

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

DISSERTATION

**Sicherheit und Effektivität der systemischen Thrombolyse
im Vergleich der vorderen und hinteren Strombahn**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Till Müller

Aus Marburg

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
1. EINLEITUNG	8
1.1. EPIDEMIOLOGIE	8
1.2. EINTEILUNG UND ÄTIOLOGIE DES SCHLAGANFALLS	8
1.3. RISIKOFAKTOREN.....	9
1.4. KLINIK UND DIAGNOSTIK DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS	9
1.5. DIE THERAPIE DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS.....	10
1.6. KOMPLIKATIONEN DER SYSTEMISCHEN THROMBOLYSE	11
1.7. DIE ZEREBRALE DURCHBLUTUNG	11
1.8. HYPOTHESE / UNTERSCHIEDE VORDERE UND HINTERE ZIRKULATION	12
2. METHODIK	14
2.1. AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMER/ -INNEN	14
2.2. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DAS KOHORTENREGISTER.....	14
2.2. INDIKATIONSSTELLUNG ZUR BEHANDLUNG MIT DER SYSTEMISCHEN THROMBOLYSE ..	15
2.3. KLASSIFIKATION DER STROMGEBIETE	16
2.4. PATIENTENDATEN	17
2.5. BEURTEILUNG DER SICHERHEIT DER SYSTEMISCHEN THROMBOLYSE	18
2.5.1. Mortalität in sieben Tagen.....	18
2.5.2. Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten	18
2.5.3. Symptomatische intrazerebrale Blutungen gemäß ECASS III	19
2.5.4. Parenchymatöse Hirnblutungen.....	19
2.6. STATISTISCHE ANALYSE	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION	21
3.1.1 Grundeigenschaften der beiden Patientengruppen	21
3.1.2 Häufigkeiten von Risikofaktoren im Vergleich der beiden Patientengruppen	22
3.1.3 Medikation bei Aufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen	23

3.1.4	Klinische Parameter bei Klinikaufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen	24
3.2	UNIVARIATE ANALYSE: DIE ENDPARAMETER IM VERGLEICH DER PATIENTENGRUPPEN	25
3.2.1	Mortalitätsrate in sieben Tagen	25
3.2.2	Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten	25
3.2.3	Auftreten von parenchymatösen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen (ECASS III).....	26
3.3	VERGLEICH DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA BEZÜGLICH DER ENDPARAMETER.....	26
3.3.1	Endparameter: Verstorben in 7 Tagen	26
3.3.2	Endparameter: Funktionelle Unabhängigkeit drei Monate nach rt-PA Gabe	28
3.3.3	Endparameter: Symptomatische intrazerebrale Blutungen (ECASS III)	31
3.3.4	Endparameter: Parenchymatöse Blutung (PH I oder PH II).....	33
3.4.	MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSEN.....	34
3.4.1	Endparameter: Verstorben in 7 Tagen	34
3.4.2	Endparameter: Funktionelle Unabhängigkeit drei Monate nach rt-PA Gabe	34
3.4.3	Endparameter: Symptomatische intrazerebrale Blutungen (ECASS III)	35
3.4.4	Endparameter: Parenchymatöse Blutung (PH I oder PH II).....	36
4.	DISKUSSION	39
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	39
4.2	DISKUSSION DER METHODEN	39
4.2.1	Stärken und Schwächen der Studie	39
4.2.2	Vergleich mit anderen Studien	41
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	42
4.3.1	Stärken und Schwächen der Studie	42
4.3.2	Vergleich mit anderen Studien	42
5.	LITERATURVERZEICHNIS.....	48
6.	TABELLEN– UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	58
6.1	ABBILDUNGEN	58
6.2	TABELLEN	58
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	61
	LEBENS LAUF	62
	DANKSAGUNG	66

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae (Plural)
Abb.	Abbildung
ACA	vordere Gehirnschlagader [engl. Arteria cerebri anterior]
CBF	Campus Benjamin Franklin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECASS III	randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie [engl. „European Cooperative Acute Stroke Study III“]
h	Stunde(n) [engl. hour(s)]
HbA1C	Hämoglobin Typ A verbunden mit Glukose an Position c
IQR	Interquartilsabstand [engl. interquartile range]
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	LDL-Cholesterin [engl. low density lipoprotein]
MCA	mittlere Gehirnschlagader [engl. Arteria cerebri media]
min.	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	modifizierte Rankin Skala [engl. modified Rankin Scale]
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Schlaganfall-Skala [engl. National Institutes of Health Stroke Scale]
OR	Chancenverhältnis [engl. Odds Ratio]
OTT	Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Therapie mit der systemischen Thrombolyse [engl. „onset-to-treatment-time“]
PCA	hintere Gehirnschlagader [engl. Arteria cerebri posterior]
rt-PA	rekombinater Gewebsplasminogen-Aktivator
sICH	symptomatische intrazerebrale Blutung [engl. symptomatic intracerebral haemorrhage]
SITS-MOST	europäische Phase-IV-Beobachtungsstudie [engl. „Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study“]
SPSS	Marke der Softwarefirma IBM [Statistical Package for Social

	Sciences]
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TOAST	Klassifikationssystem für Schlaganfallssubtypen [engl. „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“]
WUS	unklarer Symptombeginn, z. B. bei Erwachen aus dem Schlaf [engl. „Wake-up Stroke“]

Abstrakt

Die systemische intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogen – Gewebsaktivator stellt eine zugelassene, kausale Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls dar. Obwohl sich die vordere und hintere Strombahn hinsichtlich der zerebralen Autoregulation unterscheiden, wird die rt-PA-Therapie unabhängig von der Lokalisation des Hirninfarktes eingesetzt.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, Sicherheit und Nutzen der systemischen Thrombolyse mit Bezug auf die Strombahnen zu vergleichen.

Daten von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall wurden prospektiv in einem Register am CBF der Charité - Universitätsmedizin Berlin gesammelt.

Für die retrospektive Auswertung wurden nur Patienten in die Kohorte eingeschlossen, bei denen ausschließlich eine intravenöse systemische Therapie mit rt-PA durchgeführt wurde.

Folgende Endparameter wurden definiert: Mortalität, funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten, Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen (ECASS III) und parenchymatöser Hirnblutungen. Bekannte Risikofaktoren wurden adjustiert.

Die Studienpopulation bestand aus 937 Patienten. Von allen Patienten hatten 83% einen ischämischen Schlaganfall in der vorderen Strombahn und 17% in der hinteren Zirkulation.

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zeigten keine Assoziation der Strombahnen hinsichtlich der vier Endparameter.

Abstract

Systemic intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator is an approved causal therapy for acute ischemic stroke. Although the anterior and posterior circulation differ with regard to the cerebral autoregulation, rt-PA therapy is used regardless of the localization of an ischemic stroke.

The aim of this doctoral research study was to compare the safety and benefit of systemic intravenous thrombolysis in relation to the localization of the ischemic stroke.

The role of following factors was assessed: mortality, three-month functional outcome, intracerebral hemorrhage classified according to ECASS III and parenchymal hematoma. Known risk factors were adjusted for.

The study population consisted of 937 patients. Eighty-three patients had an ischemic stroke in the anterior circulation and 17% in the posterior circulation.

The results of the multifactorial logistic regression analysis showed no significant association of the localization of an ischemic stroke with the endpoints.

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie

In Deutschland erleiden jährlich ca. 196.000 Menschen erstmalig einen Schlaganfall.¹ Der Schlaganfall ist neben der ischämischen Herzerkrankung die häufigste Todesursache weltweit.² Fast jeder fünfte Patient verstirbt innerhalb der ersten vier Wochen.³ Ein Viertel der Überlebenden eines Schlaganfalls sind drei Monate nach dem Ereignis in ihren Aktivitäten schwer eingeschränkt.⁴

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und eine der häufigsten Ursachen für bleibende Behinderungen weltweit.⁵

Das Krankheitsbild ist für zwei bis fünf Prozent der gesamten Gesundheitskosten in den westlichen Industrieländern verantwortlich.¹

1.2. Einteilung und Ätiologie des Schlaganfalls

In ca. 80 Prozent der Fälle handelt es sich um einen ischämischen Schlaganfall, dem ein Gefäßverschluss durch ein Gerinnsel zugrunde liegt.^{6,7} Intrazerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen verursachen etwa 15 % aller Schlaganfälle.

Die fokale zerebrale ischämische Schädigung ist die Folge einer Reduktion der zerebralen Durchblutung in einem bestimmten Hirnareal.⁸ Bereits nach einer Störung der zerebralen Durchblutung für eine Dauer von fünf Minuten ist eine irreversible Beeinträchtigung der Nervenzellen zu erwarten.⁹

Es werden fünf verschiedene Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall entsprechend der TOAST-Klassifikation aus dem Jahr 1993 unterschieden.¹⁰

1. Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (bedingt durch Arteriosklerose)
2. Kardiale Embolien
3. zerebrale Mikroangiopathie (z.B. Schädigung perforierender Endarterien des Gehirns)
4. andere Ursachen (z.B. bei Gerinnungsstörungen)
5. unklare Ursachen

1.3. Risikofaktoren

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls sind: höheres Alter, männliches Geschlecht und Ethnizität sowie genetische Dispositionen.¹¹ Etwa die Hälfte der Patienten mit einem erstmaligen Hirninfarkt in Europa ist bereits über 75 Jahre alt.¹²

Modifizierbare Risikofaktoren für das Auftreten eines Hirninfarktes sind Bluthochdruck, Vorhofflimmern, andere kardiale Erkrankungen wie beispielhaft eine linksventrikuläre Dysfunktion, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, physische Inaktivität, eine Stenose der Arteria carotis interna, sowie eine transitorische ischämische Attacke (TIA).¹¹

1.4. Klinik und Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild des ischämischen Schlaganfalls sind der plötzliche Beginn und eine umschriebene neurologische Funktionsstörung.^{13,14} Die Symptomatik ist durch die Funktion des von der Ischämie betroffenen Hirnareals bedingt.

Bei Hirninfarkten in den Großhirnhemisphären kommt es häufig zu kontralateralen sensomotorischen Halbseitenlähmungen. Ist die dominante Gehirnhälfte betroffen, kann es zu einer Sprachstörung kommen. Bei Hirninfarkten in der nicht-dominanten Hemisphäre können Aufmerksamkeitsstörungen im Sinne eines Neglects auftreten. Entsprechend dem Versorgungsgebiet der betroffenen Hirnarterie sind außerdem Gesichtsfeldausfälle, Apraxie, Störungen der Okulomotorik sowie vielfältige weitere Symptome möglich.¹³

Kleinhirninfarkte präsentieren sich oft mit einer ipsilateralen Hemiataxie.

Durchblutungsstörungen im Hirnstamm können zu vielfältigen neurologischen Ausfällen führen. Neben ipsilateralen Hirnnervenlähmungen sind auch kontralaterale motorische Defizite möglich, da die Fasern der motorischen Bahnen im Hirnstammbereich kreuzen.³ Infolge zerebraler Ischämien im Bereich der Formatio reticularis im Hirnstamm können Bewusstseinsstörungen auftreten.

Durch eine gezielte Anamnese und den klinischen Untersuchungsbefund wird versucht die Ursache und die Lokalisation der neurologischen Störung zu identifizieren.

Neben einer Hypoglykämie müssen weitere wichtige Differenzialdiagnosen wie eine Migräne mit Aura oder ein epileptischer Anfall mit postiktaler Parese (Todd Parese) ausgeschlossen werden. Um einen ischämischen Schlaganfall von einer Hirnblutung oder anderen Erkrankungen zu differenzieren, kommt eine bildgebende Diagnostik in Form einer CCT (Craniale Computertomographie) oder einer MRT (Magnetresonanztomographie) zum Einsatz.

Zusätzlich sind weitere Maßnahmen wie Laboruntersuchungen, eine Sonographie der Halsschlagarterien und eine kardiologische Diagnostik wie beispielsweise eine Transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls sinnvoll.¹⁴

1.5. Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Die Wirksamkeit der intravenösen, systemischen Thrombolyse mit rekombinanten gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rt-PA) beim ischämischen Schlaganfall konnte in mehreren randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien gezeigt und mithilfe der Daten des SITS-Registers die Sicherheit der Anwendung bestätigt werden.¹⁵⁻²⁰ Die systemische Thrombolyse mit rt-PA (Dosierung: 0,9mg/kg KG) wird in Europa für die Behandlung eines Hirninfarktes empfohlen. Das Zeitfenster für die Therapie wurde im November 2010 von drei auf 4,5 Stunden ausgedehnt.¹⁹⁻²²

Es wird versucht mithilfe des Wirkstoffs den Thrombus aufzulösen und die Durchblutung des betroffenen Hirnareals wiederherzustellen. Durch die zeitige Gabe von rt-PA kann das Outcome der Patienten signifikant verbessert und die Effektivität der Therapie maximiert werden.^{16,21,22} Zulassungsbeschränkungen für den Einsatz der systemischen Thrombolyse sind beispielweise ein Schlaganfall in der Anamnese innerhalb der letzten drei Monate, eine nicht kontrollierbare Hypertonie (Blutdruck > 185/110 mmHg), Störung der Blutgerinnung, Blutungen oder sehr schwere Hirninfarkte. Seit 2015 wird bei einem ischämischen Schlaganfall in der vorderen Zirkulation die mechanische Thrombektomie im Zeitfenster von sechs Stunden empfohlen.²⁰ Nach einer arteriellen Leistenpunktion wird mittels Katheter versucht den Thrombus mechanisch zu entfernen und das Gefäß wieder zu eröffnen.

