

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

DISSERTATION

Langzeitverlauf von Patienten mit ischämischem Schlaganfall  
nach systemischer Lysetherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Boris Dimitrijeski

aus Belgrad

Gutachter :       1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Hartmann  
                      2. Prof. Dr. med. H.-P. Vogel  
                      3. Priv.-Doz. Dr. S. Schreiber

Datum der Promotion: 08.04.2011

Meinem Vater Dr. med Rade Dimitrijeski gewidmet  
za Tati

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung:</b> .....	<b>7</b>
1.1. Epidemiologie .....	7
1.2. Definition und klinische Manifestation des ischämischen Schlaganfalles.....	7
1.2.1. Definition .....	7
1.2.2. Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles.....	8
1.2.2.1. Lakunärer Infarkt.....	8
1.2.2.2. Territorialinfarkt.....	9
1.2.2.3. Grenzzoneninfarkt (Hämodynamischer Infarkt) .....	9
1.3. TOAST-Klassifikation .....	10
1.3.1. Kardiale Embolie.....	10
1.3.2. Makroangiopathie.....	10
1.3.3. Mikroangiopathischer Infarkt.....	11
1.3.4. Andere definierte Ursachen.....	11
1.3.5. Unbekannte Ursachen/ konkurrierende Mechanismen .....	11
1.4. Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles.....	12
1.5. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles.....	12
1.5.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles .....	12
1.5.2. Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles .....	13
1.5.2.1. Arterieller Hypertonus.....	13
1.5.2.2. Diabetes mellitus .....	13
1.5.2.3. Hypercholesterinämie.....	14
1.5.2.4. Nikotinabusus.....	14
1.6. Therapie des ischämischen Schlaganfalles .....	14
1.6.1. Akuthherapie des Schlaganfalles. ....	14
1.6.1.1. Therapeutische Basismaßnahmen bei akutem Schlaganfall.....	15
1.6.1.2. Verfahren, die zu einer Wiedereröffnung des Gefäßes führen.....	16
1.6.1.2.1. Mechanische Wiedereröffnung mittels Katheter.....	16
1.6.1.2.2. Sonothrombolyse.....	17
1.6.1.2.3. Intra-arterielle Lysetherapie .....	17
1.6.1.2.4. Systemische Thrombolysetherapie.....	18
1.6.2. Sekundärprävention des Schlaganfalles.....	18
1.6.2.1. Behandlung von Risikofaktoren.....	18
1.6.2.2. Spezifische Sekundärprävention .....	19
1.6.2.2.1. Patienten mit Vorhofflimmern .....	19
1.6.2.2.2. Patienten mit symptomatischer Karotisstenose.....	19
1.6.2.2.3. Patienten ohne Vorhofflimmern oder symptomatischer Karotisstenose..	19
1.7. Die systemische Lysetherapie .....	20
1.7.1. Randomisierte Studien zur intravenösen Thrombolyse .....	20
1.7.2. Thrombolyse-Studien mit Streptokinase .....	20
1.7.3. Thrombolyse-Studien mit rt-PA.....	21
1.7.3.1. NINDS-Studie .....	22
1.7.3.2. ECASS I –Studie .....	23
1.7.3.3. ECASS II-Studie .....	24
1.7.3.4. Atlantis-Studie.....	25
1.7.4. Meta-Analysen .....	26
1.7.4.1. Ältere Meta-Analysen .....	26
1.7.4.2. Kombinierte Analyse ECASS, Atlantis, NINDS .....	26
1.7.5. Anwendungsregister SITS-MOST .....	27

