

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

DISSERTATION

Häufigkeit intrazerebraler Blutungen in der Kontrollbildgebung  
nach Schlaganfall und Thrombolyse und deren klinische  
Implikationen für die weitere Behandlung  
/ Frequency of intracerebral hemorrhage on follow up imaging  
after thrombolysis in stroke patients and their clinical  
implications for further treatment decisions

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Alexander Schurig

aus Leipzig

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Deutscher Abstrakt</b> .....	4
<b>English abstract</b> .....	6
<b>Manteltext</b> .....	8
<b>Darstellung des Forschungsstandes</b> .....	8
<b>Methodik</b> .....	10
<i>National Institute of Health Stroke Scale</i> .....	12
<i>Blutungsklassifikation nach ECASS I, II und III</i> .....	14
<i>Blutungsvolumetrie anhand der ABC/2-Methode</i> .....	15
<b>Ergebnisse</b> .....	16
<i>Beschreibung der Kohorte</i> .....	16
<i>Beschreibung der Schlaganfalllokalisation, Blutungstypen und Blutungsvolumina in der Kontrollbildgebung</i> .....	18
<i>Einfluss hämorrhagischer Transformationen auf Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung</i> .....	19
<b>Diskussion</b> .....	22
<b>Aufstellung der selbsterbrachten Leistungen</b> .....	24
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	25
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	28
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	29
<b>ISI-Web-Liste</b> .....	30
<b>Publikation „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course”</b> ...	33
<b>Lebenslauf</b> .....	40

<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>43</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>46</b>

## **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Auflistung aller Unterpunkte der NIHSS.....	<b>13</b>
<b>Abbildung 2:</b> Subtypen der hämorrhagischen Transformation.....	<b>15</b>
<b>Tabelle 1:</b> Beschreibung der Kohorte unserer Publikation.....	<b>18</b>
<b>Tabelle 4:</b> Beschreibung der Schlaganfalllokalisation und der Blutungsereignisse in der Kontrollbildgebund unserer Publikation.....	<b>19</b>
<b>Tabelle 2:</b> Beschreibung des Einflusses hämorrhagischer Transformationen auf Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung unserer Publikation.....	<b>21</b>

## **Deutscher Abstrakt**

### **Hintergrund**

Nach aktuellen Leitlinien wird eine zerebrale Bildgebung 24 Stunden nach Applikation von rt-PA, im Fall eines ischämischen Schlaganfalls, vor dem Beginn einer medikamentösen Sekundärprävention empfohlen. Der Nutzen dieser Kontrollbildgebung, mit Bezug auf Änderungen in der medikamentösen Therapie bei Patienten ohne klinische Verschlechterung, ist jedoch unklar.

Wir stellten die Hypothese auf, dass eine zerebrale Kontrollbildgebung zum Ausschluss einer Blutung bei Patienten, welche sich nach rt-PA-Gabe klinisch verbesserten nicht notwendig ist.

### **Methodik**

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse mit rt-PA behandelter Schlaganfallpatienten, welche im Zeitraum von Januar bis Dezember 2015 in der Klinik für Neurologie der Charité -Universitätsmedizin Berlin im Campus Benjamin Franklin behandelt wurden. Die medizinischen Unterlagen wurden auf hämorrhagische Transformation in der zerebralen Kontrollbildgebung einen Tag nach systemischer Thrombolyse und auf bildgebungsbedingte Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung untersucht. 24 Stunden nach Thrombolyse wurden die Patienten in 4 Gruppen, mit Bezug zur Änderung des klinischen Befundes gemessen mit dem NIHSS im Vergleich zur Erstuntersuchung, aufgeteilt: 1) erhöhter NIHSS-Wert; 2) unveränderter NIHSS-Wert; 3) verbesserter NIHSS-Wert im Vergleich zum NIHSS-Wert bei Aufnahme und; 4) NIHSS-Wert von 0.

### **Ergebnisse**

Von 188 Patienten (medianes Alter 73 Jahre, 100 Frauen, 88 Männer), welche rt-PA erhielten, hatten 32 (17%) eine hämorrhagische Transformation in der zerebralen Kontrollbildgebung. Hiervon hatten 11 (6%) eine parenchymatöse Blutung. Patienten in Gruppe 1) und 2) hatten häufiger eine arterielle Hypertonie ( $p=0,015$ ) und häufiger eine parenchymatöse Blutung (9% vs. 4%;  $p=0.206$ ) im Vergleich zu Patienten der Gruppe 3) und 4). Patienten der Gruppe 3) und 4) hatten in 94% der Fälle keine Änderung der klinisch-therapeutischen Behandlung bedingt durch die Kontrollbildgebung und kein

Patient der Gruppe 4) hatte eine hämorrhagische Transformation in der Kontrollbildgebung 24 Stunden nach Thrombolyse.

### **Schlussfolgerungen**

Die Häufigkeit hämorrhagischer Transformationen in der Routine Kontrollbildgebung und hieraus resultierender Änderungen der klinisch-therapeutischen Behandlung unterschieden sich in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs gemessen Anhand des NIHSS-Werts. Im Fall eines NIHSS-Werts von Null 24 Stunden nach Thrombolyse kann möglicher Weise auf eine Kontrollbildgebung, vor dem Beginn einer medikamentösen Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern, verzichtet werden.

Dieser Abstrakt entspricht inhaltlich dem Abstract unserer Publikation [1]

## **English abstract**

### **Background**

According to current guidelines, stroke patients treated with rt-PA should undergo brain imaging to exclude intracerebral bleeding 24 hours after thrombolysis, before the start of medical secondary prevention. However, the usefulness of routine follow-up imaging regarding changes in therapeutic management in patients without neurological deterioration is unclear.

We hypothesized that follow up brain imaging solely to exclude bleeding in patients who clinically improved after rt-PA application may not be necessary.

### **Methods**

Retrospective single-center analysis including stroke patients treated with rt-PA from January to December 2015 at the Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Medical records were reviewed for hemorrhagic transformation one day after systemic thrombolysis and brain imaging-based changes in therapeutic management. Patients were divided into four groups, comparing the change of the NIHSS score 24 hours after thrombolysis to hospital admission : 1) increased NIHSS score; 2) unchanged NIHSS score; 3) improved NIHSS score and; 4) NIHSS score =0 compared to baseline.

### **Results**

Out of 188 patients (mean age 73 years, 100 female) receiving rt-PA, 32 (17%) had imaging-proven hemorrhagic transformation including 11 (6%) patients with parenchymal hemorrhage. Patients in group 1) and 2) more often had hypertension ( $p=0.015$ ) and more often had parenchymal hemorrhage (9% vs. 4%;  $p=0.206$ ) compared to group 3) and 4) and imaging-based changes in therapeutic management were more frequent (19% vs. 6%;  $p=0.007$ ). Patients of group 3) and 4) had no changes in therapeutic management in 94% of the cases due to follow up brain imaging and Patients in group 4) had no hemorrhagic transformation in brain imaging 24 hours after thrombolysis.

### **Conclusions**

Frequency of hemorrhagic transformation in routine follow-up brain imaging and consecutive changes in therapeutic management were different depending on clinical course measured by NHISS score. In the case of a NIHSS score of zero 24 hours after thrombolysis, brain imaging may not be necessary before the start of antiplatelet therapy.

In terms of content, this abstract corresponds to the abstract of our publication [1]

## Manteltext

### Darstellung des Forschungsstandes

In amerikanischen und europäischen Leitlinien wird die Durchführung einer zerebralen Kontrollbildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) 24 bis 36 Stunden nach erfolgter Applikation eines rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators (rt-PA) bei Schlaganfall und vor dem Beginn einer medikamentösen Sekundärprävention mittels Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien empfohlen [2, 3].

Diese Empfehlung begründet sich aus den Studienprotokollen der beiden ersten Phase III Thrombolyse-Studien mit rt-PA zur akuten Schlaganfallversorgung [4, 5].

Im Rahmen beider Studien [4, 5] erfolgte 24 Stunden nach rt-PA Applikation die erste zerebrale Bildgebungskontrolle mittels CT. So wurde vor Gabe einer medikamentösen Sekundärprävention mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, eine intrazerebrale Blutung als typische Komplikation der Alteplase-Gabe ausgeschlossen.

In den weiteren Thrombolysestudien der europäischen Arbeitsgruppe „The European Cooperative Acute Stroke Study“ (ECASS) [6, 7], anhand welcher sich die aktuellen Empfehlungen der zuvor erwähnten Leitlinien [2, 3] orientieren, wurden diese Studienprotokolle unverändert übernommen. Hier wurde eine höhere Rate für alle hämorrhagischen intrazerebralen Ereignisse (27.0% vs. 17.6%;  $P = 0.001$ ) und für symptomatische hämorrhagische intrazerebralen Ereignisse (2.4% vs. 0.2%;  $P = 0.008$ ) bei rt-PA Gabe im Vergleich zu Placebo berichtet.

Der Nutzen einer zerebralen Kontrollbildgebung bei Schlaganfallpatienten mit Symptomverschlechterung ist allgemein akzeptiert. Jedoch ist die Konsequenz einer Kontrollbildgebung bei asymptomatischen Patienten Gegenstand von Diskussion [8, 9]. Einerseits möchten Ärzte die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls bestätigen und weitere Informationen über die Lage der Läsionen, das Schlaganfallmuster und die Läsionsgröße erhalten, bevor sie mit der medizinischen Sekundärprävention des Schlaganfalls beginnen. Andererseits birgt die zusätzliche Bildgebung mangels signifikanter klinischer Anzeichen das Risiko einer möglicherweise unnötigen Verzögerung der Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, führt zu einer Unterbrechung der Überwachung auf der Stroke Unit und setzt Patienten im Falle einer CT zusätzlicher, möglicherweise vermeidbarer Strahlung aus. Darüber hinaus ist im Rahmen der Schlaganfallversorgung bekannt, dass ein möglichst schneller Beginn mit

Thrombozytenaggregationshemmern Frühkomplikationen reduzieren kann [10]. Eine koreanische Arbeitsgruppe zeigte zudem in einer 2016 publizierten retrospektiven Arbeit, dass ein Beginn der medikamentösen Sekundärprävention mit ASS vor 24h nach Thrombolyse zu keiner erhöhten Blutungsrate führte [11]. Dies stellt ein weiteres Argument für einen Verzicht auf eine Kontrollbildgebung bei selektierten Patienten dar, da diese im klinischen Alltag durch Verschiebungen im klinischen Ablauf zu einer Zeitverzögerung noch über 24h hinaus, führen kann.

Dieser Argumentation folgend, stellten 3 aktuelle retrospektive monozentrische Studien die Hypothese auf, dass in selektierten Patientengruppen auf eine zerebrale Routinekontrollbildgebung 24 Stunden nach Thrombolyse verzichtet werden kann [12-14].

Dharamasaroja et al waren die ersten, welche, basierend auf einer retrospektiven monozentrischen Auswertung von 200 Patienten, den Nutzen einer Kontrollbildgebung 24 Stunden nach rt-PA-Gabe bei Patienten mit vollständiger klinischer Remission der Schlaganfallsymptome (N=19), erhoben mit der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), in Frage stellten. Hierbei berichteten sie jedoch nur die Häufigkeit hämorrhagischer Transformationen (HT) in der Kontrollbildgebung und gingen nicht auf mögliche Konsequenzen in der klinischen Behandlung der Patienten ein [12].

George et al berichtete anhand einer retrospektiven monozentrischen Auswertung von 200 Patienten, dass ein klarer Zusammenhang zwischen fehlender NIHSS-Verschlechterung, vor allem bei einem NIHSS-Wert unter 10 und einem reduzierten Nachweis von zerebralen Blutungsereignissen zu ziehen ist. So hatte kein Patient, der diese Kriterien erfüllte (N=15), eine intrazerebrale parenchymatöse Blutung. Jedoch ging auch diese Arbeitsgruppe in dieser Subgruppe nicht auf klinische Behandlungskonsequenzen bei Blutungsereignissen in der Kontrollbildgebung ein [14].

Eine dritte Arbeitsgruppe aus den USA berichtete, dass ein Routine CT 24 Stunden nach Thrombolyse, nur in einem von 136 Schlaganfallpatienten mit stabilem klinischem Zustand, zu einer Änderung in der klinischen Behandlung führte. Über eine Blutdrucksenkung als klinische Konsequenz hinaus, gingen Guhwe et al jedoch nicht auf weitere Änderungen wie z.B: der Verzögerung der Sekundärprävention, ein [13].

Anhand der bisher veröffentlichten Literatur stellten wir in unserer Publikation die Hypothese auf, dass eine Hämorrhagische Transformation (HT) in der zerebralen Kontrollbildgebung im Fall einer Verbesserung des klinischen Zustandes, gemessen anhand der NIHSS, innerhalb der ersten 24 Stunden von Schlaganfallpatienten nach

Thrombolyse zu keiner Konsequenz in der weiteren klinischen Behandlung führen würde. Zum aktuellen Zeitpunkt ist unsere Studie somit die einzige, welche verschiedene Aspekte im klinischen Management, wie ein verzögerter Beginn der medikamentösen Sekundärprävention, Blutdruckmanagement oder neurochirurgische Intervention im Fall einer HT nach Thrombolyse mit in Betracht zieht [1].

## **Methodik**

Für diese Untersuchung erstellten wir einen Datensatz aller mit rt-PA behandelten Schlaganfallpatienten im Jahr 2015 der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Standort Benjamin Franklin. Hierfür griffen wir auf ein lokales Schlaganfallregister zu und ergänzten fehlende Daten durch Einsicht der Krankenakten. Die Daten wurden nach vorliegendem positivem Ethikvotum durch die Ethikkommission der Charité in Übereinstimmung mit den ethischen und datenschutzrechtlichen Richtlinien an der Charité erhoben.

Es wurden 226 Patienten, welche nach erfolgter Thrombolyse innerhalb von 12 bis 36 Stunden eine zerebrale Kontrollbildgebung mittels MRT oder CT erhalten hatten, für die weitere Auswertung eingeschlossen. Vierunddreißig Patienten, welche darüber hinaus mit einer intraarteriellen Therapie, wie einer kathetergestützten Thrombektomie oder einer kathetergestützten intraarteriellen Thrombolyse, behandelt wurden, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Drei Patienten mit mangelhafter Datendokumentation und ein Patient, welcher vor der Durchführung der Kontrollbildgebung verstarb, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Dies führte zu einer analysierten Anzahl von 188 Patienten. Alle Patienten wurden, lokalen Bestimmungen und europäischen Leitlinien entsprechend [15], mit rt-PA, in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90 mg und mit einem Bolus von 10% der Gesamtdosis und anschließender intravenöser Gabe über einen Stunde, behandelt.