Zusätzlich sollte unter Beachtung der Kontraindikationen rt-PA innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters systemisch verabreicht werden.²⁰

1.6. Komplikationen der systemischen Thrombolyse

Die gefürchtete Komplikation nach systemischer Thrombolyse ist das Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Hirnblutung.²³ Die Häufigkeit wurde in einer Metaanalyse von Wardlaw et al. mit 7,7% ermittelt²⁴ und ist von den genauen Definitionskriterien abhängig. Gängige Definitionen für eine intrazerebrale Blutung sind z.B. die Definitionen nach ECASS III, SITS-MOST, oder NINDS.^{15,18,19}

Viele Faktoren wie beispielsweise höheres Lebensalter, Frühzeichen eines Hirninfarktes im CT oder ein höherer Blutglukosespiegel wurden als unabhängige Ursachen für das Auftreten intrazerebraler Blutungen nach der Behandlung mit rt-PA detektiert.²⁵

1.7. Die zerebrale Durchblutung

Die zerebrale Zirkulation lässt sich in zwei Bereiche unterteilen.

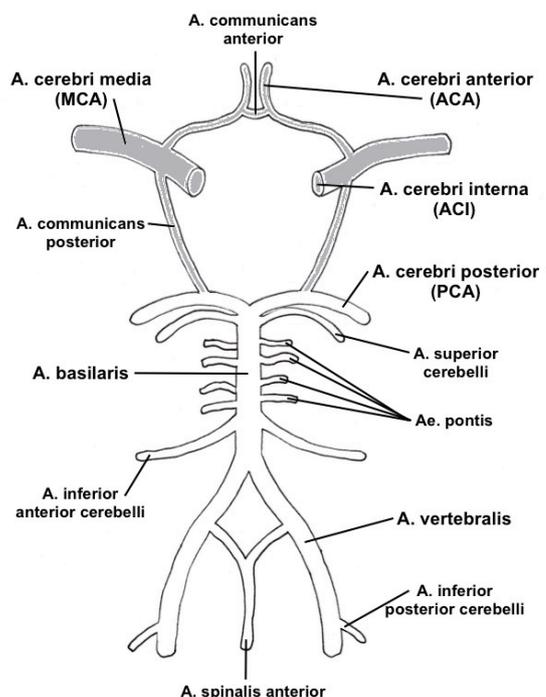
Die Arteria cerebri anterior (ACA) und die Arteria cerebri media (MCA) entspringen der Arteria carotis interna (ACI) und gehören hämodynamisch zur „vorderen Strombahn“ (Bereich in der Grafik grau eingefärbt).

Die vertebrobasiläre Zirkulation, inklusive der Gefäßäste zum Hirnstamm, Kleinhirn und Pons und dem Endast der Arteria cerebri posterior (PCA) werden der „hinteren Strombahn“ zugerechnet.^{26,27}

Die hintere Zirkulation steht über die Arteriae communicantes posteriores mit der vorderen Strombahn in Kontakt³ und bilden so den Circulus arteriosus cerebri (s. Abb. 1). Dieser Arterienring liegt jedoch nur in etwa der Hälfte der Fälle

vor. Diverse Varianten des Circulus arteriosus cerebri sind bekannt²⁸.

Abbildung 1.: Zerebrale Zirkulation (eigenhändige Zeichnung und Beschriftung)



Die Effekte von Kohlenstoffdioxid und der sog. zerebralen Autoregulation ermöglichen einen stabilen zerebralen Blutfluss in einem Blutdruckbereich von 60 – 160mmHg. Der Einfluss von Kohlendioxid ist vermehrt in den kleineren Hirnarterien ausgeprägt.

Die zerebrale Autoregulation besteht aus einer myogenen und einer neurogenen Komponente.²⁹ Die myogene Antwort beschreibt die Fähigkeit der zerebralen Arterien und Arteriolen auf Veränderungen des intravasalen Druckes mit Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation zu reagieren.³⁰ Überschreitet der Blutdruck die Grenzen der myogenen Steuerung, ist die Autoregulation in den großen Arteriolen und den kleinen Arterien von der sympathischen, autonomen Innervation der Adventitia abhängig.²⁹ Die Gefäßveränderungen sind das Ergebnis neuronaler Innervation und werden als Neurovaskuläres Coupling bezeichnet.²⁹

1.8. Hypothese / Unterschiede vordere und hintere Zirkulation

Es ist bekannt, dass sich die vordere Strombahn von der hinteren Strombahn unterscheidet. Zum Beispiel manifestiert sich das Posteriore Reversible Encephalopathie Syndrom (PRES), ein Symptomkomplex aus epileptischen Anfällen, Enzephalopathie und Kopfschmerzen häufiger in der hinteren Zirkulation.³¹

Im Vergleich zur vorderen Strombahn ist die Innervation der Gefäße der hinteren Zirkulation durch den Sympathikus weniger stark ausgeprägt.³² Dieser Befund wurde mit einer geringeren Fähigkeit zur Autoregulation der vertebrobasilären Gefäße in Zusammenhang gebracht.³³

Die hintere zerebrale Zirkulation ist aufgrund der spärlichen sympathischen Innervation weniger vor Blutdruckspitzen geschützt als andere Hirnareale²⁹ und verstärkt für eine Hyperperfusion empfänglich.³¹

Einer erfolgreichen Rekanalisation eines intrakraniellen Gefäßverschlusses folgt häufig eine über die Norm gesteigerte Durchblutung (Hyperperfusion) des betroffenen Hirnareals. Vitales Hirngewebe profitiert von der Mehrdurchblutung. Aufgrund der bereits geschädigten Blut-Hirn-Schranke führt die verspätete Durchblutung in bereits irreversibel infarzierten Arealen zu sog. Reperfusionsschäden. Ein erhöhtes Einblutungsrisiko und die Verstärkung eines vasogenen Hirnödems sind die Folge.³⁴

Eine geschädigte Blut-Hirn-Schranke in infarzierten Arealen könnte in Kombination mit der reaktiven Hyperperfusion und der verminderten zerebralen Autoregulation dazu

führen, dass das Blutungsrisiko in der hinteren Strombahn nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse erhöht ist.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, Sicherheit und Nutzen der systemischen Thrombolyse hinsichtlich der Infarktlokalisierung unter besonderer Berücksichtigung der Strombahnen zu untersuchen.

2. METHODIK

2.1. Auswahl der Studienteilnehmer/ -innen

Aus einem prospektiven, monozentrischen Kohortenregister (Krankenhauskohorte des Campus Benjamin Franklin [CBF] der Charité-Universitätsmedizin Berlin) wurden retrospektiv alle Patienten identifiziert, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben und mit rt-PA behandelt wurden.

Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2014 die Daten von 1481 Patienten mithilfe der digitalen Krankenakten prospektiv erfasst.

Die eigenständige Erfassung der Patientendaten fand in der Zeit vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2014 statt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien für das Kohortenregister

1. In die Studie wurden nur Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall aufgenommen, die sicher im Zeitfenster von 4,5 Stunden mit der systemischen Thrombolyse behandelt wurden.
Konnte der genaue Beginn der Schlaganfallsymptome nicht ermittelt werden, z.B. wenn die Symptome beim Erwachen aus dem Schlaf (sog. „Wake-up stroke“) auftraten, wurden die Patienten nicht für die Studie berücksichtigt.
2. Patienten mit einem Hirninfarkt, die zusätzlich zur systemischen Thrombolyse weitere Therapien, wie eine mechanische Rekanalisation oder eine arterielle Thrombolyse, erhalten haben, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.
3. Bestand kein eindeutiger Infarktnachweis aufgrund fehlender Infarktdemarkierung im CCT oder im MRT am Folgetag, wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.
4. Konnte mithilfe der radiologischen Diagnostik ein gleichzeitiges Auftreten von zerebralen Gefäßverschlüssen in der vorderen und hinteren Strombahn

nachgewiesen werden, so wurden die Betroffenen ebenfalls nicht in diese Analyse mit aufgenommen.

2.2. Indikationsstellung zur Behandlung mit der systemischen Thrombolyse

Bei allen Patienten mit dem klinischen Verdacht auf einen Schlaganfall wurde bei Klinikaufnahme umgehend eine zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) zum Ausschluss einer Hirnblutung durchgeführt. Die Indikation zur Behandlung mit rt-PA wurde anschließend vom behandelnden Neurologen geprüft.

Folgende mögliche Zulassungsbeschränkungen für die systemische Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall wurden im untersuchten Zeitraum am CBF berücksichtigt.

- Intrakranielles Aneurysma oder eine Arteriovenöse Malformation
- Blutgerinnungsstörungen (Thrombozytenzahl < 100.000 / μ l, International Normalized Ratio (INR) > 1,7, Partielle Thromboplastinzeit (PTT) > 40 Sekunden)
- eindeutig demarkierter Hirninfarkt
- Einnahme neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) vor < 24h und nicht-normwertige Thrombinzeit (TZ) und PTT
- fixierte Blickwendung und Hemiplegie
- frischer Blutungsnachweis in der Bildgebung oder Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung
- Blutglukosespiegel < 50mg/dl oder > 400 mg/dl
- große Operation innerhalb der letzten 30 Tage
- vollständige Rückbildung der Symptome oder keine relevanten neurologischen Defizite
- Kopfverletzung innerhalb der letzten drei Monate
- Symptome begannen nach einem Krampfanfall

- Lumbalpunktion oder arterielle Punktion (nicht komprimierbar) vor weniger als sieben Tagen
- Schwangerschaft
- schwere arterielle Hypertonie (>185 mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch)
- schwere urogenitale oder gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten drei Wochen
- stattgehabter Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate

Die systemische Thrombolysen wurden mit rt-PA („Actilyse“) durchgeführt. Beim ischämischen Schlaganfall wird eine Dosierung von 0,9mg/kg Körpergewicht empfohlen (Maximaldosis: 90mg), die innerhalb von einer Stunde intravenös infundiert wird. Zehn Prozent der Gesamtdosis werden initial als intravenöser Bolus gegeben.²⁰ Auf der Stroke Unit am CBF wurden die Patienten kontinuierlich medizinisch überwacht und betreut. Um das Auftreten einer intrazerebralen Blutung frühzeitig festzustellen, erhielten alle Patienten ein weiteres Kopf-CT- oder MRT-Bild am Folgetag der Behandlung mit rt-PA.

2.3. Klassifikation der Stromgebiete

Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall im Bereich der PCA, des Kleinhirns oder des Hirnstamms wurden der Gruppe „Hirnfarkt in der hinteren Strombahn“ zugeordnet.³⁵ Der Gruppe „Hirnfarkt in der vorderen Strombahn“ wurden Patienten mit einem Hirnfarkt im Bereich der ACA oder MCA zugerechnet.

Die Zuordnung zum betroffenen Stromgebiet erfolgte durch einen Neuroradiologen anhand des MRTs vor systemischer Thrombolysen oder anhand des CTs am Folgetag nach rt-PA-Gabe.

2.4. Patientendaten

In diesem Kohortenregister wurden neben den Variablen Alter und Geschlecht das Vorliegen von Vorerkrankungen (Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie) und die Vitalparameter vor der Therapie mit der systemischen Thrombolyse (Herzfrequenz, Blutdruck) dokumentiert.

Die Blutglukose vor Thrombolyse, sowie weitere Laborparameter bei der Aufnahme im Krankenhaus (CRP [C-reaktives Protein], Gesamtcholesterin, HDL [High Density Lipoprotein], LDL [Low Density Lipoprotein], HbA1c [Hämoglobin Typ A gekoppelt an Glukose]) wurden ebenfalls eingetragen. Die regelmäßige Einnahme von folgenden Medikamentengruppen: Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen und Statin-Präparate vor rt-PA-Gabe wurde berücksichtigt und dokumentiert.