1.7.6. Kosten und ökonomische Aspekte der Thrombolyse.....	28
1.7.7. Zusammenfassung Systemische Thrombolyse.....	28
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>29</b>
<b>3. Methoden.....</b>	<b>30</b>
3.1. Patientenkollektiv und Erhebung der Basisdaten.....	30
3.2. Nachverfolgung nach drei Monaten.....	35
3.3. Nachverfolgung für den Langzeitverlauf.....	35
3.3.1. Auffinden der Patienten.....	35
3.3.2. In der Nachverfolgung erfragte Informationen.....	35
3.3.2.1. Modifizierte Rankin-Skala.....	36
3.3.2.2. Weitere erhobene Daten.....	38
3.3.2.2.1. Erneuter Schlaganfall.....	38
3.3.2.2.2. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen.....	38
3.3.2.2.3. Symptomatische Epilepsie.....	38
3.3.2.2.4. Derzeitige Sekundärprophylaxe.....	38
3.3.2.2.5. Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	39
3.3.2.2.6. Gegenwärtige Wohnsituation.....	39
3.3.2.2.7. Hilfsbedürftigkeit.....	39
3.3.2.2.8. Gegenwärtige Physiotherapie/Logopädie.....	39
3.3.2.2.9. Wissen über Verhalten bei Schlaganfall.....	39
3.4. Statistische Auswertung.....	39
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
4.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme.....	41
4.2. Erhobene Basisdaten bei Aufnahme.....	42
4.3. Verlaufsbeobachtung in der Akutphase.....	42
4.4. Verlaufsbeurteilung nach 3 Monaten.....	46
4.5. Langzeitbeobachtung.....	46
4.5.1. Funktionelles Langzeit-Ergebnis.....	47
4.5.2. Untersuchung der Mortalitätsursachen.....	47
4.5.3. Häufigkeit eines Schlaganfallrezidives.....	48
4.5.4. Andere vaskuläre Ereignisse.....	48
4.5.5. Auftreten einer symptomatischen Epilepsie.....	48
4.5.6. Derzeitige Sekundärprophylaxe.....	48
4.5.7. Behandlung anderer zerebrovaskulärer Risikofaktoren.....	49
4.5.8. Häufigkeit an Physiotherapie oder Logopädie.....	49
4.5.9. Analyse der Wohnsituation.....	49
4.5.10. Analyse der benötigten Hilfe.....	50
4.5.11. Erfragung des Wissenstands.....	50
4.6. Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf.....	50
4.6.1. Univariate Analyse.....	50
4.6.2. Multivariate Analyse.....	51
4.7. Subgruppenanalysen.....	52
4.7.1. Patienten über 80 Jahre.....	52
4.7.1.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme.....	52
4.7.1.2. Vergleich des funktionellen Ergebnisses im Langzeitverlauf.....	53
4.7.2. Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet.....	54
4.7.2.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme.....	54
4.7.2.2. Verlaufsbeurteilung und Vergleich.....	55
4.7.3. Prädiktoren für die Entwicklung einer Epilepsie.....	55
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>57</b>
5.1. Funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf.....	58

5.2. Prädiktoren für ein schlechtes Outcome.....	60
5.3. Mortalität, Schlaganfallrezidivhäufigkeit und andere vaskuläre Ereignisse.....	64
5.4. Compliance und gegenwärtige Sekundärprophylaxe.....	66
5.5. Behandlung anderer Risikofaktoren.....	66
5.6. Physiotherapie/Logopädie.....	67
5.7. Soziales Umfeld.....	67
5.8. Wissenstand.....	68
5.9. Subgruppen.....	68
5.9.1. Patienten über 80 Jahre.....	68
5.9.2. Patienten mit Infarkten im vertebro-basilären Stromgebiet.....	69
5.9.3. Symptomatische Epilepsie.....	70
<b>6. Schlussfolgerungen.....</b>	<b>71</b>
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>74</b>
<b>10. Literatur.....</b>	<b>78</b>
<b>11. Lebenslauf.....</b>	<b>88</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>89</b>
<b>13. Erklärung.....</b>	<b>90</b>

# **1. Einleitung:**

## 1.1. Epidemiologie

Der ischämische Schlaganfall (Synonym: Hirninfarkt, Apoplex, engl.: Stroke) ist in den westlichen Industriestaaten die dritthäufigste Todesursache [1], weltweit bereits die zweithäufigste [2].

Er ist einer der führenden Gründe für dauerhafte Invalidität im Erwachsenenalter [1, 2].

Die Inzidenz des Schlaganfalles beträgt in Deutschland ca. 182/100000 [3], dies entspricht in etwa 146 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden nimmt dabei mit steigendem Alter zu, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 65 Jahren, wobei Männer relativ gesehen etwas häufiger erkranken als Frauen [4, 5].

Nach einem stattgehabten Schlaganfall ist nur etwa ein Drittel der Patienten in der Lage, ohne oder mit wenigen Einschränkungen weiterzuleben. Ein Drittel der Patienten versterben nach einem Schlaganfall, ein weiteres Drittel ist dauerhaft pflegebedürftig [6]. Abgesehen von dem enormen Leid bei den Betroffenen ist ein Schlaganfall aufgrund der hohen Belastungen für das Gesundheitssystem ebenfalls ein wichtiger ökonomischer Faktor [7-10].