Im Rahmen der standardisierten Schlaganfallbehandlung des Standorts Benjamin Franklin der Charité als zertifizierte überregionale Stroke Unit, wurden die Vitalparameter aller erfassten Patienten eng mittels Monitorings überwacht und es erfolgte mindestens alle 6 Stunden eine Dokumentation selbiger. Darüber hinaus erfolgte die regelmäßige Erfassung des neurologischen Status mindestens alle 6 Stunden und innerhalb der ersten Stunde während Thrombolyse mindestens alle 10 Minuten, durch die zu diesem Zeitpunkt tätigen Stationsärzte mit Dokumentation in

Form des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [16]. (Eine vertiefte Beschreibung des NIHSS-Wertes als Messparameter im Rahmen der von uns publizierten Daten findet sich im Unterpunkt *National Institute of Health Stroke Scale*)

Wir erfassten die demografischen Daten (Geschlecht und Alter), die bisherige Krankengeschichte und kardiovaskuläre Risikofaktoren (bekannter arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, arterielles Vorhofflimmern, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte, periphere Arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), Vitalparameter und Laborwerte (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Blutzucker bei Aufnahme und bei Thrombolysebeginn, HbA1c-Wert, arterieller Blutdruck bei Aufnahme und bei Thrombolysebeginn), Typ der Kontrollbildgebung nach 12-36 Stunden (MRT oder CT) sowie die NIHSS bei Aufnahme im Krankenhaus sowie zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung durch Auslesung der lokalen Krankenakten.

Darüber hinaus erfassten wir dokumentierte Änderungen der klinisch-therapeutischen Behandlung anhand der zerebralen Routine-Kontrollbildgebung 12-36 Stunden nach Thrombolyse. Diese wurden wie folgt definiert: (1) dokumentierte Änderungen oder Verzögerung der medikamentösen Sekundärprävention mittels Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien über mehr als 48 Stunden nach Thrombolyse hinaus; (2) neurochirurgische Intervention im Fall einer intrazerebralen Blutung (Hemikranektomie oder Anlage einer externen Ventrikeldrainage); (3) jegliche dokumentierte Änderung des Blutdruckmanagements nach erfolgter Kontrollbildgebung 12 bis 36 Stunden nach Thrombolyse.

Alle kraniellen MRT bzw. CT Kontrollbildgebungen wurden von einem Radiologen oder Neuroradiologen im Rahmen der stationären Standardversorgung beurteilt.

Hämorrhagische Transformationen wurden nach dem Protokoll der ECASS I/II/III Studie [7] wie folgt eingeteilt: Hämorrhagische Infarzierung (HI) Grad I und II und parenchymatöse Blutung (PH) Grad I und II. Im Fall einer parenchymatösen Blutung erfolgte die Bestimmung des Blutungsvolumens anhand der ABC/2 Methode [17]. (Eine vertiefte Beschreibung der Blutungsklassifikation und Volumetrie als Messparameter im Rahmen der von uns publizierten Daten findet sich in den Unterpunkten *Blutungsklassifikation nach ECASS I/II/III* und *Blutungsvolumetrie anhand der ABC/2-Methode*)

Im Rahmen der weiteren Auswertung wurden, entsprechend unserer Hypothese, alle Patienten anhand der Veränderung des NIHSS-Wertes zwischen dem Zeitpunkt der

Aufnahme im Krankenhaus und dem Zeitpunkt der Kontrollbildgebung 12-36 Stunden nach Thrombolyse wie folgt aufgeteilt: 1) Zunahme/Verschlechterung des NIHSS-Wertes im Vergleich zur Aufnahme; 2) Unveränderter NIHSS-Wert; 3) Verbesserter NIHSS-Wert; und 4) NIHSS-Wert von 0 zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung.

Die statistische Analyse der dichotomisierten kategorischen Daten erfolgte unter Verwendung des Pearson  $\chi^2$  oder exakten Fisher Tests, je nach Datenart.

Quantitative Daten wurden im Fall einer fehlenden Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U Test und im Fall einer Normalverteilung mit dem t-Test analysiert.

Wir bestimmten den positiv prädiktiven Wert (PPV) und dessen Konfidenzintervall von 95% für Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung.

Für Quantitative Daten oder kategorische Daten mit mehr als 2 Gruppen erfolgte die Statistische Auswertung unter der Zuhilfenahme des Kruskal-Wallis Test und Pearson  $\chi^2$  Test, je nach Datenart.

Alle statistischen Testverfahren erfolgten unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0.05. Alle zuvor erwähnten Test wurden unter der Verwendung des Programms SPSS Version 23 [18] durchgeführt. Die Bestimmung des 95% Konfidenzintervalls des positiv prädiktiven Werts, der Sensitivität und der Spezifität erfolgte unter Verwendung des Programms STATA Version 14 [19].

### *National Institute of Health Stroke Scale*

Die National Institute of Health Scale (NIHSS) ist eine in der klinischen Wissenschaft und Versorgung von Schlaganfallpatienten angewendete Skala um die durch einen Schlaganfall verursachte Beeinträchtigung objektiv zu quantifizieren [16].

Die NIHSS besteht aus 11 Unterpunkten. Jeder dieser Unterpunkte wird mit einem Wert zwischen 0 bis 4 für eine bestimmte Fähigkeit bewertet. Wobei ein Wert von 0 typischer Weise für keine Beeinträchtigung und ein höherer Wert für eine zunehmende Beeinträchtigung der jeweiligen Fähigkeit steht. Die Individuellen Punkte jedes Unterpunktes werden aufsummiert um den NIHSS-Gesamtwert zu bestimmen. Der maximal mögliche Punktwert ist 42, der minimale Wert ist 0. Eine Auflistung aller Unterpunkte der NIHSS findet sich in **Abbildung 1, Quelle [20]**.

Table 1.—NIH Stroke Scale*	
Test	Scale
Level of consciousness	0 (alert, keenly responsive); 1 (drowsy, but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond); 2 (requires repeated stimulation to attend, or lethargic or obtunded requiring strong or painful stimulation to make movements [not stereotyped]); 3 (responds only with reflex motor or autonomic effects, or totally unresponsive, flaccid, reflexless)
Level of consciousness questions (the patient is asked the month and his or her age; only the initial answer is graded)	0 (answers both correctly); 1 (answers one correctly); 2 (answers both incorrectly or unable to speak)
Level of consciousness commands (the patient is instructed to open or close his or her hand or eyes; only initial responses are graded; credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed)	0 (obeys both correctly); 1 (obeys one correctly); 2 (incorrect)
Extraocular movements	0 (normal); 1 (partial gaze palsy; score is given when gaze is abnormal in one or both eyes, but where forced deviation or total gaze paresis is not present); 2 (forced deviation or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver)
Visual fields (test for hemianopia using moving fingers on confrontation with both of patient's eyes open; double simultaneous stimulation is also performed; use visual threat where level of consciousness or comprehension limit testing, but score 1 only if clear-cut asymmetry is found; complete hemianopia [score of 2] is recorded for dense loss extending to within 5 to 10 degrees of fixation)	0 (no visual loss); 1 (partial hemianopia); 2 (complete hemianopia)
Facial palsy	0 (normal); 1 (minor); 2 (partial); 3 (complete)
Motor arm (patient is examined with arms outstretched at 90 degrees if sitting, or at 45 degrees if supine; request full effort for 10 s; if consciousness or comprehension are abnormal, cue the patient by actively lifting his or her arms into position as request for effort is orally given; only the weaker limb is graded)	0 (limb holds for 90 degrees for full 10 s); 1 (limb holds 90-degree position but drifts before full 10s); 2 (limb cannot hold 90-degree position for full 10 s, but there is some effort against gravity); 3 (limb falls, no effort against gravity)
Motor leg (while supine, patient is asked to maintain weaker leg at 30 degrees for 5 s; if consciousness or comprehension are abnormal, cue the patient by actively lifting the leg into position as the request for effort is orally given)	0 (leg holds 30-degree position for 5-s period); 1 (leg falls to intermediate position by the end of the 5-s period); 2 (leg falls to bed by 5 s, but there is some effort against gravity); 3 (leg falls to bed immediately with no effort against gravity)
Limb ataxia (finger-to-nose and heel-to-shin tests are performed; ataxia is scored only if clearly out of proportion to weakness; limb ataxia would be "absent" in the hemiplegic, not untestable)	0 (absent); 1 (ataxia is present in one limb); 2 (ataxia is present in two limbs)
Sensory (test with pin; when consciousness or comprehension are abnormal, score sensory normal unless deficit is clearly recognized [eg, by clear-cut grimace asymmetry, withdrawal asymmetry]; only hemisensory losses are counted as abnormal)	0 (normal, no sensation loss); 1 (mild to moderate; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick but patient is aware of being touched); 2 (severe-to-total sensation loss; the patient is not aware of being touched)
Neglect	0 (no neglect); 1 (visual, tactile, or auditory hemi-inattention); 2 (profound hemi-inattention to more than one modality)
Dysarthria	0 (normal); 1 (mild to moderate; patient slurs at least some words, and, at worst, can be understood with some difficulty); 2 (patient's speech is so slurred as to be unintelligible [in absence of, or out of proportion to, any dysphasia]); 3 (mute or global aphasia)
Language (the patient is asked to name the items on the naming sheet and is then asked to read from the reading sheet [see "Subjects and Methods" section]; comprehension is judged from responses to all of the commands in the preceding general neurologic examination)	0 (normal); 1 (mild to moderate, as follows: naming errors, word-finding errors, paraphasias, and/or impairment of comprehension or expression disability); 2 (severe: fully developed Broca's or Wernicke's aphasia [or variant]); 3 (mute or global aphasia)

\* From Biller et al.<sup>2</sup> as adapted from Adams et al.<sup>20</sup> Each item may also be coded as "Untestable." In addition, "Impression From Previous Examination" and "Impression From Baseline" are coded as "same," "better," or "worse." These assessments were not addressed in the present study. NIH indicates National Institutes of Health, Bethesda, Md.

### Abbildung 1: Auflistung aller Unterpunkte der NIHSS; Quelle [20]

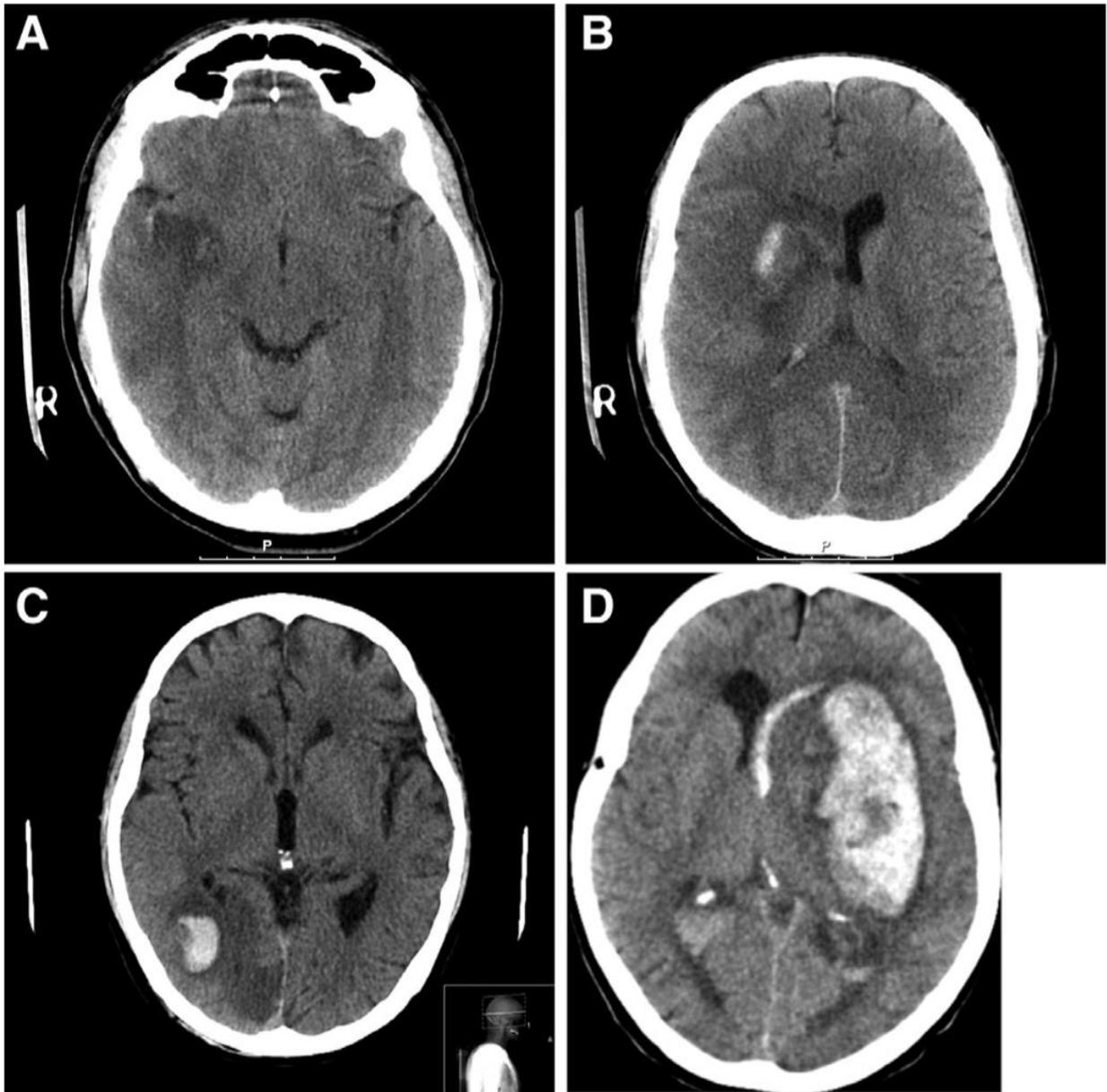
Die NIHSS wurde als standardisierte und wiederholbare Skala zur Untersuchung von Schlaganfallpatienten im Rahmen der Durchführung großer Schlaganfallstudien konzipiert [16]. Unter klinischen Wissenschaftlern findet die NIHSS auf Grund ihrer hohen Bewertungskonsistenz, welche wiederholt in unabhängigen Prüfer- und Wiederholungs-Testverfahren belegt wurde, breite Akzeptanz [20]. In der klinischen Forschung wird die NIHSS in der Regel so schnell wie möglich nach Auftreten von Schlaganfallsymptomen als Basiswert ermittelt [4, 5, 7]. Die NIHSS wird anschließend in regelmäßigen Abständen oder nach signifikanten Veränderungen des Patientenzustands wiederholt. Dieser Score-Verlauf kann dann verwendet werden, um die Wirksamkeit von Behandlungsmethoden zu überwachen und helfen Veränderungen

des klinischen Zustands des Patienten im weiteren Behandlungsverlauf besser zu beurteilen [21, 22].