Um den Schweregrad des ischämischen Schlaganfalls vor der systemischen Thrombolyse ermitteln zu können, wurde die National Institutes of Health Schlaganfall-Skala (NIHSS) herangezogen. Im Rahmen der neurologischen Befunderhebung konnte das klinische Defizit bei Klinikaufnahme eingeschätzt und mithilfe des NIHSS-Scores durch die Vergabe von Punkten quantifiziert werden.

Der NIHSS ermöglicht die Bewertung folgender klinischer Aspekte: Bewusstseinslage/Orientierung, Sprachfunktion, Neglekt, Gesichtsfeld, Augenbewegungen, Gesichtssymmetrie, motorische Kraft, Sensibilität und Koordination.^{36,37}

Die klinische Einschätzung des Patientenzustandes wurde ausschließlich durch einen Neurologen durchgeführt.

Es wurde dokumentiert, ob die Patienten bereits einen Schlaganfall in der Vorgeschichte hatten und inwieweit sie sich selbst versorgen konnten.

Anhand der TOAST-Klassifikation nach Adams et al. wurde die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls erfasst und eingetragen.

Des Weiteren wurden die Dauer zwischen Symptombeginn und der Therapie mit der systemischen Thrombolyse („onset-to-treatment-time“) und die Zeitspanne zwischen Klinikaufnahme und Beginn der systemischen Thrombolyse („door-to-needle-time“) berechnet. Wie in der Literatur üblich, wurde bei unklarem Symptombeginn der Zeitpunkt eingetragen, an dem der Patient das letzte Mal symptomfrei gesehen wurde („last-well-seen Zeitpunkt“).³⁸

2.5. Beurteilung der Sicherheit der systemischen Thrombolysse

Um die Sicherheit der systemischen Thrombolysse objektivieren und messen zu können, bestimmten wir folgende vier Endpunkte.

2.5.1. Mortalität in sieben Tagen

Es wurde ermittelt, welche Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Behandlung mit rt-PA verstorben sind.

Die Informationen wurden anhand der digitalen Krankenakten unter Beachtung des Gesetzes zur Neuregelung des Krankenhausrechtes nach Paragraph 25 „Datenschutz bei Forschungsvorhaben“ gewonnen. Es erlaubt bei anonymisierter Auswertung die Verwendung von Routinedaten zur Forschung auch ohne Einwilligung der Patienten.

2.5.2. Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten

Die neurologischen Beeinträchtigungen der Studienteilnehmer wurden drei Monate nach der Therapie mit der systemischen Thrombolysse mittels eines standardisierten Fragebogens ermittelt. Mithilfe der sog. modifizierten Rankin-Skala (mRS) ist es möglich, die Unabhängigkeit von Schlaganfallpatienten zu quantifizieren. Außerdem nimmt sie Bezug auf vorherige Alltagsaktivitäten.³⁹

Die Skala reicht von null Punkten (keine Symptome), über zwei Punkte (Symptome verhindern das Ausüben früherer Aktivitäten, jedoch ohne den Bedarf substantzieller Unterstützung) und fünf Punkte (Bettlägerigkeit aufgrund schwerer Behinderung) bis sechs Punkte (Tod).¹⁶

Null bis zwei Punkte auf der modifizierten Rankin-Skala wurden als „funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“ definiert.³⁹ Von einem schlechten Outcome drei Monate nach der systemischen Thrombolysse sind wir bei drei bis sechs Punkten ausgegangen.

Für diese Studie haben die Untersuchenden im Vorfeld an einem Onlinekurs teilgenommen und ein entsprechendes Zertifikat erworben um die Beurteilung der neurologischen Beeinträchtigung von Patienten mit einem Schlaganfall mithilfe der mRS

möglichst zu objektivieren (<http://europeanacademictrials-wake-up-stroke.trainingcampus.net>).

Drei Monate nach dem ischämischen Schlaganfall wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und nach Möglichkeit mit den Betroffenen selbst, den Angehörigen oder Betreuern gesprochen und der Grad der Selbstständigkeit mithilfe der mRS eingeschätzt. War die telefonische Kontaktaufnahme nicht möglich, wurde der anonymisierte Fragebogen mit der Möglichkeit der Rücksendung postalisch zugestellt.

Konnte kein Kontakt zu den Patienten hergestellt werden, wurde versucht anhand von Patienteninformationen aus den digitalen Krankenakten und im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften nach dem Bundesmeldegesetz (BMG § 45 Erweiterte Melderegisterauskunft (http://www.gesetze-im-internet.de/bmg/_45.html)), Melderegisterauskünfte aus dem Berliner Melderegister heranzuziehen.

2.5.3. Symptomatische intrazerebrale Blutungen gemäß ECASS III

In der Klassifikation nach ECASS III wird jede radiologisch gesicherte Hirnblutung gewertet. Jedoch muss eine klinische Verschlechterung (Verschlechterung auf der NIHSS um wenigstens vier Punkte) mit einhergehen.¹⁹ Es wurde bestimmt, welche Patienten eine sICH nach der Definition ECASS III erlitten.

Eine klinische Verschlechterung der Patienten wurde den Krankenakten entnommen.

2.5.4. Parenchymatöse Hirnblutungen

Rein radiologisch werden Hirnblutungen, die weniger als 30 Prozent des Hirninfarktareals und nur eine geringe raumfordernde Wirkung zeigen, als parenchymatöse Blutung Grad I (PH I) definiert.

Besteht ein starker raumfordernder Effekt und die Blutung nimmt mehr als ein Drittel des Hirninfarktgebietes ein, spricht man von einer parenchymatösen Blutung Grad II (PH II).⁴⁰ Mittels Follow-Up-CT oder MRT wurde untersucht, welche Patienten eine parenchymatöse Hirnblutung gemäß radiologischer Definition nach systemischer Thrombolyse entwickelten. Die Kategorien PH I und PH II wurden zusammengefasst.

2.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung des Datensatzes wurde mit dem Programm IBM SPSS (International Business Machines Corporation, New York, United States of America (USA), Statistical Package for Social Sciences) für Windows, durchgeführt.

In der univariaten Analyse wurde die Verteilung der dichotomen Variablen zwischen zwei Gruppen mithilfe des Chi-Quadrat Tests nach Pearsson durchgeführt.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test kam beim Vergleich der Verteilung stetiger Variablen zwischen zwei Gruppen zum Einsatz. Eine Normalverteilung wurde nicht angenommen.

Ein p – Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für etablierte Risikofaktoren wurde in der multivariaten Regressionsanalyse adjustiert.

Deren Einfluss auf die vier Endpunkte wurde unabhängig von der Lokalisation des Hirninfarkts ermittelt.

Beim Endpunkt „Mortalitätsrate 7 Tage nach systemischer Thrombolyse“ wurde das Verfahren „Inclusion“ verwendet.

Bei den drei anderen Endpunkten kam das Verfahren „Backward Stepwise“ zum Einsatz.

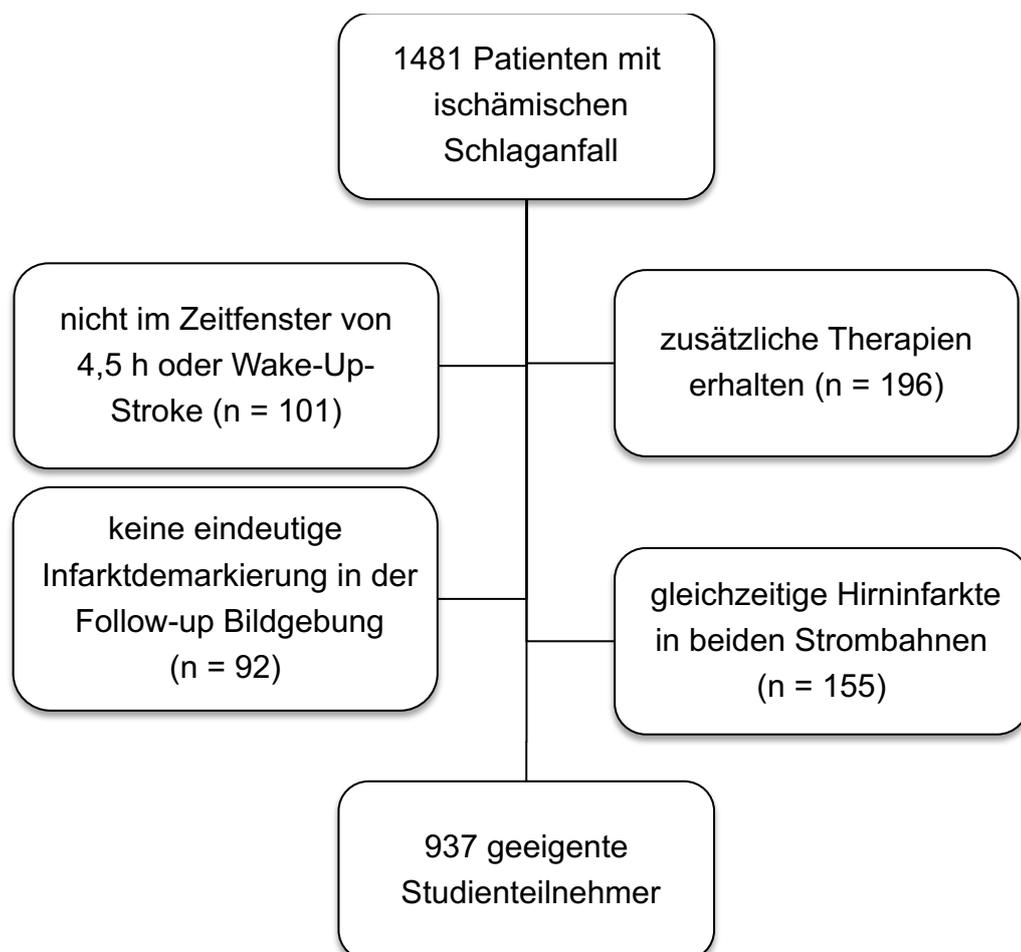
3. ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika der Studienpopulation

3.1.1 Grundeigenschaften der beiden Patientengruppen

Die Studienpopulation bestand aus 937 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die am Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Januar 2005 bis April 2014 mit einer systemischen Thrombolyse behandelt wurden.

Abbildung 2: Zusammensetzung des rekrutierten Patientenkollektivs



Die 937 Patienten waren im median 75 Jahre alt (Interquartilsabstand. IQR: 67-84) und 50,6 % der Patienten männlich.

778 Patienten erlitten einen ischämischen Schlaganfall in der vorderen Strombahn. Von einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn waren 159 Patienten betroffen.

Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der hinteren Strombahn waren im median signifikant jünger und häufiger männlich als Patienten mit einem Hirninfarkt in der vorderen Strombahn (s. Tab. 1).

Tab. 1: Univariate Analyse: Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation im Vergleich der beiden Patientengruppen

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p-Wert
Alter, in Jahren, Median (Interquartilabstand)	75 (67 - 84)	76 (68 - 85)	72 (64 - 79)	<0,001
Geschlecht (m), % (n)	50,6 (474)	48,5 (377)	61,0 (97)	0,004

3.1.2 Häufigkeiten von Risikofaktoren im Vergleich der beiden Patientengruppen

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn wiesen häufiger eine Hyperlipidämie auf, jedoch bestand in dieser Patientengruppe signifikant seltener Vorhofflimmern (s. Tab. 2).

Tab. 2: Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeiten von Risikofaktoren im Vergleich der beiden Patientengruppen

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn (n = 159)	p-Wert
Arterielle Hypertonie ^a , % (n)	84,0% (784/933)	84,7 % (658)	80,8 % (126)	0,22

Diabetes mellitus ^b , % (n)	25,3% (236/932)	25,3% (196)	25,6% (40)	0,92
Hyperlipidämie ^c , % (n)	52,9% (486/918)	51,0% (389)	62,2% (97)	0,01
früherer Schlaganfall ^d , % (n)	26,5% (247/933)	27,3% (212)	22,3% (35)	0,19
Vorhofflimmern ^e , % (n)	40,7% (379/931)	43,4% (338)	26,5% (41)	<0,001

Information zu ^a 4, ^b 5, ^c 19, ^d 4, ^e 6 Patienten fehlt

3.1.3 Medikation bei Aufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen

Die Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der vorderen Strombahn wurden vor rt-PA-Gabe im median signifikant häufiger mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt (s. Tab 3).

