO Consortium. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Apr 23-30;311(16):1622-31
2. Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber J.E., Winter B, Koch PM, Freitag E, Reich J., Schremmer D., Audebert H.J, for the STEMO-consortium. Improved prehospital triage of patients with stroke in a specialized stroke ambulance: results of the pre-hospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke study. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):740-5
3. Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber J.E., Winter B, Koch PM, Nolte CH, Hertel S, Ziera T, Audebert H.J, D; for the STEMO-consortium. Copeptin levels in patients with acute ischemic stroke and stroke mimics. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2426-31.
4. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kägi G, Pezzini A, Padjen V, Béjot Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB, Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T, Nederkoorn PJ, Engelter ST; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):450-6
5. Koch PM, Kunz A, Ebinger M, Geisler F, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Wendt M, Winter B, Zieschang K, Bollweg K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ. Influence of distance to scene on time to thrombolysis in a specialized stroke ambulance. *Stroke*. Accepted 2016 Mai

Kongressbeitrag:

1. Koch PM, Scheitz JF, Erdur H, Tuetuencue S, Audebert HA, Nolte CH. „Thrombolysetherapie des akuten ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit vorbestehenden Behinderungen“ DGN 2015. Poster.

10. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Peter M. Koch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Henrik Gensicke, MD; Daniel Strbian, MD; Sanne M Zinkstok, MD, PhD; Jan Scheitz, MD; NN Lausanne5; Christian Hameter, MD; NN Lille; NN Modena; Georg Kaegi, MD; Alessandro Pezzini, MD; Visnja Padjen, MD; Yannik Béjot, MD; Sydney Corbier; Thomas Zonneveld, MD; David J Seiffge, MD; Yvo B Roos, MD; Christopher Traenka, MD; Jukka Putaala, MD; Nils Peters, MD; Leo H Bonati, MD; Ville Artto, MD, PhD; Hebum Erdur, MD; E Haapaniemi, MD, PhD; Peter M. Koch; NN Lausanne; Andrea Zini, MD; Peter Ringleb, MD; Didier Leys, MD; Charlotte Cordonnier, MD, Patrik Michel, MD; Christian Nolte, MD; Philippe A Lyrer, MD; Turgut Tatlisumak, MD Paul J Nederkoorn, MD; Stefan T Engelter, MD,

Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):450-6

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Es handelt sich um eine multizentrische Studie. Peter M. Koch hat in erster Linie den *prä-mRS* für das Zentrum Campus Benjamin Franklin Charité für alle Patienten erfasst. Weiterhin hat er für einige Patienten den gesamten Datensatz erfasst. Das Manuskript hat er einer kritischen Prüfung unterzogen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Peter M. Koch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Thrombolysetherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der Selbständigkeit (präorbider Wert auf der modifizierten Rankin Skala >2) 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

12. Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Christian Nolte, möchte ich für die Idee und hervorragende Betreuung dieser Doktorarbeit danken. Insbesondere möchte ich ihm für seine Anleitung und Lehrtätigkeit als Oberarzt danken. Mein Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. H. Audebert und Herrn Prof. Dr. med. M. Endres für lehrreiche Visiten und die umsichtige Leitung unserer Klinik.

Meinen Eltern Frau PD Dr. med. Sabine Koch, Herrn Dr. med. Hans-Christian Koch und meiner Frau Milena Koch möchte ich für die geistige Anregung und die Diskussion bei der Erstellung dieser Arbeit danken.