Die National Institutes of Health Stroke Scale wurde wiederholt als Instrument zur Bewertung des Schweregrads von Schlaganfällen validiert und ist ein hervorragender Prädiktor für den Krankheitsverlauf [23-25]. Der Schweregrad eines Schlaganfalls korreliert stark mit dem vom Schlaganfall betroffenen Gehirnvolumen [26] und es hat sich gezeigt, dass anhand der NIHSS eine gute Vorhersage des Schlaganfallvolumens möglich ist. So sagt ein niedrigerer NIHSS-Wert ein geringeres Schlaganfallvolumen voraus [27]. Ein NIHSS-Wert, welcher bei Symptombeginn über 16 liegt ist ein deutlicher Prädiktor für eine erhöhte Mortalitätsrate und ein Wert unter 6 sagt eine gute Erholungswahrscheinlichkeit voraus. Im Durchschnitt reduziert eine Punkterhöhung von einem Punkt in der NIHSS die Wahrscheinlichkeit für einen benignen Krankheitsverlauf um 17% [28], mit jedoch reduzierter Korrelation im Fall eines isoliert kortikalen Schlaganfalls [27].

#### *Blutungsklassifikation nach ECASS I, II und III*

Im Rahmen der European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I, II und III [5-7], welche die aktuelle Schlaganfalltherapie mit rt-PA maßgebend beeinflusst haben, wurden intrazerebrale Blutungsereignisse als hämorrhagische Transformation HT definiert und wie folgt eingeteilt: Hämorrhagische Infarzierung Typ 1 (HI1) wurde als kleine vereinzelt nachweisbare Petechien am Infarkttrand definiert. Hämorrhagische Infarzierung Typ 2 (HI2) wurde als Nachweis von konfluierenden Petechien im infarzierten Bereich, jedoch ohne raumfordernden Effekt klassifiziert. Eine parenchymatöse Blutung Typ 1 (PH1) wurde als eine oder mehrere solide, abgegrenzte Blutungen in weniger als 30% des Infarktareals, mit allenfalls leicht raumforderndem Effekt definiert. Und die parenchymatöse Blutung Typ 2 (PH2) wurde als eine oder mehrere solide, abgegrenzte Blutungen in über 30% des Infarktareals mit wesentlichem raumforderndem Effekt klassifiziert. (siehe bildliche Darstellung in **Abbildung 2**; Quelle [29])



**Abbildung 2;** **A:** CT mit HI1 im rechten Temporallappen und den Basalganglien; **B:** CT mit HI2 im rechten Striatum; **C:** CT mit PH1 im rechten posterioren Zerebralarterien Territorium; **D:** CT mit PH2 der linken Basalganglien, Capsula Interna und Externa mit zusätzlichem Blut in beiden Seitenventrikeln und raumforderndem Effekt resultierend in einer Mittellinienverlagerung nach rechts; **Quelle [29]**

### *Blutungsvolumetrie anhand der ABC/2-Methode*

Im Rahmen der ABC/2 Methode wird die CT Schicht mit der größten Blutungsfläche visuell durch den Untersucher identifiziert. Danach wird der größte Durchmesser des Hämatoms bestimmt (Parameter A). Im Anschluss wird der größte, um 90° versetzt zu A bestehende, Durchmesser auf derselben Schicht bestimmt (B). Der Parameter C wird durch die Summe der Schichten, auf denen die intrazerebrale Blutung nachweisbar ist,

multipliziert mit der Schichtdicke in Zentimetern, bestimmt. Hierbei wird jede Schicht mit Blutungsnachweis per Augenmaß mit der Schicht mit der größten Blutungsfläche verglichen. Entspricht die Fläche der jeweiligen Schicht ca. 25% bis 75% der größten Fläche, wird sie als halbe Schicht, sprich 0,5 gewertet. Wird die Fläche größer als 75% der größten Fläche geschätzt, wird sie als ganze Schicht gewertet und wird sie kleiner als 25% der größten Fläche geschätzt, wird sie nicht als Schicht mit Blutungsnachweis gewertet. Diese CT bzw. MRT Blutungsschichtwerte werden dann aufsummiert und anschließend mit der Schichtdicke, mit A und mit B multipliziert und durch 2 dividiert. Hierbei ist zu beachten, dass die Schichtdicke, als auch die Diameter A und B in Zentimeter zu bestimmen sind, um abschließend auf das geschätzte Ergebnis des Blutungsvolumens in Kubikzentimeter zu kommen.[17]

In der Publikation von Kothari et al zur Validierung dieser Volumenbestimmungsmethode wurden bei 118 Patienten mit intrazerebralen Blutungen alle kraniellen CTs nach dieser Methode von mehreren Prüfern ausgewertet und mit einer etablierten planimetrischen computerisierten Methode verglichen. Hier zeigte sich eine ausgezeichnete Interrater- und Intrarater-Zuverlässigkeit mit einer Intraclass-Korrelation von jeweils 0,99 [17]. Die Messungen mit dieser Näherungsmethode dauerten im Durchschnitt nur 38 Sekunden. Zusammenfassend ist diese Messmethode somit als zuverlässige und schnelle Bestimmungsmethode für intrazerebrale Blutungsvolumina zu sehen.

## **Ergebnisse**

### *Beschreibung der Kohorte*

im Rahmen unserer Studie wurden 188 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Hiervon zeigten 18 (10%) eine Verschlechterung des NIHSS-Wertes zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung 12 bis 36 Stunden nach Lyse (Gruppe 1), 60 Patienten (32%) zeigten einen, im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt, unveränderten NIHSS-Wert (Gruppe 2), 82 Patienten (44%) zeigten eine Verbesserung des NIHSS-Werts (Gruppe 3) und 28 Patienten (15%) hatten zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung einen NIHSS-Wert von 0 (Gruppe 4). In 9 (5%) Fällen wurde im weiteren klinischen Verlauf unter Einbezug der Kontrollbildgebung die Diagnose eines Schlaganfall-Mimikry gestellt. In der Beschreibung der Kohorte zeigten sich Unterschiede im Vergleich der 4 Gruppen in folgenden Punkten: Die Prävalenz des kardiovaskulären Risikofaktors arterielle

Hypertonie war in Gruppe 4, im Vergleich zu Gruppe 1-3, am niedrigsten ( $p=0,012$ ) und der Median des NIHSS-Wertes bei Aufnahme war in Gruppe 4, im Vergleich zu Gruppe 1-3, am niedrigsten ( $p<0,001$ ). Darüber hinaus waren die Patienten in Gruppe 4 im Durchschnitt jünger als die Patienten der anderen Gruppen (Mittleres Alter Gruppe 1 = 64J. im Vergleich zu mittleres Alter Gruppe 1-3 = 74 J.,  $p=0,066$ ), hatten seltener arterielles Vorhofflimmern (4% im Vergleich zu 19% und mehr,  $p=0,155$ ) und hatten seltener einen Diabetes Mellitus (11% im Vergleich zu 26% oder mehr  $p=0,195$ ) als kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Im Vergleich von Patienten mit klinischer Verbesserung (Gruppe 3 und 4) mit Patienten ohne klinische Verbesserung in der NIHSS zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung (Gruppe 1 und 2), zeigten sich keine statistisch signifikanten demographischen Unterschiede und keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren. Patienten in Gruppe 3 und 4 hatten häufiger ein MRT als Kontrollbildgebung (72% im Vergleich zu 56% in Gruppe 1 und 2,  $p=0,031$ ) und hatten niedrigere systolische Blutdruckwerte gemessen zum Beginn des Thrombolysezeitpunkts (Median 147 mmHg im Vergleich zu 159 mmHg in Gruppe 1 und 2,  $p=0,015$ ). Eine detaillierte Auflistung findet sich in **Tabelle 1** unserer Publikation, welche in diesen Manteltext eingefügt wurde [1].

**TABLE 1** | Baseline characteristics of the study cohort and all subgroups.

	Study cohort (n = 188)	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value KW-Test <sup>a</sup> /χ <sup>2</sup> - Pearson <sup>b</sup>
<b>LABORATORY DIAGNOSTICS (BLOOD) AND CLINICAL PARAMETERS</b>						
Age, mean [SD]	73.3 [13.8]	78.3 [13.5]	73.6 [12.7]	74.2 [13.6]	66.9 [15.4]	0.066 <sup>a</sup>
Male sex, % (n)	46.8 (88)	27.8 (5)	50.0 (30)	48.8 (40)	46.4 (13)	0.393 <sup>b</sup>
MRI after 24h, % (n)	65.4 (123)	33.3 (6)	63.3 (38)	67.1 (55)	85.7 (24)	0.004 <sup>b</sup>
NIHSS on admission, median points [IQR]	6[3-13]	9[5-17]	4[2-12]	8[5-16]	3[2-5]	<0.001 <sup>a</sup>
eGFR in ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , median [IQR]	68 [50.5–84.5]	58 [54.5–78.5]	72 [47.75–86.75]	62 [50–84]	77 [54–84]	0.572 <sup>a</sup>
HbA1c in %, median [IQR]	5.8 [5.4–6.3]	5.9 [5.4–6.1]	5.8 [5.4–6.2]	5.8 [5.4–6.7]	5.6 [5.1–6.0]	0.311 <sup>a</sup>
SBP at admission in mmHg, median [IQR]	150 [130–170]	148 [129–172]	160 [130–176]	150 [130–170]	150 [130–178]	0.944 <sup>a</sup>
First SBP after thrombolysis in mmHg, median [IQR]	150 [134–166]	165 [145–187]	156 [136–172]	145 [131–162]	149 [130–170]	0.035 <sup>a</sup>
BS at admission in mmol/l, median [IQR]	6.8 [5.9–8.7]	6.6 [6.2–9.8]	7.0 [6.4–8.8]	6.7 [5.8–8.4]	6.6 [5.8–8.0]	0.580 <sup>a</sup>
First BS after thrombolysis in mg/dl, median [IQR]	6.7 [5.6–8.1]	6.6[5.6–7.7]	7.2 [5.8–8.4]	6.7 [5.6–8.3]	6.4 [5.5–7.8]	0.634 <sup>a</sup>
<b>CARDIOVASCULAR RISK FACTORS</b>						
DM, % (n)	25 (46)	38.9 (7)	26.3 (15)	25.6 (21)	11.1 (3)	0.195 <sup>b</sup>
AHT, % (n)	78.3 (144)	88.2 (15)	75.4 (43)	85.4 (70)	57.1 (16)	0.012 <sup>b</sup>
HLP, % (n)	53.2 (99)	47.1 (8)	55.9 (33)	51.2 (42)	57.1 (16)	0.864 <sup>b</sup>
Previous IS or TIA, % (n)	24.4 (44)	31.3 (5)	31.6 (18)	16 (13)	30.8 (8)	0.131 <sup>b</sup>
CAD % (n)	13.7 (25)	12.5 (2)	15.5 (9)	11.1 (9)	18.5 (5)	0.761 <sup>b</sup>
AFib % (n)	19.1 (35)	23.5 (4)	19.3 (11)	23.2 (19)	3.7 (1)	0.155 <sup>b</sup>
PAOD, % (n)	5 (9)	0 (0)	5.3 (3)	6.2 (5)	3.7 (1)	0.756 <sup>b</sup>
CHF, % (n)	9.4 (17)	12.5 (2)	10.5 (6)	10 (8)	3.7 (1)	0.724 <sup>b</sup>
Nicotin abuse, % (n)	17.4 (32)	22.2 (4)	21.1 (12)	14.6 (12)	14.8 (4)	0.710 <sup>b</sup>

Results are presented as p-values using Pearson Chi squared <sup>(a)</sup> or Kruskal-Wallis test <sup>(b)</sup> when appropriate. \*24 h after systemic rt-PA application; AFib indicates atrial fibrillation; BS, blood sugar; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HLP, hyper lipoproteinemia; AHT, arterial hypertension; IS, ischemic stroke; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; TIA, transient ischemic attack; SBP, systolic blood pressure.

**Tabelle 1:** Beschreibung der Kohorte unserer Publikation „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course“ [1]

### *Beschreibung der Schlaganfalllokalisation, Blutungstypen und Blutungsvolumina in der Kontrollbildgebung*

Im Vergleich aller 4 Gruppen, zeigte sich der Nachweis eines Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior bzw. media am niedrigsten in Gruppe 4 in der Kontrollbildgebung 12 bis 36 Stunden nach Thrombolyse (28,6% im Vergleich zu 60% oder mehr, p=0,001). Darüber hinaus war konsekutiv die Rate ohne Nachweis einer zerebralen Ischämie in der Kontrollbildgebung in Gruppe 4 am höchsten (57,1% im Vergleich zu 16,7% oder weniger, p<0,001). Für die Häufigkeit von Schlaganfällen im posterioren Strombahngebiet zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Rate einer HI Typ 2 war im Vergleich aller Gruppen in Gruppe 2 am höchsten (13,3% im Vergleich zu 1,2% oder weniger, p=0,003) und die Rate einer PH Typ 2 war bei Patienten mit klinischer Verschlechterung in der NIHSS (Gruppe 1) am höchsten (22,2% im Vergleich zu 3,3% oder weniger, p=0.001).

Im Vergleich von Patienten mit klinischer Besserung (Gruppe 3 und 4) zu Patienten ohne klinische Besserung in der NIHSS (Gruppe 1 und 2) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Schlaganfalllokalisation und es zeigte sich für Patienten ohne klinische Besserung eine höhere Rate von HI Typ 2 (10% im Vergleich zu 1%,  $p=0,004$ ) und PH Typ 2 (8% im Vergleich zu 2%,  $p=0,049$ ), sowie ein statistischer Trend hin zu höheren Blutungsvolumina im Fall einer PH (29.5 ml im Vergleich zu 1,5 ml,  $p=0,059$ ) für Patienten ohne klinische Besserung. Eine detaillierte Auflistung findet sich in **Tabelle 4** unserer Publikation, welche in diesen Manteltext eingefügt wurde [1].