Tab. 3: *Univariate Analyse: Darstellung der Medikation bei Aufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen*

	Insgesamt (n = 937)	Hirnfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirnfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p-Wert
vorherige Einnahme von Statinen ^a , % (n) (hohe vs niedrige Dosis)	18,8% (173/919)	19,2% (147)	17,0% (26)	0,53
vorherige Thrombozytenaggregations- hemmung ^b , % (n)	45,6% (404/886)	47,1% (349)	37,9% (55)	0,04
vorherige Antikoagulation ^c , % (n)	3,5% (32/920)	3,8% (29)	1,9% (3)	0,26

Information zu ^a 18, ^b 51, ^c 17 Patienten fehlt

3.1.4 Klinische Parameter bei Klinikaufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen

Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der hinteren Strombahn hatten im median einen signifikant niedrigeren NIHSS-Score vor der systemischen Thrombolyse. Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Therapie mit rt-PA („onset-to-treatment-time“) war im median signifikant länger bei Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn (s. Tab. 4).

Tab. 4: Univariate Analyse: Darstellung der klinischen Parameter bei Klinikaufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p-Wert
NIHSS Score ^a , median (IQR)	9 (5-15)	10 (5 - 16)	5 (3 - 8)	<0,001
systolischer Blutdruck ^b , mmHg, median (IQR)	153 (138-172)	152 (137 - 171)	158 (141,5 - 177,5)	0,09
diastolischer Blutdruck ^c , mmHg, median (IQR)	80 (73-93)	80 (72 - 92,25)	85 (77 - 95)	0,09
onset-to-treatment-time ^d , min, median (IQR)	120 (90-165)	120 (90 - 165)	135 (100 - 180)	0,01
Blutglukose bei Aufnahme ^e , mg/dL, median (IQR)	121 (107-148)	120 (107 - 146)	125 (108,5 - 153,5)	0,29

Information zu ^a 5, ^b 22, ^c 25, ^d 7, ^e 21 Patienten fehlt

3.2 Univariate Analyse: Die Endparameter im Vergleich der Patientengruppen

3.2.1 Mortalitätsrate in sieben Tagen

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn verstarben signifikant seltener innerhalb einer Woche nach der Behandlung mit rt-PA (s. Tab. 5).

Tab. 5: *Univariate Analyse: Darstellung der Mortalitätsrate in sieben Tagen nach systemischer Thrombolyse im Vergleich der beiden Patientengruppen*

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p-Wert
Tod in sieben Tagen ^a , % (n)	5,2% (48/932)	5,9% (46)	1,3% (2)	0,03

^a Information zu 5 Patienten fehlt

3.2.2 Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn waren drei Monate nach der Behandlung mit rt-PA signifikant häufiger funktionell unabhängig (mRS: 0-2).

Tab. 6: *Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeit von Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit drei Monate nach systemischer Thrombolyse im Vergleich der beiden Patientengruppen*

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p- Wert
funktionelle Unabhängigkeit drei Monate nach systemischer Thrombolyse ^a , (mRS = 0-2), % (n)	49,2% (447)	46,0% (347)	64,5% (100)	<0,001

^a Informationen zu 28 Patienten fehlen

3.2.3 Auftreten von parenchymatösen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen (ECASS III)

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn erlitten signifikant seltener eine symptomatische Hirnblutung (definiert nach ECASS III) (s. Tab. 7).

Tab. 7: *Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeit von parenchymatösen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen nach SITS-MOST und ECASS III im Vergleich der beiden Patientengruppen*

	Insgesamt (n = 937)	Hirninfarkt in der vorderen Strombahn, (n = 778)	Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, (n = 159)	p- Wert
parenchymatöse Blutung (any PH), % (n)	6,2% (58)	6,7 (52)	3,8% (6)	0,17
symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III), %, (n)	3,4% (32)	4,0% (31)	0,6% (1)	0,03

3.3 Vergleich der Patientencharakteristika bezüglich der Endparameter

3.3.1 Endparameter: Verstorben in 7 Tagen

Die 48 Patienten, die innerhalb der ersten Woche nach der systemischen Thrombolyse verstarben, waren im Vergleich zu den Überlebenden signifikant älter.

Bezüglich der Geschlechterverteilung, sowie dem Auftreten von Diabetes mellitus, zeigten sich keine statistischen relevanten Unterschiede. Die verstorbenen Patienten waren bedeutend seltener von einer Hyperlipidämie betroffen. Bei den gestorbenen Patienten bestand signifikant häufiger eine vorherige Antikoagulation, ein höherer NIHSS-Score (bei Klinikaufnahme) und ein höherer Blutglukosespiegel (bei Klinikaufnahme) vor der systemischen Thrombolyse im Vergleich zu den Überlebenden. Parenchymatöse Blutungen und symptomatische, intrazerebrale Blutungen (nach ECASS III) konnten signifikant häufiger bei den verstorbenen Patienten nachgewiesen werden. Hirninfarkte in der hinteren Strombahn waren signifikant seltener mit Mortalität innerhalb von 7 Tagen assoziiert.

Tab. 8: *Univariate Analyse: Vergleich der Patientencharakteristika hinsichtlich des Endparameters „Tod in 7 Tagen“ (Die Information bezüglich des Endparameters war von 932 Patienten bekannt.)*

	Insgesamt (n = 932)	In 7 Tagen verstorben (n = 48)	In 7 Tagen NICHT verstorben (n = 884)	p-Wert
Alter, in Jahren, median (IQR)	75 (67 - 84)	81 (70 - 86.75)	75 (67 - 83)	0,03
Geschlecht (m), % (n)	50,5% (471/932)	39,6% (19/48)	51,1% (452/884)	0,12
Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie ^a , % (n)	83,5% (779/932)	87,5% (42/48)	83,8% (737/884)	0,5
Diabetes mellitus ^b , % (n)	25,3% (234/927)	31,9% (15/47)	24,9% (219/880)	0,28
Hyperlipidämie ^c , % (n)	53,1% (485/913)	39,5% (17/43)	53,8% (468/870)	0,07
früherer Schlaganfall ^d , % (n)	26,4% (245/928)	31,3% (15/48)	26,1% (230/880)	0,43
Vorhofflimmern ^e , % (n)	40,6% (376/926)	53,2% (25/47)	39,9% (351/879)	0,7
Medikamenteneinnahme				
vorherige Einnahme von Statinen ^f , % (n) [hohe vs. niedrige Dosis]	13,3% (122/914)	17,4% (8/46)	13,1% (114/868)	0,41
vorherige Thrombozytenaggregations- hemmung ^g , % (n)	45,7% (403/881)	51,1% (23/45)	45,5% (380/836)	0,46
vorherige Antikoagulation ^h , % (n)	3,3% (32/920)	10,9% (5/46)	2,9% (25/870)	0,003

Klinische Parameter bei Klinikaufnahme				
NIHSS Score ⁱ , median (IQR)	9 (5 - 15)	20 (10,25 - 21,75)	8 (5 - 15)	<0,001
systolischer Blutdruck ^j , mmHg, median (IQR)	153 (138 - 172)	157 (143 - 175)	153 (138 - 172)	0,58
diastolischer Blutdruck ^k , mmHg, median (IQR)	80 (73 - 93)	83,5 (76,5 - 99,75)	80 (73 - 93)	0,37
onset-to-treatment-time ^l , min, median (IQR)	120 (90 - 165)	137,5 (100,5 - 182,5)	120 (90 - 165)	0,11
Blutglukose bei Aufnahme ^m , mg/dL, median (IQR)	121 (107 - 148)	146 (116 - 182)	120 (107 - 145)	<0,001

Endparameter für die Sicherheit der systemischen Thrombolyse				
parenchymatöse Blutung (Any PH), % (n)	6,1% (57)	37,5% (18/48)	4,4% (39/884)	<0,001
symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III), %, (n)	3,4% (32)	37,5% (18/48)	1,6% (14/884)	<0,001
Hirnfarkt in der hinteren Strombahn	17% (158)	4,2% (2/48)	17,6% (156/884)	0,02

Information zu ^a 5, ^b 1, ^c 19, ^d 4, ^e 6, ^f 18, ^g 51, ^h 16, ⁱ 5, ^j 22, ^k 25, ^l 7, ^m 21 Patienten fehlt

3.3.2 Endparameter: Funktionelle Unabhängigkeit drei Monate nach rt-PA Gabe

Insgesamt 447 Patienten waren drei Monate nach der systemischen Thrombolyse funktionell unabhängig (mRS = 0-2). Sie waren mit 71 Jahren im median signifikant jünger und häufiger männlich als Patienten, die nach drei Monaten nicht unabhängig waren. Bei den 462 Studienteilnehmern mit einem schlechten 3-Monats-Outcome (mRS = 3-6) waren vor der systemischen Thrombolyse signifikant häufiger die Vorerkrankungen Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, bereits stattgehabter Schlaganfall und Vorhofflimmern bekannt.

Der Risikofaktor der Hyperlipidämie bestand vor der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse signifikant häufiger bei den Patienten, die nach drei Monaten funktionell unabhängig waren (mRS = 0-2).

Die 462 Studienteilnehmer mit einem schlechten Allgemeinzustand drei Monate nach der Behandlung mit rt-PA (mRS = 3-6) nahmen signifikant häufiger Thrombozytenaggregationshemmer vor dem Schlaganfall, hatten einen bedeutend höheren NIHSS-Wert und höhere Blutglukosewerte bei Klinikaufnahme. Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse (onset-to-treatment-time) war bei Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit nach drei Monaten signifikant kürzer. Parenchymatöse und symptomatische intrazerebrale Blutungen nach ECASS III waren signifikant häufig mit einem schlechten Outcome drei Monate nach der Behandlung mit rt-PA assoziiert. Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn waren gegenüber Patienten mit einem Hirninfarkt in der vorderen Strombahn deutlich häufiger funktionell unabhängig drei Monate nach der Lyse-Therapie.

Tab. 9: *Univariate Analyse: Vergleich der Patienteneigenschaften hinsichtlich des Endparameters „Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“ (Die Information war von 909 Patienten bekannt)*

	Insgesamt (n = 909)	funktionelle Unabhängigkeit nach 3 Monaten (mRS = 0-2),(n = 447)	KEIN gutes 3-Monats Outcome, (mRS = 3-6), (n = 462)	p-Wert
Alter, in Jahren, Median (IQR)	75 (67 - 84)	71,0 (63 - 78)	81,0 (72 - 88)	<0,001
Geschlecht (m), % (n)	49,2% (457/909)	59,7% (267/447)	41,1% (190/462)	<0,001
Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie ^a , % (n)	84,5% (766/906)	79,8% (356/446)	87,2% (401/460)	0,003
Diabetes mellitus ^b , % (n)	25,4% (230/905)	21,7% (97/446)	29,0% (133/459)	0,014
Hyperlipidämie ^c , % (n)	53,0% (472/891)	62,2% (276/444)	43,8% (196/447)	<0,001

früherer Schlaganfall ^d , % (n)	26,4% (239/905)	22,9% (102/446)	29,8% (137/459)	0,019
Vorhofflimmern ^e , % (n)	40,3% (364/904)	29,0% (129/445)	51,2% (235/459)	<0,001

Medikamenteneinnahme

vorherige Einnahme von Statinen ^f , % (n) [hohe vs. niedrige Dosis]	13,1% (117/893)	14,5% (64/442)	11,8% (53/451)	0,24
vorherige Thrombozytenaggregationshemmung ^g , % (n)	46,1% (397/861)	40,3% (169/419)	51,6% (228/442)	0,001
vorherige Antikoagulation ^h , % (n)	3,6% (30/895)	3,0% (13/439)	3,7% (17/456)	0,52

Klinische Parameter bei Klinikaufnahme

NIHSS Score ⁱ , median (IQR)	9 (5-15)	5 (3 - 9)	13 (8 - 18)	<0,001
systolischer Blutdruck ^j , mmHg, median (IQR)	153 (138-172)	155 (138,75 - 172,25)	152 (138 - 173)	0,69
diastolischer Blutdruck ^k , mmHg, median (IQR)	80 (73-93)	83,0 (75,0 - 95,0)	80 (72 - 91)	0,11
onset-to-treatment-time ^l , min, median (IQR)	132 (90-165)	129,6 (85,0 - 165,0)	135,4 (95 - 165)	0,016
Blutglukose bei Aufnahme ^m , mg/dL, median (IQR)	121 (107-148)	117,0 (103,0 - 140,0)	124 (109 - 152)	<0,001

Endparameter für die Sicherheit der systemischen Thrombolysse

parenchymatöse Blutung (Any PH), % (n)	6,3% (57)	2,2% (10/447)	10,2% (47/462)	<0,001
symptomatische Intrazerebrale Blutung (ECASS III), %, (n)	3,5% (32)	0,2% (1/447)	6,5% (31/462)	<0,001
Hirnfarkt in der hinteren Strombahn	17,1% (155)	22,4% (100/447)	11,9% (55/462)	<0,001

Information zu ^a 3, ^b 4, ^c 18, ^d 4, ^e 5, ^f 16, ^g 48, ^h 14, ⁱ 5, ^j 22, ^k 25, ^l 7, ^m 21 Patienten fehlt

3.3.3 Endparameter: Symptomatische intrazerebrale Blutungen (ECASS III)

Die Patienten unterschieden sich nicht bedeutend im Alter und Geschlecht hinsichtlich des Auftretens einer sICH. Die 32 Studienteilnehmer, bei denen eine symptomatische intrazerebrale Hirnblutung auftrat, hatten signifikant häufiger einen Diabetes mellitus in der Vorgeschichte. Des Weiteren bestand bedeutend häufiger eine vorherige Einnahme von Statinen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern. Die klinischen Parameter bei Klinikaufnahme, wie die Höhe des NIHSS-Scores und der Blutglukosespiegel waren bei den Patienten mit einer sICH signifikant erhöht.