**TABLE 4** | Imaging findings and stroke location due to routine follow-up brain imaging after 12–36 h.

Imaging findings	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value $\chi^2$ Pearson <sup>a</sup> KW-Test <sup>b</sup> MWU-Test <sup>c</sup>
IS in ACA or MCA territory	14 (77.8%)	36 (60.0%)	55 (67.1%)	8 (28.6%)	0.001 <sup>a</sup>
IS in vertebrobasilar territory	3 (16.7%)	18 (30.0%)	28 (34.1%)	6 (21.4%)	0.366 <sup>a</sup>
No IS in FU-BI	1 (5.6%)	10 (16.7%)	8 (9.8%)	16 (57.1%)	<0.001 <sup>a</sup>
HI 1	1 (5.6%)	5 (8.3%)	6 (7.3%)	0 (0%)	0.488 <sup>a</sup>
HI 2	0 (0%)	8 (13.3%)	1 (1.2%)	0 (0%)	0.003 <sup>a</sup>
PH 1	1 (5.6%)	0 (0%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.309 <sup>a</sup>
PH 2	4 (22.2%)	2 (3.3%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.001 <sup>a</sup>
Volume of PH in ml, median [IQR]	87.9 [15.1–112.1]	14.2 [5.6–n.a.]	1.5 [0.7–9.6]	n.a.	0.129 <sup>b</sup>

Imaging findings	NIHSS deterioration or no change* (n = 78)	NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 110)	
IS in ACA or MCA territory	50 (64.1%)	63 (57.3%)	0.346 <sup>a</sup>
IS in vertebrobasilar territory	21 (26.9%)	34 (30.9%)	0.554 <sup>a</sup>
No IS in FU-BI	11 (14.1%)	24 (21.8%)	0.181 <sup>a</sup>
HI 1	6 (7.7%)	6 (5.5%)	0.536 <sup>a</sup>
HI 2	8 (10.3%)	1 (0.9%)	0.003 <sup>a</sup>
PH 1	1 (1.3%)	2 (1.8%)	0.773 <sup>a</sup>
PH 2	6 (7.7%)	2 (1.8%)	0.049 <sup>a</sup>
Volume of PH in ml, median [IQR]	29.5 [5.6–95.4]	1.5 [0.6–13.4]	0.059 <sup>c</sup>

Results are presented as p-values using  $\chi^2$  Pearson<sup>(a)</sup>, Kruskal-Wallis<sup>(b)</sup> or Mann-Whitney U test<sup>(c)</sup> when appropriate. \*24 h after systemic rt-PA application; ACA, anterior cerebral artery; FU-BI, routine follow-up brain imaging after 12–36 h; HI, Hemorrhagic infarction; IS, ischemic stroke; MCA, medial cerebral artery; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PH, Parenchymal hematoma.

**Tabelle 4** Beschreibung der Schlaganfalllokalisation und der Blutungsereignisse in der Kontrollbildgebung unserer Publikation „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course“ [1]

### *Einfluss hämorrhagischer Transformationen auf Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung*

Patienten ohne Verschlechterung des NIHSS-Werts zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung 12 bis 36 Stunden nach Thrombolyse (Gruppe 2-4) hatten signifikant seltener Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung im Vergleich zu

Patienten mit Verschlechterung des NIHSS-Werts (Gruppe 1) (10% im Vergleich zu 28%;  $p=0,026$ ). Der positiv prädiktive Wert (PPV) für keine Änderung der klinisch-therapeutischen Behandlung in diesem Fall war 90% (95%CI: 84,5% - 94,1%) mit einer Sensitivität von 92% (95%CI: 87,0% - 95,8%) und einer Spezifität von 23% (95%CI: 7,8% - 45,4%).

Für Patienten mit Besserung im NIHSS-Wert zum Zeitpunkt der Kontrollbildgebung (Gruppe 3 und 4) zeigte sich eine noch geringere Häufigkeit klinisch-therapeutischer Änderungen der Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne Besserung im NIHSS-Wert (6% vs. 19%;  $p=0,007$ ). Der PPV für keine Änderung der klinisch-therapeutischen Behandlung in diesem Fall war 94% (95%CI: 87,3% - 97,4%) mit einer Sensitivität von 62% (95%CI: 54,2% - 69,5%) und einer Spezifität von 68% (95%CI: 45,1% - 86,1%).

Patienten mit einem NIHSS-Wert von 0 zum Zeitpunkt der Kontrollzeitpunkt (Gruppe 4) zeigten keine hämorrhagische Transformation in der kraniellen Bildgebung und zeigten in Konsequenz signifikant seltener Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung im Vergleich zu Patienten der Gruppen 1 bis 3 (0% im Vergleich zu 14%;  $p=0,037$ ). Der PPV für keine Änderung der klinisch-therapeutischen Behandlung in diesem Fall war 100% (95%CI: 87,7% - 100%) mit einer Sensitivität von 17% (95%CI: 11,5% - 23,4%) und einer Spezifität von 100% (95%CI: 84,6% - 100%).

In einer Untergruppenanalyse unter Ausschluss der 9 Patienten mit der Diagnose eines Schlaganfall Mimikry im weiteren klinischen Verlauf, zeigte sich ein PPV für keine Änderung in der klinisch-therapeutischen Behandlung im Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 2 bis 4 von 89% (28% im Vergleich zu 11%,  $p=0,035$ ), im Vergleich von Gruppe 1 bis 2 zu Gruppe 3 bis 4 von 93% (20% im Vergleich zu 7%;  $p=0,008$  und im Vergleich von Gruppe 1 bis 3 zu Gruppe 4 von 100% (14% im Vergleich zu 0%;  $p=0,061$ ). Eine detaillierte Auflistung findet sich in **Tabelle 2** unserer Publikation, welche in diesen Manteltext eingefügt wurde [1].

**TABLE 2 |** Imaging findings and changes in therapeutic management.

	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value $\chi^2$ Pearson
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT	12 (66.6%)	42 (70%)	69 (84.1%)	28 (100%)	0.006
HI	1 (5.5%)	13 (21.7%)	7 (8.5%)	0 (0%)	0.010
PH	5 (27.8%)	2 (3.3%)	4 (4.9%)	0 (0%)	<0.001
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in CI	5 (27.8%)	4 (6.7%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.000
Any change in BP management due to HT in CI	4 (22.2%)	8 (13.3%)	6 (7.3%)	0 (0%)	0.051
Changes in therapeutic management due to HT in CI	5 (27.8%)	10 (16.7%)	7 (8.5%)	0 (0%)	0.015
		<b>NIHSS deterioration or no change* (n = 78)</b>	<b>NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 110)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		54 (69.2%)	97 (88.2%)		0.002
HI		14 (17.9%)	7 (6.4%)		0.013
PH		7 (9.0%)	4 (3.6%)		0.0124
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		9 (11.5%)	2 (1.8%)		0.005
Any change in BP management due to HT in FU-BI		12 (15.4%)	6 (5.4%)		0.023
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		15 (19.2%)	7 (6.4%)		0.007
		<b>NIHSS deterioration* (n = 18)</b>	<b>No Change in NIHSS, NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 170)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		12 (66.6%)	144 (84.7%)		0.053
HI		1 (5.5%)	20 (11.8%)		0.426
PH		5 (27.8%)	6 (3.5%)		<0.001
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		5 (27.8%)	6 (3.6%)		<0.001
Any change in BP management due to HT in FU-BI		4 (22.2%)	14 (8.2%)		0.055
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		5 (27.8%)	17 (10%)		0.026
		<b>NIHSS deterioration, no change in NIHSS or NIHSS improvement* (n = 160)</b>	<b>NIHSS = 0* (n = 28)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		128 (80%)	28 (100%)		0.009
HI		21 (13.1%)	0 (0%)		0.042
PH		11 (6.9%)	0 (0%)		0.153
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		11 (6.9%)	0 (0%)		0.153
Any change in BP management due to HT in FU-BI		18 (11.3%)	0 (0%)		0.062
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		22 (13.8%)	0 (0%)		0.037

The results of dichotomized data regarding follow-up brain imaging findings for hemorrhagic transformation and management changes are given in this table. Results are presented as p-values using Pearson Chi squared or Fisher exact test when appropriate. There was no patient with cranial surgery due to hemorrhagic transformation in follow-up brain imaging. \*24 h after systemic rt-PA application; BP indicates blood pressure; Delayed Med, delayed medication for more than 48 h after intravenous thrombolysis (anti-platelet therapy or anticoagulation); FU-BI, routine follow-up brain imaging after 12-36 h; HI, Hemorrhagic infarction; HT, hemorrhagic transformation; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PH, Parenchymal hematoma.

**Tabelle 2** Beschreibung des Einflusses hämorrhagischer Transformationen auf Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung unserer Publikation „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course” [1]

## Diskussion

Voraussetzung für die Diagnose und die Behandlung eines Schlaganfalls ist eine zerebrale Bildgebung. Wie im Abschnitt **Darstellung des Forschungsstandes** erörtert, empfehlen die amerikanischen und europäischen Leitlinien die Durchführung einer Kontrollbildgebung nach 24 Stunden im Fall einer rt-PA Gabe zum Ausschluss einer HT vor Beginn einer Sekundärprävention mittels eines Thrombozytenaggregationshemmers oder Antikoagulantien im Fall von Vorhofflimmern.

Prinzipiell gibt es im Rahmen des akuten Schlaganfalls viele Gründe eine zerebrale Bildgebung durchzuführen und diese sollen mit unserer Arbeit auch nicht in Frage gestellt werden. So gibt es unter anderem neben der Frage nach einer hämorrhagischen Komplikation auch Fragen nach der raumfordernden Wirkung im Fall eines großen Infarkts und damit einhergehend der Frage nach einer möglicherweise notwendigen Kraniektomie oder medikamentösen osmotischen Therapie. Andere Gründe sind die Abschätzung der weiteren Prognose, Planung der Rehabilitation oder Bestätigung der Verdachtsdiagnose Schlaganfall im Fall einer initial nicht wegweisenden Bildgebung.

Im Fall einer klinischen Verschlechterung nach Thrombolyse mit rt-PA bei Schlaganfall wird in der klinischen Praxis eine zerebrale Bildgebung insbesondere zum Ausschluss einer Blutung durchgeführt [2, 3]. Es stellt sich jedoch, im Fall klinischer Besserung, die Frage nach der Notwendigkeit und Konsequenz einer Kontrollbildgebung nach 24 Stunden ausschließlich zum Ausschluss einer Blutung vor Gabe einer medikamentösen Sekundärprävention.

Wie im Abschnitt **Darstellung des Forschungsstandes erörtert**, haben sich mit dieser Frage bisher 3 retrospektive Studien beschäftigt [12-14], jedoch gingen diese entweder gar nicht oder nur inkomplett auf klinisch-therapeutische Konsequenzen in der weiteren klinischen Behandlung ein. Zum aktuellen Zeitpunkt ist unsere Studie somit, die einzige, welche diverse Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung, wie die Verzögerung der medikamentösen Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien, die Änderung des Blutdruckmanagements oder die Durchführung neurochirurgischer Interventionen mit in Betracht zieht.

In unserer Studie zeigten sich häufiger Änderungen in der klinisch-therapeutischen Behandlung von Patienten ohne klinische Verschlechterung, gemessen anhand der

NIHSS (10%)[1] im Vergleich zur Publikation von Guhwe et al (einer von 136 Patienten)[13].

In unserer Kohorte lag die Rate an hämorrhagischen Transformationen im Fall einer klinischen Besserung, gemessen anhand des NIHSS-Werts, bei 10%, ohne das Vorkommen von Blutungskomplikationen wie einer Subarachnoidalblutung oder einer intraventrikulären Blutung. Diese Information führte in 6% aller Patienten dieser Gruppe zu einer Änderung der klinisch-therapeutischen Behandlung, mit einer Verzögerung der medikamentösen Sekundärprävention in 2% aller Patienten. Im Fall einer vollständigen Erholung der Schlaganfallsymptome, gemessen anhand der NIHSS, kam es zu keinem Nachweis einer HT in der Kontrollbildgebung [1]. Unsere Daten legen somit nahe, dass auf eine Kontrollbildgebung 24 Stunden nach Thrombolyse im Fall einer vollständigen klinischen Erholung der Schlaganfallsymptome, gemessen anhand der NIHSS, verzichtet werden kann. Im Fall einer CT kann so unnötige Strahlenbelastung verhindert werden und darüber hinaus können auch potentiell unnötige Kosten im Gesundheitssystem reduziert werden.

In unserer Kohorte zeigte sich jedoch in 6% aller Fälle mit klinischer Besserung, gemessen anhand der NIHSS, eine klinisch-therapeutische Konsequenz, wodurch wir unsere Hypothese einer fehlenden Notwendigkeit einer Kontrollbildgebung im Fall einer klinischen Besserung nicht bestätigen können. Hierfür sind prospektive Phase III Studien, welche sich mit dem Einfluss dieser Behandlungsänderungen auf den weiteren Werdegang der Patienten befassen, notwendig.

Der retrospektive monozentrische Charakter unserer Studie hat darüber hinaus Limitationen. So kann es in anderen Kliniken, trotz Beachtung der nationalen und europäischen Leitlinien, zu Abweichungen im Behandlungsalltag (z.B. Verfügbarkeit der Bildgebung) kommen und unserer Ergebnisse sind unter Umständen nicht übertragbar auf diese Behandlungssituationen. Darüber hinaus ist in unserer Publikation die Fallzahl in einzelnen Untergruppen gering und die Verwendung des MRT als Kontrollbildgebung variierte zwischen den Untergruppen. Wie im Methodik-Abschnitt *National Institute of Health Stroke Scale* erörtert hat die NIHSS trotz ihrer mehrfach nachgewiesenen Validität Limitationen und könnte somit z.B. klinische Änderungen in Patienten mit einem Infarkt im posterioren Strombahngebiet unterschätzen [30]. Zudem war die Anzahl von Patienten mit moderaten Schlaganfallsymptomen bei einem medianen NIHSS-Wert von 6 bei Aufnahme in unserer Kohorte hoch und unsere Ergebnisse

können gegeben Falls nicht auf Patienten mit schwereren Schlaganfallsymptomen übertragen werden.

Zusammenfassend wäre daher eine prospektive multizentrische Studie mit weiterer Erfassung des Krankheitsverlaufs notwendig um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

### **Aufstellung der selbsterbrachten Leistungen**

Im Rahmen der von mir, Johannes Alexander Schurig, als Erstautor publizierten wissenschaftlichen Arbeit „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course“ [1], wurden von mir die folgenden Leistungen selbst und in Zusammenarbeit wie folgt erbracht:

(1) Ich habe in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco und Prof. Dr. Karl Georg Häusler an der Konzeption der Kohorte, Erstellung der Fragestellung und Planung der Durchführung gearbeitet. (2) Die Datenerhebung durch Einsicht der Krankenakten erfolgte vollständig durch mich. (3) Die Analyse des Datensatzes erfolgte durch mich in Rücksprache mit PD Dr. Ulrike Grittner, welche hier beratend tätig war. (4) Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco und Prof. Dr. Karl Georg Häusler. (5) Die Erstellung des publizierten Manuskripts erfolgte federführend durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco. (6) Die Revision des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses erfolgte federführend durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco. (7) Prof. Dr. Karl Georg Häusler, PD Dr. Ulrike Grittner, Prof. Dr. Christian H. Nolte, Prof. Dr. Jochen B. Fiebach, Prof. Dr. Heinrich J. Audebert und Prof. Dr. Matthias Endres überarbeiteten das erstellte und im Peer-Review-Prozess überarbeitete Manuskript kritisch. (8) Dieser Manteltext im Rahmen meiner Publikationspromotion wurde durch mich erstellt und durch meinen Doktorvater Prof. Dr. Jochen B. Fiebach kritisch überarbeitet.

## Literaturverzeichnis

1. Schurig, J., K.G. Haeusler, U. Grittner, C.H. Nolte, J.B. Fiebach, H.J. Audebert, M. Endres, and A. Rocco, *Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course*. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 368.
2. Powers, W.J., A.A. Rabinstein, T. Ackerson, O.M. Adeoye, N.C. Bambakidis, K. Becker, J. Biller, M. Brown, B.M. Demaerschalk, B. Hoh, E.C. Jauch, C.S. Kidwell, T.M. Leslie-Mazwi, B. Ovbiagele, P.A. Scott, K.N. Sheth, A.M. Southerland, D.V. Summers, D.L. Tirschwell, and C. American Heart Association Stroke, *2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2018.
3. The European Stroke Organisation Executive, C. and E.S.O.W.C. the, *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008*. *Cerebrovascular Diseases*, 2008. **25**(5): p. 457-507.
4. National Institute of Neurological, D. and P.A.S.S.G. Stroke rt, *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
5. Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Hoxter, M.H. Mahagne, and et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. *JAMA*, 1995. **274**(13): p. 1017-25.
6. Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K.R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni, and E. Investigators, *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
7. Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor, and P. Trouillas, *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)*. *Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators*. *Lancet*, 1998. **352**(9136): p. 1245-51.
8. Ertl-Wagner, B., T. Brandt, C. Seifart, and M. Forsting, *Diagnostic and therapeutic consequences of repeat brain imaging and follow-up vascular imaging in stroke patients*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999. **20**(1): p. 37-42.
9. Schneider, L.B., R.B. Libman, and R. Kanner, *Utility of repeat brain imaging in stroke*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. **17**(7): p. 1259-63.
10. Chen, Z.M., P. Sandercock, H.C. Pan, C. Counsell, R. Collins, L.S. Liu, J.X. Xie, C. Warlow, and R. Peto, *Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups*. *Stroke*, 2000. **31**(6): p. 1240-9.
11. Jeong, H.G., B.J. Kim, M.H. Yang, M.K. Han, H.J. Bae, and S.H. Lee, *Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment*. *Neurology*, 2016. **87**(10): p. 996-1002.
12. Dharmasaroja, P.A., S. Muengtaweepongsa, and P. Dharmasaroja, *Post rtPA CT brain may not be mandatory in all stroke patients when resources are limited*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. **115**(3): p. 285-8.

13. Guhwe, M., Q. Utlely-Smith, R. Blessing, and L.B. Goldstein, *Routine 24-Hour Computed Tomography Brain Scan is not useful in stable patients Post Intravenous Tissue Plasminogen Activator*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(3): p. 540-2.
14. George, A.J., A.K. Boehme, C.R. Dunn, T. Beasley, J.E. Siegler, K.C. Albright, R. El Khoury, and S. Martin-Schild, *Trimming the fat in acute ischemic stroke: an assessment of 24-h CT scans in tPA patients*. Int J Stroke, 2015. **10**(1): p. 37-41.
15. European Stroke Organisation Executive, C. and E.S.O.W. Committee, *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
16. Brott, T., H.P. Adams, Jr., C.P. Olinger, J.R. Marler, W.G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg, and et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke, 1989. **20**(7): p. 864-70.
17. Kothari, R.U., T. Brott, J.P. Broderick, W.G. Barsan, L.R. Sauerbeck, M. Zuccarello, and J. Khoury, *The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes*. Stroke, 1996. **27**(8): p. 1304-5.
18. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corp; 2015.
19. StataCorp. *Stata statistical software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP; 2015.
20. Goldstein, L.B., C. Bertels, and J.N. Davis, *Interrater Reliability of the NIH Stroke Scale*. Archives of Neurology, 1989. **46**(6): p. 660-662.
21. Lewandowski, C.A., M. Frankel, T.A. Tomsick, J. Broderick, J. Frey, W. Clark, S. Starkman, J. Grotta, J. Spilker, J. Khoury, and T. Brott, *Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2598-605.
22. Furlan, A., R. Higashida, L. Wechsler, M. Gent, H. Rowley, C. Kase, M. Pessin, A. Ahuja, F. Callahan, W.M. Clark, F. Silver, and F. Rivera, *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA, 1999. **282**(21): p. 2003-11.
23. Muir, K.W., C.J. Weir, G.D. Murray, C. Povey, and K.R. Lees, *Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1817-20.
24. Frankel, M.R., L.B. Morgenstern, T. Kwiatkowski, M. Lu, B.C. Tilley, J.P. Broderick, R. Libman, S.R. Levine, and T. Brott, *Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial*. Neurology, 2000. **55**(7): p. 952-9.
25. De Haan, R., J. Horn, M. Limburg, J. Van Der Meulen, and P. Bossuyt, *A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life*. Stroke, 1993. **24**(8): p. 1178-81.
26. Weimar, C., I.R. Konig, K. Kraywinkel, A. Ziegler, H.C. Diener, and C. German Stroke Study, *Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models*. Stroke, 2004. **35**(1): p. 158-62.
27. Glymour, M.M., L.F. Berkman, K.A. Ertel, M.E. Fay, T.A. Glass, and K.L. Furie, *Lesion characteristics, NIH stroke scale, and functional recovery after stroke*. Am J Phys Med Rehabil, 2007. **86**(9): p. 725-33.

28. Adams, H.P., Jr., T.G. Brott, A.J. Furlan, C.R. Gomez, J. Grotta, C.M. Helgason, T. Kwiatkowski, P.D. Lyden, J.R. Marler, J. Torner, W. Feinberg, M. Mayberg, and W. Thies, *Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association*. *Circulation*, 1996. **94**(5): p. 1167-74.
29. von Kummer, R., J.P. Broderick, B.C. Campbell, A. Demchuk, M. Goyal, M.D. Hill, K.M. Treurniet, C.B. Majoie, H.A. Marquering, M.V. Mazya, L. San Roman, J.L. Saver, D. Strbian, W. Whiteley, and W. Hacke, *The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy*. *Stroke*, 2015. **46**(10): p. 2981-6.
30. Meyer, B.C. and P.D. Lyden, *The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come*. *Int J Stroke*, 2009. **4**(4): p. 267-73.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johannes Schurig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit intrazerebraler Blutungen in der Kontrollbildgebung nach Schlaganfall und Thrombolyse und deren klinische Implikationen für die weitere Behandlung“ / „Frequency of intracerebral hemorrhage on follow up imaging after thrombolysis in stroke patients and their clinical implications for further treatment decisions“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Johannes Schurig hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Schurig, J., K.G. Haeusler, U. Grittner, C.H. Nolte, J.B. Fiebach, H.J. Audebert, M. Endres, and A. Rocco, Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course. *Frontiers Neurology*, 2019

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

Im Rahmen der von mir, Johannes Alexander Schurig, als Erstautor publizierten wissenschaftlichen Arbeit „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course“, wurden von mir die folgenden Leistungen selbst und in Zusammenarbeit wie folgt erbracht:

(1) Ich habe in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco und Prof. Dr. Karl Georg Häusler an der Konzeption der Kohorte, Erstellung der Fragestellung und Planung der Durchführung gearbeitet. (2) Die Datenerhebung durch Einsicht der Krankenakten erfolgte vollständig durch mich. (3) Die Analyse des Datensatzes erfolgte durch mich in Rücksprache mit PD Dr. Ulrike Grittner, welche hier beratend tätig war. (4) Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco und Prof. Dr. Karl Georg Häusler. (5) Die Erstellung des publizierten Manuskripts erfolgte federführend durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco. (6) Die Revision des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses erfolgte federführend durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Andrea Rocco. (7) Prof. Dr. Karl Georg Häusler, PD Dr. Ulrike Grittner, Prof. Dr. Christian H. Nolte, Prof. Dr. Jochen B. Fiebach, Prof. Dr. Heinrich J. Audebert und Prof. Dr. Matthias Endres überarbeiteten das erstellte und im Peer-Review-Prozess überarbeitete Manuskript kritisch. (8) Dieser Manteltext im Rahmen meiner Publikationspromotion wurde durch mich erstellt und durch meinen Doktorvater Prof. Dr. Jochen B. Fiebach kritisch überarbeitet.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## ISI-Web-Liste

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 261 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	40,834	32.635	0.069940
2	NATURE NEUROSCIENCE	59,426	19.912	0.153710
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	25,391	15.557	0.040790
5	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	8,900	15.071	0.010130
6	Annual Review of Neuroscience	13,320	14.675	0.016110
7	NEURON	89,410	14.318	0.216730
8	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	13,065	14.163	0.015550
9	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
11	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	9,079	11.613	0.008600
12	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,061	11.439	0.026860
13	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
15	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
16	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
17	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	24,279	8.037	0.048460
18	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
19	NEURAL NETWORKS	10,086	7.197	0.015290
20	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,924	6.875	0.006040
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
22	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	14,190	6.541	0.034670
23	Molecular Neurodegeneration	3,489	6.426	0.009850
24	CEREBRAL CORTEX	29,570	6.308	0.058970
25	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	12,583	6.306	0.026850
26	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
27	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
28	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
29	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,450	6.045	0.028280
30	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	176,157	5.970	0.265950
31	Molecular Autism	1,679	5.872	0.006320
31	Translational Neurodegeneration	589	5.872	0.002280
33	GLIA	13,417	5.846	0.020530
34	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
35	PAIN	36,132	5.559	0.038000
36	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
37	Acta Neuropathologica Communications	2,326	5.414	0.011550
38	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
39	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	16,259	5.227	0.031390
40	Journal of Neuroinflammation	9,761	5.193	0.024860
41	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
42	Annual Review of Vision Science	227	5.140	0.001660
43	SLEEP	20,547	5.135	0.025870
44	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	10,183	5.076	0.023310
45	NEUROENDOCRINOLOGY	4,670	5.024	0.005340
46	Alzheimers Research & Therapy	2,192	5.015	0.008470
47	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,508	5.002	0.021130
48	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
49	CORTEX	9,506	4.907	0.023240
50	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	2,996	4.894	0.004070
51	JOURNAL OF PAIN	9,264	4.859	0.016890
52	Developmental Cognitive Neuroscience	1,964	4.815	0.008170
53	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
54	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
55	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,377	4.649	0.006450
56	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,206	4.621	0.019350
57	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	37,022	4.609	0.030710
58	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	48,647	4.540	0.045010
59	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
60	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	20,806	4.483	0.027350
61	NEUROBIOLOGY OF AGING	21,914	4.454	0.044830
62	Frontiers in Cellular Neuroscience	7,825	4.300	0.031560
63	NEUROPHARMACOLOGY	19,698	4.249	0.037040
64	Brain Structure & Function	5,283	4.231	0.016860
65	ACS Chemical Neuroscience	4,336	4.211	0.013270
66	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
67	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
67	Neurophotonics	533	4.129	0.002070
69	Current Neuropharmacology	2,851	4.068	0.004520
70	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,344	4.010	0.010200
71	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
72	HIPPOCAMPUS	8,831	3.966	0.015070
73	Journal of Neural Engineering	5,551	3.920	0.009750
74	Frontiers in Molecular Neuroscience	2,881	3.902	0.009790

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
75	CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY	4,181	3.895	0.005930
76	CEPHALALGIA	8,721	3.882	0.013940
77	Frontiers in Neuroscience	9,487	3.877	0.034530
78	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	4,325	3.865	0.009120
79	NEUROINFORMATICS	1,104	3.852	0.002820
80	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	7,401	3.842	0.014960
81	Experimental Neurobiology	704	3.810	0.002320
82	Dialogues in Clinical Neuroscience	2,851	3.671	0.004850
83	Journal of Neuroimmune Pharmacology	2,439	3.664	0.005570
84	ASN Neuro	909	3.617	0.002530
85	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	18,399	3.614	0.023070
86	NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL	8,367	3.603	0.009940
87	Frontiers in Aging Neuroscience	4,995	3.582	0.016550
88	Frontiers in Neurology	4,272	3.508	0.015580
89	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,106	3.500	0.003410
89	Social Cognitive and Affective Neuroscience	6,443	3.500	0.020770
91	GENES BRAIN AND BEHAVIOR	3,477	3.496	0.005830
92	CNS Neuroscience & Therapeutics	2,992	3.495	0.007540
93	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,252	3.490	0.008680
94	Cognitive Computation	1,049	3.479	0.002360
95	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,770	3.478	0.007410
96	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	17,628	3.476	0.040410
97	JOURNAL OF COGNITIVE NEUROSCIENCE	16,920	3.468	0.020380
98	Molecular Brain	2,155	3.449	0.006430
99	BRAIN RESEARCH BULLETIN	9,424	3.440	0.007350
100	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,092	3.433	0.007460
101	Cognitive Neuroscience	521	3.417	0.001600
102	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,624	3.403	0.005510
103	JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY	31,229	3.400	0.016630
104	JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY	5,766	3.392	0.007640
105	NEUROSCIENCE	45,498	3.382	0.052820
92	CNS Neuroscience & Therapeutics	2,992	3.495	0.007540
93	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,252	3.490	0.008680
94	Cognitive Computation	1,049	3.479	0.002360
95	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,770	3.478	0.007410

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "NEUROSCIENCES"

# Publikation „Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course”



## Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course

Johannes Schurig<sup>1,2\*</sup>, Karl Georg Haeusler<sup>1,2,3</sup>, Ulrike Grittner<sup>4,5</sup>, Christian H. Nolte<sup>1,2</sup>, Jochen B. Fiebach<sup>1,2</sup>, Heinrich J. Audebert<sup>1,2</sup>, Matthias Endres<sup>1,2,5,6</sup> and Andrea Rocco<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Stroke Research Berlin, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, <sup>2</sup>Department of Neurology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Department of Neurology, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany, <sup>4</sup>Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité– Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, <sup>5</sup>Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany, <sup>6</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany

### OPEN ACCESS

#### Edited by:

Jean-Marc Olivet,  
Centre Hospitalier Universitaire de  
Toulouse, France

#### Reviewed by:

Laurent Derex,  
Université de Lyon, France  
Carlos Garcia-Esperon,  
Hunter New England Health, Australia

#### \*Correspondence:

Johannes Schurig  
johannes.schurig@charite.de

#### Specialty section:

This article was submitted to  
Stroke,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

Received: 21 December 2018

Accepted: 25 March 2019

Published: 16 April 2019

#### Citation:

Schurig J, Haeusler KG, Grittner U,  
Nolte CH, Fiebach JB, Audebert HJ,  
Endres M and Rocco A (2019)  
Frequency of Hemorrhage on Follow  
Up Imaging in Stroke Patients Treated  
With rt-PA Depending on Clinical  
Course. *Front. Neurol.* 10:368.  
doi: 10.3389/fneur.2019.00368

**Background:** According to current guidelines, stroke patients treated with rt-PA should undergo brain imaging to exclude intracerebral bleeding 24 h after thrombolysis, before the start of medical secondary prevention. However, the usefulness of routine follow-up imaging with regard to changes in therapeutic management in patients without neurological deterioration is unclear. We hypothesized that follow up brain imaging solely to exclude bleeding in patients who clinically improved after rt-PA application may not be necessary.