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn erkrankten signifikant seltener an einer symptomatischen intrazerebralen Hirnblutung.

Tab. 10: *Univariate Analyse: Vergleich der Patienteneigenschaften hinsichtlich des Endparameters „Symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III)“*

	Insgesamt (n = 937)	sICH (ECASS III), (n = 32)	Keine sICH (ECASS III), (n = 905)	p-Wert
Alter, in Jahren, Median (IQR)	75 (67 - 84)	78 (69 - 87)	75 (67 - 84)	0,24
Geschlecht (m), % (n)	50,6 % (474/937)	43,8% (14/32)	50,8% (460/905)	0,43
Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie ^a , % (n)	84,0% (784/933)	87,5% (28/32)	83,9% (756/901)	0,59
Diabetes mellitus ^b , % (n)	25,3% (236/932)	40,6% (13/32)	24,8% (223/900)	0,04
Hyperlipidämie ^c , % (n)	52,9% (486/918)	53,3% (16/30)	52,9% (470/888)	0,97
früherer Schlaganfall ^d , % (n)	26,5% (247/933)	28,1% (9/32)	26,4% (238/901)	0,82

Vorhofflimmern ^e , % (n)	40,7% (379/931)	37,5% (12/32)	40,8% (367/899)	0,71
Medikamenteneinnahme				
vorherige Einnahme von Statinen ^f , % (n) [hohe vs. niedrige Dosis]	13,3% (122/918)	29% (9/31)	12,7% (113/887)	0,01
vorherige Thrombozytenaggregations- hemmung ^g , % (n)	45,6% (404/886)	61,3% (19/31)	45,0% (385/855)	0,07
vorherige Antikoagulation ^h , % (n)	3,5% (32/920)	6,3% (2/32)	3,4% (30/888)	0,38
Klinische Parameter bei Klinikaufnahme				
NIHSS Score ⁱ , median (IQR)	9 (5 - 15)	10 (7 - 17)	9 (5 - 15)	0,05
systolischer Blutdruck ^j , mmHg, median (IQR)	153 (138 - 172)	160 (149 - 172)	154 (138,5 - 173)	0,12
diastolischer Blutdruck ^k , mmHg, median (IQR)	80 (73 - 93)	80 (76 - 96)	82 (74 - 93)	0,52
onset-to-treatment-time ^l , min, median (IQR)	120 (90 - 165)	130 (94,5 - 168,5)	120 (90 - 165)	0,49
Blutglukose bei Aufnahme ^m , mg/dL, median (IQR)	121 (107 - 148)	133 (114 - 162)	120 (106,5 - 148)	0,01
Endparameter für die Sicherheit der systemischen Thrombolysse				
Hirnfarkt in der hinteren Strombahn	17% (159)	0,6% (1)	4,0% (31)	0,03

Information zu ^a 4, ^b 5, ^c 19, ^d 4, ^e 6, ^f 19, ^g 51, ^h 17, ⁱ 5, ^j 22, ^k 25, ^l 7, ^m 21 Patienten fehlt

3.3.4 Endparameter: Parenchymatöse Blutung (PH I oder PH II)

Patienten mit einer parenchymatösen Blutung nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse waren signifikant häufiger weiblich. Des Weiteren bestand bedeutend häufiger eine vorherige Einnahme von Statin-Präparaten und ein höherer NIHSS-Score bei Klinikaufnahme.

Tab. 11: *Univariate Analyse: Vergleich der Patienteneigenschaften hinsichtlich des Endparameters „parenchymatöse Blutung“*

	Insgesamt (n = 937)	any PH, (n = 58)	Keine any PH, (n = 879)	p - Wert
Alter, in Jahren, Median (IQR)	75 (67 - 84)	80 (69,8 - 87,0)	75 (67 - 84)	0,08
Geschlecht (m), % (n)	50,6 % (474/937)	37,9% (22/58)	51,4% (452/879)	0,05
Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie ^a , % (n)	84,0% (784/933)	84,5% (49/58)	84,0% (735/875)	0,9
Diabetes mellitus ^b , % (n)	25,3% (236/932)	32,8% (19/58)	24,8% (217/874)	0,18
Hyperlipidämie ^c , % (n)	52,9% (486/918)	57,1% (32/56)	52,7% (454/862)	0,52
früherer Schlaganfall ^d , % (n)	26,5% (247/933)	31,0% (18/58)	26,2% (229/875)	0,42
Vorhofflimmern ^e , % (n)	40,7% (379/931)	41,4% (24/58)	40,7% (355/873)	0,92
Medikamenteneinnahme				
vorherige Einnahme von Statinen ^f , % (n) [hohe vs. niedrige Dosis]	13,3% (122/918)	22,8% (13/57)	12,7% (109/861)	0,03
vorherige Thrombozytenaggregationshemmung ^g , % (n)	45,6% (404/886)	55,4% (31/56)	44,9% (373/830)	0,13

vorherige Antikoagulation ^h , % (n)	3,5% (32/920)	6,9% (4/58)	3,2% (28/862)	0,14
Klinische Parameter bei Klinikaufnahme				
NIHSS ⁱ , median (IQR)	9 (5 - 15)	10,5 (7,8 - 16,0)	8 (5 - 15)	0,004
systolischer Blutdruck ^j , mmHg, median (IQR)	153 (138 - 172)	156 (143 - 170,5)	153 (138 - 172,6)	0,44
diastolischer Blutdruck ^k , mmHg, median (IQR)	80 (73 - 93)	80 (73,0 - 93,0)	81,0 (73,0 - 93,0)	0,98
onset-to-treatment-time ^l , min, median (IQR)	120 (90 - 165)	125 (98,25 - 175)	120 (90,0 - 165,0)	0,27
Blutglukose bei Aufnahme ^m , mg/dL, median (IQR)	121 (107 - 148)	125,5 (108,0 - 150,5)	121 (107,0 - 148,0)	0,41
Endparameter für die Sicherheit der systemischen Thrombolysse				
Hirnfarkt in der hinteren Strombahn	17% (159)	10,3% (6)	17,4% (153/879)	0,17

Information zu ^a 4, ^b 5, ^c 19, ^d 4, ^e 6, ^f 19, ^g 51, ^h 17, ⁱ 5, ^j 22, ^k 25, ^l 7, ^m 21 Patienten fehlt

3.4. Multivariate Regressionsanalysen

Binär-logistische Regressionsanalysen wurden angewendet um unabhängige Prädiktoren für das Auftreten der Endparameter „Tod in sieben Tagen“, „Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“, „symptomatische, intrazerebrale Blutung (ECASS III)“ und „parenchymatöse Blutung“ nach der systemischen Thrombolysse zu ermitteln. Alle Parameter mit einem p-Wert < 0,1 in den univariaten Analysen wurden in der multiplen Regression berücksichtigt.

3.4.1 Endparameter: Tod in sieben Tagen

Der Schweregrad des Schlaganfalls vor rt-PA-Gabe (gemessen mithilfe des NIHSS-Scores), sowie das Auftreten von symptomatischen, intrazerebralen Blutungen (definiert nach ECASS III) zeigten signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit innerhalb einer Woche nach der systemischen Thrombolyse.

Tab. 12: Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für die Mortalitätsrate 7 Tage nach systemischer Thrombolyse
Zusätzlich wurde für Faktoren adjustiert, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf die Mortalität zeigten. [Alter, Vorherige Antikoagulation und Hirninfarkt in der hinteren Strombahn]

	Adjustierte OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
NIHSS-Score vor rt-PA-Gabe (pro Punkt)	1,2	1,13 - 1,28	<0,001
symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III)	62,78	23,35 - 168,56	<0,001

3.4.2 Endparameter: Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten

Höheres Alter und ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte hatten einen negativen, signifikanten Einfluss auf die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten drei Monate nach rt-PA-Gabe. Des Weiteren waren die Schwere des Schlaganfalls (gemessen mithilfe des NIHSS-Scores vor rt-PA-Gabe) und das Auftreten einer sICH (definiert nach ECASS III) negative Prädiktoren für ein gutes Outcome nach drei Monaten. Das Vorhandensein einer Hyperlipidämie vor dem Schlaganfall hatten positive Auswirkungen auf die funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten. Eine längere onset-to-treatment-time zeigte einen negativen, signifikanten Einfluss auf das Langzeitoutcome drei Monate der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse.

Tab. 13: *Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für eine „funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“*

Zusätzlich wurde für Faktoren adjustiert, die in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf ein gutes-3-Monats-Outcome zeigten. [Geschlecht, Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, vorheriger Schlaganfall, vorherige Antikoagulation, vorherige Einnahme von Statinen, vorherige Thrombozytenaggregationshemmung, Blutglukose bei Aufnahme und Hirninfarkt in der hinteren Strombahn]

	Adjustierte OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (pro Jahr)	0,93	0,92 - 0,95	<0,001
Diabetes mellitus	0,64	0,43 - 0,94	0,02
Hyperlipidämie	1,68	1,19 - 2,37	0,003
onset-to-treatment-time (pro 10 Minuten)	0,96	0,93 - 0,99	0,01
NIHSS vor rt-PA-Gabe (pro Punkt)	0,84	0,82 - 0,87	<0,001
sympt. intrazerebrale Blutung (ECASS III)	0,04	0,01 - 0,3	0,002

3.4.3 Endparameter: Symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III)

Die Einnahme von Statin-Präparaten vor rt-PA-Gabe verdreifachte das Auftreten einer symptomatischen, intrazerebralen Blutung (definiert nach ECASS III) nach der systemischen Thrombolyse. Die Höhe der Blutglukose bei Aufnahme hatte ebenfalls signifikanten Einfluss für das Vorkommen einer sICH (ECASS III).

Tab. 14: *Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer sICH (ECASS III) nach systemischer Thrombolyse*
Zusätzlich wurde für Faktoren adjustiert, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hirnblutung zeigten. [Diabetes mellitus, Vorherige Thrombozytenaggregationshemmung und NIHSS vor rt-PA-Gabe und Hirninfarkt in der hinteren Strombahn]

	Adjustierte OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
vorherige Einnahme von Statinen	2,94	1,3 - 6,65	0,01
Blutglukose bei Aufnahme (pro 1 mg/dL)	1,01	1,0 - 1,02	0,001

3.4.4 Endparameter: Parenchymatöse Blutung

Neben dem männlichen Geschlecht stand die vorherige Einnahme von Statinen und die Schwere des Schlaganfalls (gemessen mithilfe des NIHSS vor rt-PA-Gabe) signifikant mit dem Auftreten parenchymatöser Blutungen nach der systemischen Thrombolyse in Zusammenhang.

In keiner der adjustierten Analysen war die Lokalisation des Hirninfarktes nach Strombahn signifikant mit einer der Endpunkte assoziiert.

Tab. 15: *Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer parenchymatösen Blutung nach rt-PA-Therapie*

Zusätzlich wurde für Faktoren adjustiert, die in der univariaten Analyse signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hirnblutung zeigten. [Alter, vorherige Medikation mit Antikoagulation, vorherige Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmung, Hirninfarkt in der hinteren Strombahn]

	Adjustierte OR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Geschlecht	1,69	0,95 - 2,98	0,07
vorherige Einnahme von Statinen	2,42	1,24 - 4,75	0,01
NIHSS vor rt-PA-Gabe (pro Punkt)	1,05	1,0 - 1,09	0,03

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Sicherheit der systemischen Thrombolyse mit rt-PA unterscheidet sich nach den Ergebnissen dieser Studie nicht zwischen ischämischen Schlaganfällen in der vorderen und in der hinteren zerebralen Zirkulation.

Die Lokalisation des Hirninfarktes hatte weder einen Einfluss auf die Mortalitätsrate innerhalb einer Woche nach Beginn der Symptomatik noch auf die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten drei Monate nach der Behandlung mit rt-PA.

Die Häufigkeit einer symptomatischen Hirnblutung (ECASS III) oder einer parenchymatösen Blutung (Typ PH I oder II) nach systemischer Thrombolyse war in der Kohorte unabhängig vom Strombahngebiet.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studienpopulation ist bezüglich der Therapie homogen, da nur die Patienten berücksichtigt wurden, die ausschließlich eine intravenöse, systemische Thrombolyse mit rt-PA in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden erhalten haben. Der Einfluss der systemischen Thrombolyse auf die vier Endparameter war dadurch gut beurteilbar.

Die Kohorte ist auch dahingehend einheitlich, da bei allen Patienten ein ischämischer Schlaganfall für die neurologischen Defizite verantwortlich war. Nicht zerebrovaskuläre Ursachen für die klinische Symptomatik beispielsweise „Stroke mimics“⁴², wurden in der Studie nicht berücksichtigt.

Jedoch hat diese Arbeit auch Limitationen. Die Patientendaten wurden prospektiv an einer spezialisierten Stroke Unit erhoben. Die anschließende Auswertung des Datensatzes erfolgte retrospektiv. Die Rekrutierung eines Patientenkollektivs aus unterschiedlichen Regionen erhöht die Verallgemeinerung und die Aussagekraft der Ergebnisse.⁴³ Die Patienten der vorliegenden Studie stammen jedoch alle aus dem gleichen Einzugsgebiet.

Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris (n = 8) wurden am CBF

leitliniengerecht mithilfe einer mechanischen Rekanalisation behandelt. Diese Therapieoption wurde in der hier vorliegenden Studie jedoch nicht berücksichtigt. Die Basilaristhrombose ist mit einer sehr hohen Mortalität assoziiert^{44,45} und der Einschluss der betroffenen Patienten hätte möglicherweise die Ergebnisse bezüglich der Endparameter verändert.

Der NIHSS-Score ist nur bedingt geeignet für die Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls hinsichtlich des Vergleichs der vorderen und hinteren Zirkulation.⁴⁶ Die Elemente der Skala sind stärker auf die Defizite der vorderen Strombahn wie z.B. Aphasie, Neglect oder motorische Dysfunktionen ausgelegt.⁴⁷ Das Spektrum der Symptome eines Hirninfarkts in der hinteren Strombahn wird nur unvollständig erfasst.⁴⁸ Die Größe eines Schlaganfalls konnte nur anhand der Klinik, mittels NIHSS-Score, eingeschätzt werden. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass die Häufigkeit von symptomatischen intrazerebralen Blutungen mit dem Infarktvolumen korreliert.⁴⁹

Wäre das Volumen der Hirninfarkte der Studienteilnehmer bekannt gewesen, hätte man den Einfluss der Schlaganfallschwere auf die Endparameter möglicherweise noch präziser ermitteln können.

Die Magnetresonanztomographie ist der Computertomographie in der Darstellung der vertebrobasilären Zirkulation überlegen.⁵⁰ Die meisten der hier vorgestellten Studienteilnehmer haben vor der systemischen Thrombolyse jedoch eine CT erhalten. Möglicherweise wurden kleinere Hirninfarkte in der hinteren Strombahn nicht detektiert. Darüber hinaus könnten zerebrale Gefäßanomalien die Lokalisation eines ischämischen Schlaganfalls verfälscht haben. Beim fetalen Versorgungstyp entspringt die hintere Gehirnschlagader in bis zu 26% der Fälle nicht dem vertebrobasilären System sondern aus der Arteria carotis interna.²⁶ Das Vorhandensein dieses Versorgungstyps wurde in den Auswertungen nicht ausdrücklich berücksichtigt. Es ist somit möglich, dass etwa jeder vierte Gefäßverschluss der PCA der hinteren anstatt der vorderen Strombahn zugeordnet wurde. Des Weiteren profitieren die Patienten mit einem komplett angelegten Circulus arteriosus cerebri von einem besseren Langzeitoutcome nach systemischer Thrombolyse im Vergleich zu Patienten mit einem inkompletten zerebralen Arterienring.⁵¹ Durch die Kenntnis der genauen Anatomie der zerebralen Gefäßversorgung jedes einzelnen Patienten könnte die Lokalisation eines Hirninfarktes optimiert und ein möglicher Einfluss des Circulus arteriosus cerebri auf die funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten beurteilt werden.

In den Untersuchungen wurde nicht explizit die Länge des Krankenhausaufenthaltes der

Patienten berücksichtigt. Es ist jedoch bekannt, dass sich die Prädiktoren für die Sterblichkeit und für ein schlechtes Outcome nach einem Hirninfarkt ab dem achten Tag stationärer Behandlung unterscheiden.⁵²

4.2.2 Vergleich mit anderen Studien

Die Einteilung der Strombahnen in der vorliegenden Studie entspricht dem Vorgehen in ähnlichen Arbeiten.⁵³⁻⁵⁶ Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation eines Hirninfarktes und seines Einflusses auf die Sicherheit und Effektivität der systemischen Thrombolyse war somit gut möglich.

Tao et al. konnten zeigen, dass sich die Häufigkeit der zu erwartenden klinischen Zeichen von Hirninfarkten der vorderen und hinteren Strombahn nur unwesentlich unterscheiden.⁵⁷ Die rein klinische Zuordnung eines ischämischen Schlaganfalls zur entsprechenden Strombahn erscheint somit unzureichend und erschwert. Im Vergleich zum Vorgehen bei Dornak et al., de Marchis et al. und Förster et al. wurde in der hier vorgestellten Kohorte die Lokalisation eines Hirninfarktes ausschließlich radiologisch durchgeführt.

In ähnlichen Arbeiten⁵³⁻⁵⁵ wurde die Mortalität 90 Tage und nicht wie in der vorliegenden Arbeit sieben Tage nach der Behandlung mit rt-PA betrachtet.

Der sich unterscheidende Zeitpunkt der Betrachtung der Sterblichkeitsrate nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse erschwert somit den Vergleich und die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich dieses Endparameters.

Unterschiedlichen Häufigkeiten symptomatischer Hirnblutungen liegen ungleiche sICH Definitionen zugrunde.⁵⁸ Der Vergleich mit anderen Studien ist durch die Verwendung verschiedener klinischer Definitionen symptomatischer Hirnblutungen als Endparameter erschwert.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Stärken und Schwächen der Studie

Die Größe der Studienkohorte mit 937 Patienten war mit denen ähnlicher Arbeiten vergleichbar.⁵³⁻⁵⁵ Von einigen Studienteilnehmern fehlten die Informationen zu einem oder mehreren Endparametern. Beispielsweise war der Gesundheitszustand (gemessen mithilfe der modifizierten Rankin-Skala) drei Monate nach der systemischen Thrombolyse von 28 Patienten unklar. Ein vollständiger Datensatz hätte möglicherweise die Ergebnisse maßgeblich verändert.

Die Anzahl der Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn, die eine symptomatische intrazerebrale Blutung nach ECASS III ($n = 1$) oder eine parenchymatöse Blutung ($n = 6$) erlitten haben, war sehr klein. Durch die kleine Anzahl an Patienten bekommt die multivariate Regressionsanalyse einen explorativen Charakter und die Ermittlung von unabhängigen Prädiktoren für diese Endparameter ist nur eingeschränkt möglich.

4.3.2 Vergleich mit anderen Studien

17% der ischämischen Schlaganfälle waren in der hinteren Strombahn lokalisiert und das entspricht in etwa den Untersuchungen anderer Studien (11 - 26%).^{53-56,59-62}

Die Fallzahl der Patienten mit einem Hirninfarkt in der vertebrobasilären Zirkulation war mit $n = 159$ deutlich größer als bei vergleichbaren Arbeiten ($n = 30 - 124$)^{53-55,63-65} und unterstreicht die Teststärke der vorliegenden Studie hinsichtlich des Vergleichs der beiden Zirkulationen.

In der Studie von Candelise et al. sind von insgesamt 11572 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall etwa 14 % noch im Krankenhaus verstorben.⁶⁶

In der hier vorgestellten Kohorte war sieben Tage nach systemischer Thrombolyse ca. jeder zwanzigste tot. Die geringere Mortalitätsrate in der vorliegenden Studienpopulation mag dadurch begründet sein, dass in der hier vorgestellten Kohorte, im Gegensatz zu Candelise et al., Patienten mit einer Basilaristhrombose (erhöhte Mortalität⁴⁴) nicht eingeschlossen wurden.

Die univariate Analyse erbrachte, dass Patienten mit einem Hirninfarkt in der

vertebrobasilären Zirkulation im Vergleich zu Patienten mit einem Hirninfarkt in der vorderen Strombahn seltener innerhalb einer Woche verstarben ($p = 0,03$). Die Lokalisation eines ischämischen Schlaganfalls zeigte in der multivariaten Adjustierung keinen Einfluss auf die Sterblichkeit, was die Ergebnisse anderer Studien bestätigt.⁵³⁻⁵⁵ Sarikaya et al., Dornak et al. und Tong et al. beurteilten die Mortalitätsrate jedoch 90 Tage nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse. Aus der Literatur ist bekannt, dass sich die Sterblichkeit der Patienten zwischen der ersten Woche und drei Monate nach rt-PA-Gabe nahezu verdoppelt.¹⁸ Möglicherweise hätte die Mortalitätsrate der vorliegenden Studienpopulation zu einem späteren Zeitpunkt (90 Tage nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse) einen signifikanten Einfluss der Lokalisation eines Hirninfarktes auf die Sterblichkeit gezeigt.

In der hier vorgestellten Arbeit konnten die Schlaganfallschwere und das Auftreten einer intrazerebralen Blutung als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität innerhalb von sieben Tagen bestätigt werden.⁵²

Höheres Alter wurde von Koennecke et al. als signifikanter Einflussfaktor für eine erhöhte Mortalitätsrate innerhalb von sieben Tagen detektiert. Obwohl deren Studienpopulation mit einem medianen Lebensalter von 71 Jahren deutlich jünger war als die vorliegende Kohorte (75 Jahre im median), konnte in der vorliegenden Studienpopulation kein signifikanter Einfluss des Lebensalters auf die Sterblichkeit ermittelt werden.⁵²

Ein in der Vergangenheit zurückliegender Schlaganfall vor der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse hatte in der vorliegenden Kohorte, im Gegensatz zu den Erhebungen von Koennecke et al. keine Bedeutung bezüglich der Mortalität. Mögliche vorhandene neurologische Defizite eines bereits stattgehabten Schlaganfalls wurden in beiden Studien jedoch nicht explizit quantifiziert. Es bleibt unklar, ob diese Patienten von Koennecke et al. bereits stärker neurologisch beeinträchtigt waren als die Patienten in der hier vorgestellten Studienpopulation.⁵²

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn waren in der univariaten Analyse häufiger funktionell unabhängig, drei Monate nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse ($p < 0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation eines Hirninfarktes und einem guten Langzeitoutcome konnte durch die multivariate Adjustierung jedoch nicht erhärtet werden.^{53,63-65}

Da die Patienten mit einer infausten Prognose (Basilaristhrombose) nicht in der hier präsentierten Kohorte mit eingeschlossen wurden, wäre ein Vorteil der Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Zirkulation gegenüber denen mit einem Hirninfarkt in der

vorderen Strombahn hinsichtlich der funktionellen Unabhängigkeit nach drei Monaten zu erwarten gewesen. Die Fallzahl von $n = 8$ der ausgeschlossenen Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris war für eine statistische Relevanz wohl zu klein.

Der Anteil der Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit nach drei Monaten (mRS = 0-2) war in der hier vorgestellten Kohorte mit 49% etwas geringer im Vergleich zu den Angaben in der Literatur.¹⁶ Die Studie von Wahlgren et al. bleibt schuldig, welche Charakteristika bei den Patienten mit einem guten Langzeitoutcome vorgelegen haben. Die Ermittlung der Ursache für die unterschiedlichen Häufigkeiten der funktionellen Unabhängigkeit nach drei Monaten im Vergleich der beiden Kohorten ist somit nicht möglich.

Höheres Alter und die Schlaganfallschwere (quantifiziert mittels NIHSS-Score) konnten als unabhängige, signifikante, negative Prädiktoren für ein gutes-3-Monats-Outcome bestätigt werden.^{52,53,55,67} Intrazerebrale Blutungen wurden als unabhängige Ursache für einen schlechteren Gesundheitszustand der Patienten nach drei Monaten ermittelt.^{52,68}

Der negative Einfluss eines Diabetes mellitus in der Vorgeschichte auf den Gesundheitszustand 90 Tage nach der Behandlung mit der systemischen Thrombolyse konnte bestätigt werden.^{67,69,70} Vermutlich begünstigt das Vorliegen weiterer Erkrankungen (z.B. Vaskulopathien) und das gehäufte Auftreten schwerer Hirninfarkte bei Patienten mit Diabetes mellitus eine verlängerte Hospitalisation mit der Folge eines schlechteren Langzeitoutcomes.⁶⁹

Wie in der großen Studie von Hacke et al. war in der hier vorgestellten Studienpopulation ein vergrößertes Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Behandlung mit der systemischen Thrombolyse signifikant mit einem schlechten Langzeitoutcome assoziiert.¹⁶

Eine Hyperlipidämie in der Vorgeschichte konnte in der vorliegenden Studienpopulation, wie bei Papamichalis et al. als positiver Prädiktor für funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten bestätigt werden.