**Methods:** Retrospective single-center analysis including stroke patients treated with rt-PA. Records were reviewed for hemorrhagic transformation one day after systemic thrombolysis and brain imaging-based changes in therapeutic management. Twenty-four hour after thrombolysis patients were divided into four groups: (1) increased NIHSS score; (2) unchanged NIHSS score; (3) improved NIHSS score and; (4) NIHSS score = 0.

**Results:** Out of 188 patients (mean age 73 years, 100 female) receiving rt-PA, 32 (17%) had imaging-proven hemorrhagic transformation including 11 (6%) patients with parenchymal hemorrhage. Patients in group (1, 2) more often had hypertension ( $p = 0.015$ ) and more often had parenchymal hemorrhage (9 vs. 4%;  $p < 0.206$ ) compared to group (3, 4) and imaging-based changes in therapeutic management were more frequent (19% vs. 6%;  $p = 0.007$ ). Patients of group (3, 4) had no changes in therapeutic management in 94% of the cases. Patients in group (4) had no hemorrhagic transformation in routine follow-up brain imaging.

**Conclusions:** Frequency of hemorrhagic transformation in Routine follow-up brain imaging and consecutive changes in therapeutic management were different depending on clinical course measured by NIHSS score.

**Keywords:** thrombolysis, stroke, stroke management, magnetic resonance imaging, computerized tomography, intracerebral hemorrhage

## INTRODUCTION

Brain imaging 24–36 h after systemic thrombolysis for acute ischemic stroke is recommended in American Stroke Association and European Stroke Organization guidelines (1, 2). Brain imaging is performed to detect secondary bleeding or hemorrhagic transformation in order to adapt medical stroke prevention if necessary. Guideline recommendations are based on the results of the first study on rt-PA (3) demonstrating rt-PA-related bleeding in 11% of all patients.

According to retrospective observational studies, there is evidence for the utility of a follow-up CT scan in stroke patients with clinical signs of deterioration after thrombolysis. However, the benefit of repeated brain imaging is under discussion (4–6). On the one hand, clinicians want to confirm the diagnosis of ischemic stroke, and obtain further information on lesion location, stroke pattern and size before starting medical secondary stroke prevention. On the other hand, in the absence of significant clinical signs, additional imaging places the patients at risk of, potentially unnecessary, treatment delay of antiplatelet therapy, causes an interruption in monitoring and—in case of CT—exposes patients to additional avoidable radiation. Following these arguments, 3 recent retrospective single center studies discussed that routine follow-up CT scan 24 h after thrombolysis may be omitted in selected patients (7–9):

The aim of our study was to point out if routine follow-up brain imaging (CT or MRI) 12–36 h after rt-PA treatment does influence therapeutic management in stroke patients with or without clinical deterioration. Based on clinical experience, we hypothesized that follow-up brain imaging is not needed in stroke patients who clinically improved in the NIHSS score after rt-PA administration.

## MATERIAL AND METHODS

The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Hospitalized stroke patients treated with rt-PA in 2015 at the Department of Neurology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Germany were extracted from a local stroke registry. Data were collected following a standard procedure and in accordance with the ethical and privacy policy guidelines of the Charité.

Patients treated with r-tPA for acute stroke who received a head CT or MRI 12–36 h after rt-PA treatment were included. Patients who were treated with intra-arterial therapy and with missing documentation were excluded.

All patients were treated with a rt-PA dosage of 0.9 mg/kg body weight with a maximal dosage of 90 mg rt-PA according to local regulations. As part of standard care, all stroke patients were closely monitored on stroke unit. Vital-parameter and neurological status were monitored and assessed every 6 h or more frequently. Demographic data, past medical history and cardiovascular risk factors (i.e., history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and atrial fibrillation) as well as changes in therapeutic management due to routine brain imaging 12–36 h after thrombolysis were retrieved from

medical records. Changes in therapeutic management were predefined as follows: (1) subsequent changes or delay in medical secondary stroke prevention (antiplatelet therapy [APT], intravenous or oral anticoagulation [OAC]) for  $\geq 48$  h after repeated brain imaging; (2) surgery because of intracerebral bleeding (3) any change in blood pressure management after follow-up brain imaging.

All follow-up brain images were reviewed by a radiologist or neuro-radiologist as part of routine care. Hemorrhagic transformation (HT) was stratified into hemorrhagic infarction (HI) 1 and 2 and parenchymal hematoma (PH) 1 and 2, respectively, in accordance with the European Cooperative Acute Stroke Study II (10). In the case of PH bleeding volume was measured using the ABC/2 method (11).

We divided all patients into 4 groups in accordance to the calculated change in the NIHSS score between admission and 24 h after systemic thrombolysis as follows: (1) increased NIHSS score compared to admission; (2) unchanged NIHSS score; (3) improved NIHSS score and; (4) NIHSS score = 0.

## Statistical Analysis

Dichotomized categorical data were compared using Pearson  $\chi^2$  test or Fisher's exact test where appropriate. Continuous data were compared using Mann–Whitney U test or *t*-Test where appropriate. We calculated positive predictive values (PPV) and 95%CI for changes in therapeutic management.

For continuous or categorical data with more than 2 groups, data were compared using Kruskal–Wallis test or Pearson  $\chi^2$  test where appropriate. All tests were performed at a two-sided significance level of 0.05 level. As this was an exploratory analysis, no adjustments were made for multiple comparisons. All tests were performed via SPSS Version 23 (12). The 95% confidence intervals for positive predictive values, sensitivity and specificity were calculated with STATA Version 14 (13).

## RESULTS

### Baseline Characteristics

We included 226 patients with suspected stroke. Thirty-four patients who were treated with intra-arterial therapy, 3 patients with incomplete documentation and 1 patient with death due to cardiac arrest before follow up brain imaging were excluded, leaving overall, 188 patients for analysis. In 9 patients the diagnosis of a stroke mimic was made in the latter course of disease including follow up brain imaging. Baseline characteristics of these patients are shown in **Table 1**. Eighteen out of 188 patients (10%) had a deterioration according to NIHSS score within 24 h after systemic thrombolysis (group 1), 60 patients (32%) had no change in the NIHSS score (group 2), 82 (44%) had improvement of the in NIHSS score (group 3), and 28 patients (15%) had an NIHSS score equal to 0 (group 4).

We found differences in baseline characteristics for the four different groups with regard to prevalence of arterial hypertension (lowest in group 4), median admission NIHSS score (lowest in group 4). Additionally, those with NIHSS score of 0 were on average younger (mean age 67) compared to other groups (mean age 74), had less often atrial fibrillation (4% vs. 19%

**TABLE 1 |** Baseline characteristics of the study cohort and all subgroups.

	Study cohort (n = 188)	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value KW-Test <sup>a</sup> /χ <sup>2</sup> - Pearson <sup>b</sup>
<b>LABORATORY DIAGNOSTICS (BLOOD) AND CLINICAL PARAMETERS</b>						
Age, mean [SD]	73.3 [13.8]	78.3 [13.5]	73.6 [12.7]	74.2 [13.6]	66.9 [15.4]	0.066 <sup>a</sup>
Male sex, % (n)	46.8 (88)	27.8 (5)	50.0 (30)	48.8 (40)	46.4 (13)	0.393 <sup>b</sup>
MRI after 24h, % (n)	65.4 (123)	33.3 (6)	63.3 (38)	67.1 (55)	85.7 (24)	0.004 <sup>b</sup>
NIHSS on admission, median points [IQR]	6[3-13]	9[5-17]	4[2-12]	8[5-16]	3[2-5]	<0.001 <sup>a</sup>
eGFR in ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , median [IQR]	68 [50.5–84.5]	58 [54.5–78.5]	72 [47.75–86.75]	62 [50–84]	77 [54–84]	0.572 <sup>a</sup>
HbA1c in %, median [IQR]	5.8 [5.4–6.3]	5.9 [5.4–6.1]	5.8 [5.4–6.2]	5.8 [5.4–6.7]	5.6 [5.1–6.0]	0.311 <sup>a</sup>
SBP at admission in mmHg, median [IQR]	150 [130–170]	148 [129–172]	160 [130–176]	150 [130–170]	150 [130–178]	0.944 <sup>a</sup>
First SBP after thrombolysis in mmHg, median [IQR]	150 [134–166]	165 [145–187]	156 [136–172]	145 [131–162]	149 [130–170]	0.035 <sup>a</sup>
BS at admission in mmol/l, median [IQR]	6.8 [5.9–8.7]	6.6 [6.2–9.8]	7.0 [6.4–8.8]	6.7 [5.8–8.4]	6.6 [5.8–8.0]	0.580 <sup>a</sup>
First BS after thrombolysis in mg/dl, median [IQR]	6.7 [5.6–8.1]	6.6 [5.6–7.7]	7.2 [5.8–8.4]	6.7 [5.6–8.3]	6.4 [5.5–7.8]	0.634 <sup>a</sup>
<b>CARDIOVASCULAR RISK FACTORS</b>						
DM, % (n)	25 (46)	38.9 (7)	26.3 (15)	25.6 (21)	11.1 (3)	0.195 <sup>b</sup>
AHT, % (n)	78.3 (144)	88.2 (15)	75.4 (43)	85.4 (70)	57.1 (16)	0.012 <sup>b</sup>
HLP, % (n)	53.2 (99)	47.1 (8)	55.9 (33)	51.2 (42)	57.1 (16)	0.864 <sup>b</sup>
Previous IS or TIA, % (n)	24.4 (44)	31.3 (5)	31.6 (18)	16 (13)	30.8 (8)	0.131 <sup>b</sup>
CAD % (n)	13.7 (25)	12.5 (2)	15.5 (9)	11.1 (9)	18.5 (5)	0.761 <sup>b</sup>
AFib % (n)	19.1 (35)	23.5 (4)	19.3 (11)	23.2 (19)	3.7 (1)	0.155 <sup>b</sup>
PAOD, % (n)	5 (9)	0 (0)	5.3 (3)	6.2 (5)	3.7 (1)	0.756 <sup>b</sup>
CHF, % (n)	9.4 (17)	12.5 (2)	10.5 (6)	10 (8)	3.7 (1)	0.724 <sup>b</sup>
Nicotin abuse, % (n)	17.4 (32)	22.2 (4)	21.1 (12)	14.6 (12)	14.8 (4)	0.710 <sup>b</sup>

Results are presented as p-values using Pearson Chi squared<sup>(b)</sup> or Kruskal-Wallis test<sup>(a)</sup> when appropriate. \*24h after systemic rt-PA application; AFib indicates atrial fibrillation; BS, blood sugar; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HLP, hyper lipoproteinemia; AHT, arterial hypertension; IS, ischemic stroke; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; TIA, transient ischemic attack; SBP, systolic blood pressure.

or more), and less often diabetes mellitus (11% vs. 26% or more). Results are shown in **Table 1**.

### Comparing Stroke Patients With and Without Clinical Improvement in NIHSS Score After Thrombolysis

Comparing group 1–2 to group 3–4, differences in baseline demographics or cardiovascular risk factors were not statistically significant.

Patients in group 3–4 more often underwent follow-up MRI (72% vs. 56% in group 1–2,  $p = 0.031$ ) and had lower systolic blood pressure values measured directly after the beginning of thrombolysis (median: 147 mmHg vs. 159 mmHg in group 1–2,  $p = 0.015$ ).

### Comparing Stroke Patients With and Without Clinical Deterioration in NIHSS Score After Thrombolysis

Patients in group 2–4 more often underwent follow-up MRI (69% vs. 33% in group 1,  $p = 0.003$ ) and had lower systolic blood pressure values measured directly after the beginning of

thrombolysis (median: 150 mmHg vs. 165 mmHg in group 1,  $p = 0.020$ ).

### Location of Ischemic Stroke and HT Type in Follow-Up Brain Imaging

We found differences in imaging findings in follow-up brain imaging 12–36 h after thrombolysis for the four different groups with regard to location of ischemic stroke in the anterior and medial cerebral artery territory (lowest in group 4), no ischemic stroke in follow-up brain imaging (highest in group 4), HI2 (highest in group 2), PH2 (highest in group 1). Comparing group 1–2 to group 3–4, HI2 (10% vs. 1%,  $p = 0.004$ ) and PH2 (8% vs. 2%,  $p = 0.049$ ) were found more often in group 1–2 and there was a trend toward a higher volume of PH in group 1–2 missing statistically significance (median volume: 29.5 ml vs. 1.5 ml,  $p = 0.059$ ). Comparing group 1–2 to group 3–4, differences in location of ischemic stroke were not statistically significant (**Table 4**).