Die Rolle der Hyperlipidämie hinsichtlich dem Auftreten intrazerebraler Blutungen nach systemischer Thrombolyse bleibt unklar.⁷¹ Einerseits konnte die Hyperlipidämie als Risikofaktor für das Auftreten von Hirnblutungen bestätigt werden.⁷² Andererseits war die Fettstoffwechselstörung in anderen Kohorten, sowie in der vorliegenden Studienpopulation nicht mit dem Vorkommen intrazerebraler Blutungen assoziiert.^{71,73}

In der Literatur herrscht Unsicherheit darüber, ob die Vorbehandlung mit Lipid-senkenden Medikamenten das Auftreten intrazerebraler Blutungen begünstigt.⁷⁴ Auf der einen Seite

wird die Medikation mit Statin-Präparaten vor der systemischen Thrombolyse nicht als Prädiktor für Hirnblutungen gesehen.⁷⁵⁻⁸⁰ Auf der anderen Seite ging in einer großen Meta-Analyse mit über 65.000 Patienten und die vorherige Medikation mit Statinen, wie in der vorliegenden Studienpopulation jedoch mit einem nach systemischer Thrombolyse einher.²⁵ Trotz eines möglichen erhöhten Blutungsrisikos sollte die Medikation von Lipid-senkenden Medikamenten vor der rt-PA-Gabe nicht unterbrochen, pausiert oder beendet werden.⁷⁴

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (ECASS III) nach systemischer Thrombolyse mit 3,4 % entspricht in etwa den Ergebnissen von Hacke et al..¹⁹

Gegensätzlich zu den Ergebnissen vergleichbarer Studien war das Auftreten von symptomatischen intrazerebralen Blutungen oder parenchymatöser Hirnblutungen in in der hier präsentierten Kohorte nicht mit Hirninfarkten in der hinteren Zirkulation assoziiert.⁵³⁻⁵⁶ Pagola et al. ermittelten in ihrer Arbeit, dass Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris seltener intrazerebrale Blutungen erlitten als Patienten mit einem Hirninfarkt der A. cerebri media. Möglicherweise ist die Tatsache, dass die Vergleichsstudien⁵³⁻⁵⁶ Patienten mit Basilaristhrombose in ihre Kohorten mit aufgenommen haben, ursächlich für die geringere Häufigkeit von sICH im hinteren im Vergleich zum vorderen Stromgebiet. Die Kohorten von Sung et al. und Tong et al. bestanden ausschließlich aus Patienten asiatischer Herkunft. Mutmaßlich hatte der ethnische Hintergrund der Patienten Einfluss auf deren Ergebnisse, da Asiaten ein zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten intrazerebraler Blutungen haben.⁸¹

Schaller et al. beschrieben eine größere ischämische Toleranz der hinteren Strombahn.⁸² Möglicherweise erklärt dieses Phänomen, dass es nach Hirninfarkten in der vertebrobasilären Zirkulation trotz der dortigen spärlichen sympathischen Innervation und der verminderten Fähigkeit zur zerebralen Autoregulation nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko nach rt-PA-Gabe in der hier präsentierten Kohorte gekommen ist.

Höheres Lebensalter, die Schlaganfallschwere, erhöhte Blutglukosespiegel bei Aufnahme, Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, angeborene Herzfehler, vorherige Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern, Niereninsuffizienz und Leukoaraiosis in der Vorgeschichte wurden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten symptomatischer, intrazerebraler Blutungen nach systemischer Thrombolyse beschrieben.²⁵ In der hier vorgestellten Kohorte konnte ein erhöhter Blutglukosespiegel bei Aufnahme als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer sICH bestätigt werden.

Der Einfluss der Prädiktoren angeborene Herzfehler, Niereninsuffizienz und Leukoaraiosis in der Vorgeschichte konnte nicht ermittelt werden, da sie als Variablen in dem vorliegenden Register nicht geführt wurden.

Die Schlaganfallschwere^{25,77}, sowie das weibliche Geschlecht waren in der hier vorgestellten Studienpopulation vermehrt mit parenchymatösen Hirnblutungen assoziiert. Ridder et al. konnten keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von intrazerebralen Blutungen im Vergleich der Geschlechter aufzeigen. Die weiblichen Teilnehmer waren bei Ridder et al. jedoch signifikant älter als die männlichen Probanden.⁸³ Dieser Zusammenhang konnte nicht eruiert werden, da in der vorliegenden Studienpopulation der Altersdurchschnitt nicht geschlechterspezifisch berechnet wurde. Die Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der hinteren Zirkulation waren in der vorliegenden Kohorte bedeutend jünger als die Patienten mit einem Hirninfarkt in der vorderen Strombahn.^{53,54} Ischämische Schlaganfälle in der hinteren Strombahn sind häufiger mit Atherosklerose assoziiert.^{84,85} Möglicherweise begünstigt die häufigere Manifestation einer Gefäßverkalkung im hinteren im Vergleich zur vorderen Strombahn das frühzeitige Auftreten ischämischer Ereignisse in der vertebrobasilären Zirkulation. Wie in einer großen kanadischen Studie war das weibliche Geschlecht in der hier vorliegenden Arbeit signifikant häufiger mit Hirninfarkten in der vorderen Zirkulation assoziiert.⁸⁶ Frauen sind außerdem häufiger von schweren Hirninfarkten mit der Folge eines schlechten Langzeitoutcomes betroffen.^{87,88} In der hier präsentierten Kohorte war das weibliche Geschlecht in der univariaten Analyse nach drei Monaten auch seltener funktionell unabhängig ($p < 0,001$). Diese Signifikanz bestand jedoch nicht mehr nach der multivariaten Adjustierung.

In der Literatur konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Hyperlipidämie in der Vorgeschichte und der Lokalisation eines Hirninfarktes ermittelt werden.^{55,56,63-65,86,89} Es bleibt unklar, warum die hier vorgestellten Untersuchungen sowie die von Dornak et al. eine signifikante Korrelation zwischen einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn und einer Hyperlipidämie erbrachten.

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Behandlung mit der systemischen Thrombolyse war bei den Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der hinteren Strombahn signifikant länger als bei denen mit einem Hirninfarkt in der vorderen Zirkulation ($p = 0,01$).^{54,63,64} Die typischen neurologischen Defizite eines Hirninfarktes in der hinteren Zirkulation wie beispielsweise eine Okulomotoriusparese oder

Sehfeldausfälle liegen nur bei etwa jedem zehnten Patienten vor.⁵⁷ Ischämische Schlaganfälle in der hinteren Strombahn präsentieren oft nur unspezifische klinische Auffälligkeiten wie Schwindel⁶² und werden aufgrund dessen möglicherweise erst später diagnostiziert. Viele Patienten mit einem Hirninfarkt in der vertebrobasilären Zirkulation könnten wohl von der Behandlung mit rt-PA profitieren, befinden sich aber außerhalb des Zeitfensters der Therapie. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn ist somit wahrscheinlich noch höher als in der hier vorgestellten Kohorte ermittelt.

Patienten mit einem Hirninfarkt in der hinteren Strombahn hatten im Vergleich zu denen mit einem Hirninfarkt in der vorderen Zirkulation bedeutend geringere Punktwerte im NIHSS System.^{53,54,63,89} Ursächlich für die Divergenz ist womöglich die bereits erläuterte, unzureichende Erfassung klinischer Zeichen von Hirninfarkten der vertebrobasilären Zirkulation auf der NIHSS-Skala.

In der vorliegenden Studienpopulation war der NIHSS-Score bei den Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der hinteren Strombahn im Median mit fünf Punkten deutlich kleiner als in vergleichbaren Untersuchungen.^{53,56,90}

Möglicherweise erklärt die Tatsache, dass die hier angegebenen Vergleichsstudien allesamt Patienten mit einer Basilaristhrombose in ihre Recherchen mit eingeschlossen haben. Die neurologischen Defizite der betroffenen Patienten mit BAO sind oft erheblich und spiegeln sich in einer stark erhöhten Punktzahl des NIHSS wider. Schonewille et al. untersuchten fast 600 Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris und einem NIHSS-Score von 22 Punkten im median.⁹¹

Wie in der Literatur beschrieben waren die ischämischen Schlaganfälle in der vorderen Strombahn im Vergleich zu Hirninfarkten in der hinteren Zirkulation signifikant häufiger mit Vorhofflimmern assoziiert.^{54-56,65,89,90,92}

Thrombozytenaggregationshemmer werden regelhaft als Medikation bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt. Es lässt vermuten, dass als Ursache für den signifikanten Zusammenhang zwischen der vorherigen Einnahme von TAH und einem Hirninfarkt in der vorderen Zirkulation ein gleichzeitig vorhandenes Vorhofflimmern war.

Die vorherige Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern stand in der univariaten Analyse mit einem schlechten Langzeitoutcome nach drei Monaten in Verbindung ($p < 0,001$).

Die multivariate Adjustierung ergab diesbezüglich keine Signifikanz.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL and Berger K. Schlaganfall Häufigkeit und Versorgung. *AktNeurol.* 2010; 37: 333-40.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT and Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006; 367: 1747-57.
3. Poeck H HW. *Neurologie.* Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2006: 165-86.
4. Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU and Kolominsky-Rabas PL. Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 264-7.
5. Johnston SC, Mendis S and Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 345-54.
6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J and Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 16-22.
7. Durukan A and Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007; 87: 179-97.
8. McCulloch J. Excitatory amino acid antagonists and their potential for the treatment of ischaemic brain damage in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34: 106-14.
9. Astrup J, Siesjo BK and Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981; 12: 723-5.
10. Adams Jr HP., Bendixen BH, Kappelle LJ, Jaap Kappelle L, Biller J, Love BB, Gordon DL and Eugene Marsh E, TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993; 24: 35-41.
11. Elkind MS and Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol.* 1998; 18: 429-40.

12. European Registers of Stroke I, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M and Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009; 40: 1557-63.
13. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J and Sandercock P. *Stroke*. *Lancet*. 2003; 362: 1211-24.
14. Wallesch C. *Neurologie [Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis]*. München ua : Elsevier, Urban & Fischer 2005: 479-85.
15. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-7.
16. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M and Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363: 768-74.
17. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D and Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007; 369: 275-82.
18. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D and Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008; 372: 1303-9.
19. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N and Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317-29.
20. Ringel P.A. VR. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2016; 26: 4-8.
21. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C and Byrnes G.

Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695-703.

22. Jonathan 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 and Hacke W; for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384: 1929-35.

23. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, Hardin WB, Landau WM and Raichle ME. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke*. 1976; 7: 135-42.

24. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Richard L Lindley RL and Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 2364-72.

25. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P and Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43: 2904-9.

26. van Raamt AF, Mali WP, van Laar PJ and van der Graaf Y. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22: 217-24.

27. Caplan LR, Chung CS, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, Dashe JF, Chaves CJ, Vemmos K, Leary M, Dewitt LD and Pessin MS. New England medical center posterior circulation stroke registry: I. Methods, data base, distribution of brain lesions, stroke mechanisms, and outcomes. *J Clin Neurol*. 2005; 1: 14-30.

28. Alpers BJ and Berry RG. Circle of Willis in cerebral vascular disorders. The anatomical structure. *Arch Neurol*. 1963; 8: 398-402.

29. van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, van Oostenbrugge, RJ Mess WH, Hofman PAM and de Leeuw PW. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 877-88.

30. Ngai AC and Winn HR. Modulation of cerebral arteriolar diameter by intraluminal flow and pressure. *Circ Res.* 1995; 77: 832-40.
31. Fugate JE and Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 914-25.
32. Edvinsson L, Owman C and Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res.* 1976; 115: 377-93.
33. Dunatov S, Antoncic I and Bralic M. Hemodynamic changes in the posterior cerebral circulation triggered by insufficient sympathetic innervation--cause of primary intracerebral hemorrhage? *Med Hypotheses.* 2011; 76: 668-9.
34. Ringelstein EB ND. *Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.* W Kohlhammer GmbH Stuttgart. 2007; 1th Ed.
35. Nouh A, Remke J and Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol.* 2014; 5: 30.
36. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, RN, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, and Michael Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989; 20: 864-70.
37. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J and Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke.* 1994; 25: 2220-6.
38. Barreto AD, Martin-Schild S, Hallevi H, Morales MM, Abraham AT, Gonzales NR, Illloh K and Grotta JC Savitz SI. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke.* 2009; 40: 827-32.
39. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ and van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988; 19: 604-7.
40. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E and Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with

intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1245-51.

41. Giuffrida FM, Guedes AD, Rocco ER, Mory DB, Dualib P, Matos OS, Chaves-Fonseca RM, Cobas RA, Negrato CA, Gomes MB and Dib SA; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Heterogeneous behavior of lipids according to HbA1c levels undermines the plausibility of metabolic syndrome in type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 156.

42. Libman RB, Wirkowski E, Alvir J and Rao TH. Conditions that mimic stroke in the emergency department. Implications for acute stroke trials. *Arch Neurol*. 1995; 52: 1119-22.

43. Messerer D, Porzsolt F, Hasford J and Neiss A. [Advantages and problems of multicenter therapy studies exemplified by a study of the treatment of metastasizing renal cell carcinoma with recombinant interferon-alpha-2c]. *Onkologie*. 1987; 10: 43-9.

44. Schonewille WJ, Algra A, Serena J, Molina CA and Kappelle LJ. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1238-41.

45. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H and del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988; 19: 1216-22.

46. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H and Minematsu K. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*. 2008; 70: 2371-7.

47. Libman RB, Kwiatkowski TG, Hansen MD, Clarke WR, Woolson RF and Adams HP. Differences between anterior and posterior circulation stroke in TOAST. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11: 311-6.

48. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 603-12.

49. Singer OC1, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS and Neumann-Haefelin T; MR Stroke Study Group Investigators. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2008; 63: 52-60.

50. Tatlisumak T. Is CT or MRI the method of choice for imaging patients with acute stroke? Why should men divide if fate has united? *Stroke*. 2002; 33: 2144-5.

51. Chuang YM, Chan L, Lai YJ, Kuo KH, Chiou YH, Huang LW, Kwok YT, Lai TH, Lee SP, Wu HM and Yen-Chi Yeh YC. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *J Crit Care.* 2013; 28: 166-72.
52. Koennecke HC¹, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH, Pöhls W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G and Heuschmann PU; Berlin Stroke Register Investigators.. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology.* 2011; 77: 965-72.
53. Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, Lyrer PA, Mattle HP, Georgiadis D, Bonati LH, Fluri F, Fischer U, Findling O, Ballinari P and Baumgartner RW. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke.* 2011; 42: 2498-502.
54. Dorňák T, Král M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, Šaňák D, Zapletalová J, Antalíková K and Kaňovský P. Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke.* 2015; 10: 1224-8.
55. Tong X, Liao X, Pan Y, Cao Y, Wang C, Liu L, Zheng H, Zhao X, Wang C, Wang Y and Wang Y; Thrombolysis Implementation, Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China) Investigators. Intravenous thrombolysis is more safe and effective for posterior circulation stroke: Data from the Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China). *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3848.
56. Sung SF, Chen CH, Chen YW, Tseng MC, Shen HC and Lin HJ. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: stroke territory as a potential pitfall. *J Neurol Sci.* 2013; 335: 96-100.
57. Tao WD, Liu M, Fisher M, Wang DR, Li J, Furie KL, Hao ZL, Lin S, Zhang CF, Zeng QT and Wu B. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke.* 2012; 43: 2060-5.
58. Singer OC, Fiehler J, Berkefeld J and Neumann-Haefelin T. [Stroke MRI for risk assessment of intracerebral hemorrhage associated with thrombolytic therapy]. *Nervenarzt.* 2009; 80: 130, 2-6.
59. Savitz SI and Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2618-26.
60. Santalucia P. Extended infarcts in the vertebrobasilar territory. *Front Neurol Neurosci.* 2012; 30: 176-80.

61. Bogousslavsky J, Van Melle G and Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988; 19: 1083-92.
62. Mehndiratta M, Pandey S, Nayak R and Alam A. Posterior circulation ischemic stroke-clinical characteristics, risk factors, and subtypes in a north Indian population: a prospective study. *Neurohospitalist*. 2012; 2: 46-50.
63. Sarraj A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F, Grotta JC and Savitz SI. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke*. 2015; 10: 672-8.
64. Forster A, Gass A, Kern R, Griebel M, Hennerici MG and Szabo K. Thrombolysis in posterior circulation stroke: stroke subtypes and patterns, complications and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32: 349-53.
65. De Marchis GM, Kohler A, Renz N, Arnold M, Mono ML, Jung S, Fischer U, Karameshev AI, Brekenfeld C, Gralla J, Schroth G, Mattle HP and Nedeltchev K. Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 33-7.
66. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R and Morabito A; PROSIT Study Group. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007; 369: 299-305.
67. Sylaja PN, Pandian JD, Kaul S, Srivastava MVP, Khurana D, Schwamm LH, Kesav P, Arora D, Pannu A, Thankachan TK and Singhal AB. Ischemic Stroke Profile, Risk Factors, and Outcomes in India: The Indo-US Collaborative Stroke Project. *Stroke*. 2017.
68. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I, Rudd A, Di Carlo A, Bejot Y, Ryglewicz D, Rastenyte D and Wolfe CD; European Registers of Stroke. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011; 76: 159-65.
69. Papamichalis P, Karagiannis S, Dardiotis E, Chovas A, Papadopoulos D, Zafeiridis T, Babalis D, Paraforos G, Zisopoulou V, Skoura AL, Staikos I, Bouliaris K, Papamichalis M, Hadjigeorgiou G and Komnos A. Predictors of Need for Critical Care Support, Adverse Events, and Outcome after Stroke Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017.
70. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, Lavallée P, Cabrejo L, Guidoux C, Klein I, Amarenco P and Mazighi M. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013; 44: 1915-23.

71. Rocco A, Sykora M, Ringleb P and Diedler J. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33: 362-8.
72. Herzig R, Vlachová I, Mareš J, Křupka B, Gabryš M, Vaverková H, Šaňák D, Schneiderka P, Buřval S and Kaňovský P. Occurrence of dyslipidemia in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2006; 108 383–8.
73. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, Luijckx GJ and De Keyser J. Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2008; 255: 875-80.
74. Scheitz JF, Nolte CH and Endres M. Should statins be paused or discontinued after thrombolysis or acute intracerebral hemorrhage? No! *Stroke.* 2013; 44: 1472-6.
75. Makihara N, Okada Y, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M and Toyoda K. [Effects of statin use on intracranial hemorrhage and clinical outcome after intravenous rt-PA for acute ischemic stroke: SAMURAI rt-PA registry]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2010; 50: 225-31.
76. Scheitz JF, MacIsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, Lees KR and Nolte CH; VISTA collaboration. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology.* 2016; 86: 1590-6.
77. Engelter ST, Soenne L, Ringleb P, Sarikaya H, Bordet R, Berrouschot J, Odier C, Arnold M, Ford GA, Pezzini A, Zini A, Rantanen K, Rocco A, Bonati LH, Kellert L, Strbian D, Stoll A, Meier N, Michel P, Baumgartner RW, Leys D, Tatlisumak T and Lyrer PA. IV thrombolysis and statins. *Neurology.* 2011; 77: 888-95.
78. Messé SR, Pervez MA, Smith EE, Siddique KA, Hellkamp AS, Saver JL, Bhatt DL, Fonarow GC, Peterson ED and Schwamm LH. Lipid profile, lipid-lowering medications, and intracerebral hemorrhage after tPA in get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2013; 44: 1354-9.
79. Tsigoulis G, Kadlecová P, Kobayashi A, Czlonkowska A, Brozman M, Švigelj V, Csiba L, Kőrv J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Katsanos AH, Rudolf J, Krespi Y and Mikulik R. Safety of Statin Pretreatment in Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2015; 46: 2681-4.
80. Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, Hachinski V, Li P and Kapral MK. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *Arch Neurol.* 2012; 69: 39-45.

81. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A and Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 167-76.
82. Schaller B, Graf R and Jacobs AH. Ischaemic tolerance: a window to endogenous neuroprotection? *Lancet.* 2003; 362: 1007-8.
83. de Ridder I KJ, Gerner S, Madžar D, Lücking H, Kloska S, Dippel D, Schwab S, Huttner HB. No sex differences in long-term functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2017; 12(4):416-420.
84. LR. C. Posterior Circulation Disease: Clinical Findings, Diagnosis and Management. Cambridge, MA: Science Inc. 1996.
85. Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P, Meuli R and Nader J. The etiology of posterior circulation infarcts: a prospective study using magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Neurology* 1993; 43: 1528 –33.
86. Subramanian G, Silva J, Silver FL, Fang J, Kapral MK, Oczkowski W, Gould L and O'Donnell MJ; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Risk factors for posterior compared to anterior ischemic stroke: an observational study of the Registry of the Canadian Stroke Network. *Neuroepidemiology.* 2009; 33: 12-6.
87. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C and Cheung AM; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke.* 2005; 36: 809-14.
88. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Ghetti A and Inzitari D; European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke.* 2003; 34: 1114-9.
89. Zeng Q, Tao W, Lei C, Dong W and Liu M. Etiology and Risk Factors of Posterior Circulation Infarction Compared with Anterior Circulation Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24: 1614-20.
90. Pagola J1, Ribo M, Alvarez-Sabin J, Rubiera M, Santamarina E, Maisterra O, Delgado-Mederos R, Ortega G, Quintana M and Molina CA. Thrombolysis in anterior versus posterior circulation strokes: timing of recanalization, ischemic tolerance, and other differences. *J Neuroimaging.* 2011; 21: 108-12.

91. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, Engelter ST, Tanne D, Muir KW, Molina CA, Thijs V, Audebert H, Pfefferkorn T, Szabo K, Lindsberg PJ, de Freitas G, Kappelle LJ and Algra A; BASICS study group. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 724-30.
92. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, Giroud M, Rudd A, Burger I, Ghetti A and Inzitari D; European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci.* 2006; 244: 143-50.

6. TABELLEN– UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1 Abbildungen

Abbildung 1.:	Zerebrale Zirkulation (eigenhändige Zeichnung und Beschriftung)	11
Abbildung 2:	Zusammensetzung des rekrutierten Patientenkollektivs.....	21

6.2 Tabellen

Tabelle 1:	Univariate Analyse: Darstellung der Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	22
Tabelle 2:	Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeiten von Risikofaktoren im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	22
Tabelle 3:	Univariate Analyse: Darstellung der Medikation bei Aufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	23
Tabelle 4:	Univariate Analyse: Darstellung der klinischen Parameter bei Klinikaufnahme im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	24
Tabelle 5:	Univariate Analyse: Darstellung der Mortalitätsrate in sieben Tagen nach systemischer Thrombolyse im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	25
Tabelle 6:	Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeit von Patienten mit funktioneller Unabhängigkeit drei Monate nach systemischer	

	Thrombolyse im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	25
Tabelle 7:	Univariate Analyse: Darstellung der Häufigkeit von parenchymatösen und symptomatischen intrazerebralen Blutungen nach SITS-MOST und ECASS III im Vergleich der beiden Patientengruppen.....	26
Tabelle 8:	Univariate Analyse: Vergleich der Patientencharakteristika hinsichtlich des Endparameters „Tod in 7 Tagen“ (Die Information bezüglich des Endparameters war von 932 Patienten bekannt.)	27
Tabelle 9:	Univariate Analyse: Vergleich der Patienteneigenschaften hinsichtlich des Endparameters „Funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“ (Die Information war von 909 Patienten bekannt.)	29
Tabelle 10:	Univariate Analyse: Vergleich der Patienteneigenschaften hinsichtlich des Endparameters „Symptomatische intrazerebrale Blutung (ECASS III)“	31
Tabelle 12:	Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für die Mortalitätsrate 7 Tage nach systemischer Thrombolyse.....	35
Tabelle 13:	Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für eine „funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten“	36
Tabelle 14:	Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer parenchymatösen Blutung nach rt-PA-Therapie.....	37

Tab. 15: Multivariate Analyse: Statistisch signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer parenchymatösen Blutung nach rt-PA-Therapie.....38

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Till Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Sicherheit und Effektivität der systemischen Thrombolyse im Vergleich der vorderen und hinteren Strombahn“ 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.

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

Datum

Unterschrift

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

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christian Nolte für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas und für die ausgezeichnete und stets freundliche Betreuung.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Hebung Erdur, der mich während des gesamten Entstehungsprozesses wohlwollend unterstützt und immerzu ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Klinische Schlaganfallforschung der neurologischen Klinik am Campus Benjamin Franklin bedanken.

Meine Eltern, meine Schwester Anna und meine Freundin Nga haben mir bei der Ausarbeitung meiner Doktorarbeit stets mit großer Unterstützung beiseite gestanden, dafür möchte ich mich herzlich bedanken.