### Incidence of Other Intracranial Bleeding Types

In addition to PH on follow-up brain imaging 12–36 h after thrombolysis, there were 3 patients suffering from concomitant

**TABLE 2 |** Imaging findings and changes in therapeutic management.

	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value $\chi^2$ Pearson
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT	12 (66.6%)	42 (70%)	69 (84.1%)	28 (100%)	0.006
HI	1 (5.5%)	13 (21.7%)	7 (8.5%)	0 (0%)	0.010
PH	5 (27.8%)	2 (3.3%)	4 (4.9%)	0 (0%)	<0.001
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in CI	5 (27.8%)	4 (6.7%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.000
Any change in BP management due to HT in CI	4 (22.2%)	8 (13.3%)	6 (7.3%)	0 (0%)	0.051
Changes in therapeutic management due to HT in CI	5 (27.8%)	10 (16.7%)	7 (8.5%)	0 (0%)	0.015
		<b>NIHSS deterioration or no change* (n = 78)</b>	<b>NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 110)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		54 (69.2%)	97 (88.2%)		0.002
HI		14 (17.9%)	7 (6.4%)		0.013
PH		7 (9.0%)	4 (3.6%)		0.0124
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		9 (11.5%)	2 (1.8%)		0.005
Any change in BP management due to HT in FU-BI		12 (15.4%)	6 (5.4%)		0.023
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		15 (19.2%)	7 (6.4%)		0.007
		<b>NIHSS deterioration* (n = 18)</b>	<b>No Change in NIHSS, NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 170)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		12 (66.6%)	144 (84.7%)		0.053
HI		1 (5.5%)	20 (11.8%)		0.426
PH		5 (27.8%)	6 (3.5%)		<0.001
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		5 (27.8%)	6 (3.6%)		<0.001
Any change in BP management due to HT in FU-BI		4 (22.2%)	14 (8.2%)		0.055
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		5 (27.8%)	17 (10%)		0.026
		<b>NIHSS deterioration, no change in NIHSS or NIHSS improvement* (n = 160)</b>	<b>NIHSS = 0* (n = 28)</b>		
<b>IMAGING FINDINGS</b>					
No HT		128 (80%)	28 (100%)		0.009
HI		21 (13.1%)	0 (0%)		0.042
PH		11 (6.9%)	0 (0%)		0.153
<b>CHANGES IN THERAPEUTIC MANAGEMENT</b>					
Delayed med due to HT in FU-BI		11 (6.9%)	0 (0%)		0.153
Any change in BP management due to HT in FU-BI		18 (11.3%)	0 (0%)		0.062
Changes in therapeutic management due to HT in FU-BI		22 (13.8%)	0 (0%)		0.037

The results of dichotomized data regarding follow-up brain imaging findings for hemorrhagic transformation and management changes are given in this table. Results are presented as p-values using Pearson Chi squared or Fisher exact test when appropriate. There was no patient with cranial surgery due to hemorrhagic transformation in follow-up brain imaging. \*24h after systemic rt-PA application; BP indicates blood pressure; Delayed Med, delayed medication for more than 48h after intravenous thrombolysis (anti-platelet therapy or anticoagulation); FU-BI, routine follow-up brain imaging after 12–36h; HI, Hemorrhagic infarction; HT, hemorrhagic transformation; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PH, Parenchymal hematoma.

intraventricular hemorrhage (IVH) and 2 patients sustaining concomitant subarachnoid hemorrhage (SAH). One of three patients sustaining IVH had a neurological deterioration evident in NIHSS scoring and the other 2 patients remained clinically

stable. Both patients with concomitant SAH deteriorated within 24 h after IVT application.

In one case, the diagnosis of amyloid angiopathy was newly made on the basis of multiple microbleeds seen on MRI on admission. This patient neurologically improved as captured on the NIHSS within 24 h but follow-up imaging revealed a PH2 (volume 2.1 ml).

**TABLE 3 |** Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of improvement in NIHSS for imaging findings and changes in therapeutic management.

	Sensitivity in % (CI-95%)	Specificity in % (CI-95%)	PPV in % (CI-95%)
HT*	63.4 (55.4–71.0)	65.6 (46.8–81.4)	90.0 (82.8–94.9)
PH*	59.9 (52.4–67.2)	63.6 (30.8–89.1)	96.3 (91.0–99.0)
HI*	61.7 (53.8–69.1)	66.7 (53.8–69.1)	93.6 (82.8–94.9)
Changes in therapeutic management due to HT*	62.0 (54.2–69.5)	68.2 (45.1–86.1)	93.6 (87.3–97.4)

The sensitivity, specificity and positive predictive value of improvement in NIHSS [Group (3, 4)] for imaging findings and changes in therapeutic management due to hemorrhagic transformation in routine follow-up brain imaging after 12–36 h are given in this table. Results are presented in percentages using STATA 14 for determination of confidence intervals. \*in routine follow-up brain imaging after 12–36 h. CI indicates confidence interval; HI, hemorrhagic infarction; HT, hemorrhagic transformation; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NPV, negative predictive value; PH, parenchymal hematoma; PPV, positive predictive value.

### Impact of HT on Changes in Therapeutic Management

Patients in group 2–4 had significantly less often changes in therapeutic management compared to group 1 (10% vs. 28%;  $p = 0.026$ , **Table 2**). The positive predictive value (PPV) for no changes in therapeutic management was 90% (95%CI: 84.5–94.1%) with a sensitivity of 92% (95%CI: 87.0–95.8%) and a specificity of 23% (95%CI: 7.8–45.4%).

Patients in group 3–4 had even less often changes in therapeutic management compared to patients in group 1–2 (6% vs. 19%;  $p = 0.007$ , **Table 2**). The PPV for no changes in therapeutic management was 94% (95%CI: 87.3–97.4%, **Table 3**) with a sensitivity of 62% (95%CI: 54.2–69.5%, **Table 3**) and a specificity of 68% (95%CI: 45.1–86.1%, **Table 3**).

Patients in group 4 had no HT and hence significantly less often management changes compared to patients in group 1–3 (0% vs. 14%;  $p = 0.037$ , **Table 2**). The PPV for no changes in therapeutic management was 100% (95%CI: 87.7–100%) with a

**TABLE 4 |** Imaging findings and stroke location due to routine follow-up brain imaging after 12–36 h.

Imaging findings	NIHSS deterioration* (n = 18)	No change in NIHSS* (n = 60)	NIHSS improvement* (n = 82)	NIHSS = 0* (n = 28)	P-Value $\chi^2$ Pearson <sup>a</sup> KW-Test <sup>b</sup> MWU-Test <sup>c</sup>
IS in ACA or MCA territory	14 (77.8%)	36 (60.0%)	55 (67.1%)	8 (28.6%)	0.001 <sup>a</sup>
IS in vertebrobasilar territory	3 (16.7%)	18 (30.0%)	28 (34.1%)	6 (21.4%)	0.366 <sup>a</sup>
No IS in FU-BI	1 (5.6%)	10 (16.7%)	8 (9.8%)	16 (57.1%)	<0.001 <sup>a</sup>
HI 1	1 (5.6%)	5 (8.3%)	6 (7.3%)	0 (0%)	0.488 <sup>a</sup>
HI 2	0 (0%)	8 (13.3%)	1 (1.2%)	0 (0%)	0.003 <sup>a</sup>
PH 1	1 (5.6%)	0 (0%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.309 <sup>a</sup>
PH 2	4 (22.2%)	2 (3.3%)	2 (2.4%)	0 (0%)	0.001 <sup>a</sup>
Volume of PH in ml, median [IQR]	87.9 [15.1–112.1]	14.2 [5.6–n.a.]	1.5 [0.7–9.6]	n.a.	0.129 <sup>b</sup>

Imaging findings	NIHSS deterioration or no change* (n = 78)	NIHSS improvement or NIHSS = 0* (n = 110)	P-Value
IS in ACA or MCA territory	50 (64.1%)	63 (57.3%)	0.346 <sup>a</sup>
IS in vertebrobasilar territory	21 (26.9%)	34 (30.9%)	0.554 <sup>a</sup>
No IS in FU-BI	11 (14.1%)	24 (21.8%)	0.181 <sup>a</sup>
HI 1	6 (7.7%)	6 (5.5%)	0.536 <sup>a</sup>
HI 2	8 (10.3%)	1 (0.9%)	0.003 <sup>a</sup>
PH 1	1 (1.3%)	2 (1.8%)	0.773 <sup>a</sup>
PH 2	6 (7.7%)	2 (1.8%)	0.049 <sup>a</sup>
Volume of PH in ml, median [IQR]	29.5 [5.6–95.4]	1.5 [0.6–13.4]	0.059 <sup>c</sup>

Results are presented as p-values using  $\chi^2$  Pearson<sup>(a)</sup>, Kruskal-Wallis<sup>(b)</sup> or Mann-Whitney U test<sup>(c)</sup> when appropriate. \*24 h after systemic rt-PA application; ACA, anterior cerebral artery; FU-BI, routine follow-up brain imaging after 12–36 h; HI, Hemorrhagic infarction; IS, ischemic stroke; MCA, medial cerebral artery; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PH, Parenchymal hematoma.

sensitivity of 17% (95%CI: 11.5–23.4%) and a specificity of 100% (95%CI: 84.6–100%).

In a sub analysis excluding the 9 patients who were diagnosed as stroke mimics in the latter course of the hospital stay, the PPV for no changes in therapeutic management in group 1 vs. group 2–4 was 89% (28% vs. 11%  $p = 0.035$ ), in group 1–2 vs. group 3–4 93% (20% vs. 7%  $p = 0.008$ ) and in group 1–3 vs. group 4 100% (14% vs. 0%  $p = 0.061$ ).

## DISCUSSION

Diagnosis and treatment decisions in stroke require brain imaging. Following treatment with rt-PA, guidelines recommend to repeat brain imaging 24–36 h after application.

The reasons to conduct imaging after acute stroke treatment are multiple; only one of them is to understand hemorrhagic evolution. Others include understanding mass effect, considering the need for hemicraniectomy or osmotic therapy, understanding prognosis, planning rehabilitation and confirm diagnosis. In case of clinical worsening during or after thrombolysis immediate brain imaging is performed in clinical practice specially to exclude a hemorrhage. In patients who tolerated rt-PA well and demonstrated improvement, the question remains, whether this obligatory follow-up brain-imaging is necessary before starting secondary prevention treatment.

Comparing present literature (7–9), our study has a similar sample size compared to other reports, but answers more specifically clinically relevant aspects:

Dharamasaroja et al were the first who questioned the need for a follow-up CT after rt-PA treatment in patients with early clinical/neurological improvement, based on a retrospective study including 200 stroke patients. However, they did not mention any clinical impact (7). Furthermore, George et al. reported similar results as our study, based on a retrospective analysis including 200 patients, but did not describe the changes in therapeutic management in the subgroups who had findings of bleeding on imaging (8). Moreover, Guhwe et al. reported that clinicians changed the therapeutic management following routine CT scans in just one out of 136 clinically stable stroke patients. However, they reported solely alterations in blood pressure management as a change in therapeutic management after HT in follow-up brain imaging. No other changes in management were documented (9). In a recently published abstract, Sevilis et al. analyzed 280 stroke patients after rt-PA and showed in 5% a delay in initiation of antithrombotic medication for asymptomatic patients due to follow-up brain imaging. However, the data has not been published (14) yet. To date, our study is the only one that considered several aspects of changes in therapeutic management, such as delay in antiplatelet agents or oral anticoagulation, blood pressure management, or neurosurgical interventions in relation to HT after thrombolytic treatment.

Our cohort showed more frequent changes in therapeutic management of asymptomatic patients due to HT in follow-up

brain imaging (10%) compared to Guhwe et al. (1 out of 136 patients) and Sevilis et al. (5% of delay in antithrombotic medication, unpublished data).

In our cohort, the number of overall HT in follow-up brain imaging in the case of clinical improvement in the NIHSS score after 24 h was 10% with no cases of other bleeding types such as IVH and SAH. This information led in 6% of this group to an overall change in therapeutic management and in 2% to a delay in the start of medical secondary prevention. In the case of complete recovery in the NIHSS score after 24 h no HT occurred in follow-up brain imaging.

As already mentioned, a control image is not only used to exclude bleeding, but this would be one of the most important reasons for delaying secondary prevention therapy. After thrombolytic treatment in case of hemorrhage, mass effect by malignant cerebral infarct or other pathologies, a clinical improvement is unlikely to be expected.

Our data imply that the use of routine follow up brain imaging could be avoided in the case of complete clinical recovery in NIHSS, avoiding, in the case of CT, radiation exposure and above all costs.

However, with 6% of overall changes in therapeutic management due to HT in the case of clinical improvement in NIHSS score, prospective studies are needed to further investigate the impact of these management changes on therapeutic outcome before conclusions could be drawn.

This study has several limitations: (a) data were assessed retrospectively in a single tertiary care University hospital. Although patient care was based on European and National guidelines, variations in clinical practice (e.g., availability of MRI) exist and the results may not be generalizable to other care settings; (b) the number of patients in our cohort is limited in certain subgroups and hence, prospective studies are needed to validate our findings; (c) the percentage of patients undergoing MRI varied across subgroups; (d) despite its proven validity the NIHSS score has certain limitations and may fail to assess clinical alterations in patients with posterior circulation stroke (15); (e) the proportion of patients with mild strokes in our study was high with a median NIHSS of 6 and our results may not be generalized to patients with more severe strokes who frequently persist with important deficits despite improvement.

## SUMMARY

In patients with complete recovery in NIHSS score within 24 h after thrombolysis, routine follow up brain imaging seems not to be mandatory before starting secondary prevention.

## ETHICS STATEMENT

All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. This single-center retrospective analysis received approval from the Ethics Committee of the Charité–Universitätsmedizin Berlin, Germany.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

JS has made substantial contributions to data acquisition, analysis and interpretation of data and drafted the manuscript. KH has made substantial contributions to conception and design, analysis, and interpretation of data and revised the manuscript critically for important intellectual content. CN and JF made substantial contributions to data acquisition and revised the manuscript critically for important intellectual content. UG has made substantial contributions to analysis

and interpretation of data and revised the manuscript critically for important intellectual content. HA and ME revised the manuscript critically for important intellectual content. AR has made substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data and drafted the manuscript.

## FUNDING

The present retrospective study was investigator-initiated and not funded by an organization or institution.

## REFERENCES

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. (2018) 49:e46–110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
2. European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. (2008) 25:457–507. doi: 10.1159/000131083
3. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. (1995) 333:1581–7.
4. Ertl-Wagner B, Brandt T, Seifart C, Forsting M. Diagnostic and therapeutic consequences of repeat brain imaging and follow-up vascular imaging in stroke patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. (1999) 20:37–42.
5. Schneider LB, Libman RB, Kanner R. Utility of repeat brain imaging in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. (1996) 17:1259–63.
6. Collins TR. News from the annual meeting: routine ct scans after tpa do not effect clinical management, study finds. *Neurol Today*. (2016) 16:35–6. doi: 10.1097/01.NT.0000483058.68552.99
7. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Dharmasaroja P. Post rtpa ct brain may not be mandatory in all stroke patients when resources are limited. *Clin Neurol Neurosurg*. (2013) 115:285–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.05.040
8. George AJ, Boehme AK, Dunn CR, Beasley T, Siegler JE, Albright KC, et al. Trimming the fat in acute ischemic stroke: an assessment of 24-h ct scans in tpa patients. *Int J Stroke*. (2015) 10:37–41. doi: 10.1111/ijs.12293
9. Guhwe M, Utley-Smith Q, Blessing R, Goldstein LB. Routine 24-hour computed tomography brain scan is not useful in stable patients post intravenous tissue plasminogen activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. (2016) 25:540–2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.006
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. 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.
11. Kothari RU, Brott T, Broderick JB, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. (1996) 27:1304–5.
12. IBM Corp. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corp (2015).
13. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP (2015).
14. Sevilis T, Morantes Gomez L, Shah N, Wang M, Huang D, Powers W. The effect of 24 hour post-intravenous alteplase ct head on management decisions: a single center experience (s47.004). *Neurology*. (2016) 86. Available online at: [https://n.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/S47.004](https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/S47.004)
15. Meyer BC, Lyden PD. The modified national institutes of health stroke scale: its time has come. *Int J Stroke*. (2009) 4:267–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00294.x

**Conflict of Interest Statement:** KH reports study grants by Bayer and Sanofi-Aventis, lecture fees/advisory board fees from Bayer, Sanofi-Aventis, Pfizer, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Biotronik, LA Gore, EIP Pharma, and Medtronic. AR received lecture honoraria from Ever Pharma and Bayer HealthCare, as well as congress participation costs from Bayer HealthCare and Bristol-Myers Squibb Pfizer. ME reports grant support and/or fees paid to the Charité from Bayer, BI, BMS/Pfizer, Daiichi Sankyo, Amgen, Sanofi, Covidien GSK, Ever, Novartis, all outside the submitted work. HA has received speaker or consultancy honoraria from Boehringer Ingelheim, Bayer Healthcare, Sanofi, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Siemens and Novo Nordisk. JF has received consulting, lecture, and advisory board fees from BioClinica, Cerevast, Artemida, Brainomix, and Lundbeck as well as a grant from the German Federal Ministry of Education and Research (01EO0801 and 01EO1301). As PI he receives funding from the European Union Seventh Framework Program [FP7/2007–2013] under grant agreement no. 278276 (WAKE-UP). JF is holding European Patent No 17179320.01-1906. CN received lecture and/or consulting honoraria from Sanofi-Aventis, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, and Gore and Associates.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Schurig, Haeusler, Grittner, Nolte, Fiebach, Audebert, Endres and Rocco. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **Lebenslauf**

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





## Komplette Publikationsliste

1. Gerner, S.T., J.B. Kuramatsu, J.A. Sembill, M.I. Sprugel, M. Endres, K.G. Haeusler, P. Vajkoczy, P.A. Ringleb, J. Purrucker, T. Rizos, F. Erbguth, P.D. Schellinger, G.R. Fink, H. Stetefeld, H. Schneider, H. Neugebauer, J. Rother, J. Classen, D. Michalski, A. Dorfler, S. Schwab, H.B. Huttner, and **R.I. Investigators**, *Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage*. *Ann Neurol*, 2018. **83**(1): p. 186-196.
2. Hart, R.G., M. Sharma, H. Mundl, S.E. Kasner, S.I. Bangdiwala, S.D. Berkowitz, B. Swaminathan, P. Lavados, Y. Wang, Y. Wang, A. Davalos, N. Shamalov, R. Mikulik, L. Cunha, A. Lindgren, A. Arauz, W. Lang, A. Czlonkowska, J. Eckstein, R.J. Gagliardi, P. Amarenco, S.F. Ameriso, T. Tatlisumak, R. Veltkamp, G.J. Hankey, D. Toni, D. Berezki, S. Uchiyama, G. Ntaios, B.W. Yoon, R. Brouns, M. Endres, K.W. Muir, N. Bornstein, S. Ozturk, M.J. O'Donnell, M.M. De Vries Basson, G. Pare, C. Pater, B. Kirsch, P. Sheridan, G. Peters, J.I. Weitz, W.F. Peacock, A. Shoamanesh, O.R. Benavente, C. Joyner, E. Themeles, S.J. Connolly, and **N.E. Investigators**, *Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(23): p. 2191-2201.
3. Kasner, S.E., B. Swaminathan, P. Lavados, M. Sharma, K. Muir, R. Veltkamp, S.F. Ameriso, M. Endres, H. Lutsep, S.R. Messe, J.D. Spence, K. Nedelchev, K. Perera, G. Santo, V. Olavarria, A. Lindgren, S. Bangdiwala, A. Shoamanesh, S.D. Berkowitz, H. Mundl, S.J. Connolly, R.G. Hart, and **N.E. Investigators**, *Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(12): p. 1053-1060.
4. Kuramatsu, J.B., J.A. Sembill, S.T. Gerner, M.I. Sprugel, M. Hagen, S.S. Roeder, M. Endres, K.G. Haeusler, J. Sobesky, **J. Schurig**, S. Zweynert, M. Bauer, P. Vajkoczy, P.A. Ringleb, J. Purrucker, T. Rizos, J. Volkmann, W. Mullges, P. Kraft, A.L. Schubert, F. Erbguth, M. Nueckel, P.D. Schellinger, J. Glahn, U.J. Knappe, G.R. Fink, C. Dohmen, H. Stetefeld, A.L. Fisse, J. Minnerup, G. Hagemann, F. Rakers, H. Reichmann, H. Schneider, S. Wopking, A.C. Ludolph, S. Stosser, H. Neugebauer, J. Rother, P. Michels, M. Schwarz, G. Reimann, H. Bazner, H. Schwert, J. Classen, D. Michalski, A. Grau, F. Palm, C. Urbanek, J.C. Wohrle, F. Alshammari, M. Horn, D. Bahner, O.W. Witte, A. Gunther, G.F. Hamann, H. Lucking, A. Dorfler, S. Achenbach, S. Schwab, and H.B. Huttner, *Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(19): p. 1709-1723.
5. Thomalla, G., C.Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T.H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Gunther, J. Guibernau, K.G. Hausler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C. Gerloff, and **W.-U. Investigators**, *MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(7): p. 611-622.

6. Bohmann, F.O., N. Kurka, R. du Mesnil de Rochemont, K. Gruber, J. Guenther, P. Rostek, H. Rai, P. Zickler, M. Ertl, A. Berlis, S. Poli, A. Mengel, P. Ringleb, S. Nagel, J. Pfaff, F.A. Wollenweber, L. Kellert, M. Herzberg, L. Koehler, K.G. Haeusler, A. Alegiani, C. Schubert, C. Brekenfeld, C.E.J. Doppler, O.A. Onur, C. Kabbasch, T. Manser, W. Pfeilschifter, and **S.T. Investigators**, *Simulation-Based Training of the Rapid Evaluation and Management of Acute Stroke (STREAM)-A Prospective Single-Arm Multicenter Trial*. *Front Neurol*, 2019. **10**: p. 969.
7. Gerner, S.T., J.B. Kuramatsu, J.A. Sembill, M.I. Sprugel, M. Hagen, R.U. Knappe, M. Endres, K.G. Haeusler, J. Sobesky, **J. Schurig**, S. Zweynert, M. Bauer, P. Vajkoczy, P.A. Ringleb, J.C. Purrucker, T. Rizos, J. Volkmann, W. Mullges, P. Kraft, A.L. Schubert, F. Erbguth, M. Nueckel, P.D. Schellinger, J. Glahn, U.J. Knappe, G.R. Fink, C. Dohmen, H. Stetefeld, A.L. Fisse, J. Minnerup, G. Hagemann, F. Rakers, H. Reichmann, H. Schneider, J. Rahmig, A.C. Ludolph, S. Stosser, H. Neugebauer, J. Rother, P. Michels, M. Schwarz, G. Reimann, H. Bazner, H. Schwert, J. Classen, D. Michalski, A. Grau, F. Palm, C. Urbanek, J.C. Wohrle, F. Alshammari, M. Horn, D. Bahner, O.W. Witte, A. Gunther, G.F. Hamann, T. Engelhorn, H. Lucking, A. Dorfler, S. Schwab, and H.B. Huttner, *Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage*. *Stroke*, 2019. **50**(6): p. 1392-1402.
8. Haeusler, K.G., S. Tutuncu, C. Kunze, **J. Schurig**, C. Malsch, J. Harder, S. Wiedmann, B. Dimitrijeski, M. Ebinger, G. Hagemann, F. Hamilton, M. Honermann, G.J. Jungehulsing, A. Kauert, H.C. Koennecke, C. Leithner, B.M. Mackert, F. Masuhr, D. Nabavi, A. Rocco, I. Schmehl, B. Schmitz, P. Sparenberg, R. Stingele, M. von Brevern, E. Volzke, J. Dietzel, P.U. Heuschmann, and M. Endres, *Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: design and baseline data of the prospective multicentre Berlin Atrial Fibrillation Registry*. *Europace*, 2019. **21**(11): p. 1621-1632.
9. Herm, J.\*, **J. Schurig\***, M.R. Martinek, R. Holtgen, A. Schirdewan, P. Kirchhof, M. Wieczorek, H. Purerfellner, P.U. Heuschmann, J.B. Fiebach, and K.G. Haeusler, *MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - a retrospective analysis of prospective studies*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019. **19**(1): p. 58.  
\*geteilte Erstautorenschaft
10. Kuramatsu, J.B., A. Biffi, S.T. Gerner, J.A. Sembill, M.I. Sprugel, A. Leasure, L. Sansing, C. Matouk, G.J. Falcone, M. Endres, K.G. Haeusler, J. Sobesky, **J. Schurig**, S. Zweynert, M. Bauer, P. Vajkoczy, P.A. Ringleb, J. Purrucker, T. Rizos, J. Volkmann, W. Mullges, P. Kraft, A.L. Schubert, F. Erbguth, M. Nueckel, P.D. Schellinger, J. Glahn, U.J. Knappe, G.R. Fink, C. Dohmen, H. Stetefeld, A.L. Fisse, J. Minnerup, G. Hagemann, F. Rakers, H. Reichmann, H. Schneider, J. Rahmig, A.C. Ludolph, S. Stosser, H. Neugebauer, J. Rother, P. Michels, M. Schwarz, G. Reimann, H. Bazner, H. Schwert, J. Classen, D. Michalski, A. Grau, F. Palm, C. Urbanek, J.C. Wohrle, F. Alshammari, M. Horn, D. Bahner, O.W. Witte, A. Gunther, G.F. Hamann, M. Hagen, S.S. Roeder, H. Lucking, A. Dorfler, F.D. Testai, D. Woo, S. Schwab, K.N. Sheth, and H.B. Huttner, *Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage*. *JAMA*, 2019. **322**(14): p. 1392-1403.
11. **Schurig, J.**, K.G. Haeusler, U. Grittner, C.H. Nolte, J.B. Fiebach, H.J. Audebert, M. Endres, and A. Rocco, *Frequency of Hemorrhage on Follow Up Imaging in*

- Stroke Patients Treated With rt-PA Depending on Clinical Course.* Front Neurol, 2019. **10**: p. 368.
12. Sprugel, M.I., J.A. Sembill, J.B. Kuramatsu, S.T. Gerner, M. Hagen, S.S. Roeder, M. Endres, K.G. Haeusler, J. Sobesky, **J. Schurig**, S. Zweynert, M. Bauer, P. Vajkoczy, P.A. Ringleb, J.C. Purrucker, T. Rizos, J. Volkmann, W. Muellges, P. Kraft, A.L. Schubert, F. Erbguth, M. Nueckel, P.D. Schellinger, J. Glahn, U.J. Knappe, G.R. Fink, C. Dohmen, H. Stetefeld, A.L. Fisse, J. Minnerup, G. Hagemann, F. Rakers, H. Reichmann, H. Schneider, S. Wopking, A.C. Ludolph, S. Stosser, H. Neugebauer, J. Rother, P. Michels, M. Schwarz, G. Reimann, H. Bazner, H. Schwert, J. Classen, D. Michalski, A. Grau, F. Palm, C. Urbanek, J.C. Wohrle, F. Alshammari, M. Horn, D. Bahner, O.W. Witte, A. Guenther, G.F. Hamann, H. Lucking, A. Dorfler, S. Schwab, and H.B. Huttner, *Heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in intracerebral haemorrhage.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(7): p. 783-791.
13. Cheng, B., F. Boutitie, A. Nickel, A. Wouters, T.H. Cho, M. Ebinger, M. Endres, J.B. Fiebach, J. Fiehler, I. Galinovic, J. Puig, V. Thijs, R. Lemmens, K.W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C.Z. Simonsen, C. Gerloff, G. Thomalla, **W.-U. investigators**, and f. administrative staff are as, *Quantitative Signal Intensity in Fluid-Attenuated Inversion Recovery and Treatment Effect in the WAKE-UP Trial.* Stroke, 2020. **51**(1): p. 209-215.

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Danksagung**

Mein Dank gilt folgenden Personen: meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Jochen B. Fiebach, meinem Zweitbetreuer Dr. Andrea Rocco, Prof. Dr. Karl Georg Häusler, Prof. Dr. Christian Nolte, PD Dr. Ulrike Grittner, Prof. Dr. Heinrich Audebert und Prof. Dr. Matthias Endres die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Elena Juan López die mir auf meinem Weg durch das Studium und während meiner ärztlichen Tätigkeit immer Rückhalt gab und meinen Eltern Christine Schurig und Andreas Schurig, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.