## 1.2. Definition und klinische Manifestation des ischämischen Schlaganfalles

### 1.2.1. Definition

Der Begriff Schlaganfall bezeichnet ein Syndrom, das durch ein plötzlich einsetzendes fokales neurologisches Defizit gekennzeichnet und vaskulärer Ursache ist. Letztlich ist der Begriff Schlaganfall ein Oberbegriff für verschiedene cerebro-vaskuläre Erkrankungen mit zum Teil unterschiedlicher Ätiologie und Symptomatik. Abzugrenzen sind hier die Sinusvenenthrombose, ein Verschluss einer ableitenden Hirnvene [11], sowie die Subarachnoidalblutung, die zu 80-85 % durch einen Riss eines Aneurysmas einer Hirnbasisarterie bedingt ist [12].

Klinisch von einem ischämischen Schlaganfall zunächst nicht zu trennen ist die Hirnblutung, die etwa 15 % aller Schlaganfälle ausmacht [13].

Ursächlich ist hier der Riss einer intraparenchymatösen Arterie.

Der ischämische Hirninfarkt macht mit etwa 80 % aller Schlaganfälle die häufigste Ursache aus. Dabei kommt es aus verschiedenen Gründen, auf die weiter unten eingegangen wird, zu einem lokalen Verschluss einer Hirnarterie. Dies führt zu einem Verlust der Sauerstoff- und Glucoseversorgung und damit zu einem Zusammenbruch des Funktions- und Erhaltungsstoffwechsels in dem von der betroffenen Arterie versorgten Hirnareal [14, 15].

### 1.2.2. Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles

Die drei wesentlichen Ursachen der cerebralen Ischämie sind der lakunare Hirninfarkt (mikroangiopathischer Infarkt), der Territorialinfarkt (meist embolisch bedingt) und der so genannte Grenzzoneninfarkt. Diese drei Subtypen können anhand klinischer, morphologischer und ätiologischer Charakteristika unterschieden werden.

Die frühe klinische Unterscheidung dieser Subtypen ist sowohl zur Prognoseabschätzung als auch zur weiteren Therapie entscheidend.

Weitere seltenere Ursachen des ischämischen Schlaganfalles sind z.B. eine Dissektion einer extracraniellen Arterie [16] oder eine cerebrale Vaskulitis [17].

#### 1.2.2.1. Lakunarer Infarkt

Lakunare Infarkte repräsentieren bis zu ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle und sind zumeist assoziiert mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus [18]. Die Läsion wird durch lokalen Verschluss einer kleinen Arterie aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen verursacht.

Sie ist meist im Bereich der penetrierenden Arterien der Basalganglien, Hirnstamm und seltener im Bereich der tiefen Äste des Centrum Semiovale lokalisiert. Lakunare Infarkte sind selten größer als 1,5 mm<sup>3</sup> in der kraniellen Bildgebung.

Die von dem amerikanischen Neurologen C. Miller-Fisher definierten klassischen lakunären Syndrome sind ein rein motorisches, ein rein sensibles oder ein senso-motorisches Syndrom. Weitere typische Syndrome sind das Dysarthria-Clumsy-Hand-Syndrom und der akute Hemiballismus [19].

Diese Syndrome haben einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen lakunarer Infarkte in der kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT) [20, 21].

Insgesamt ist im Langzeitverlauf sowohl die Morbidität als auch die Mortalität lakunärer Infarkte geringer als in Schlaganfällen anderer Ätiologie [22-26].

#### 1.2.2.2. Territorialinfarkt

Etwa 2/3 aller ischämischen Schlaganfälle sind Territorialinfarkte mit Verschluss eines Arterienastes im Stromgebiet der A. carotis interna oder im Bereich des vertebro-basilären Stromgebietes.

Ursachen sind meist eine kardiale Embolie, eine arterio-arterielle Embolie oder seltener eine lokale Thrombose [27-29].

In einem Drittel der Fälle lässt sich jedoch keine Ursache eruieren oder es werden mehrere konkurrierende Ursachen gefunden.

Bei supratentoriellen Läsionen beinhaltet das klinische Syndrom häufig neben einem plötzlich aufgetretenen motorischen oder sensorischen Defizit kortikale Symptome wie Aphasie, Apraxie, Neglekt oder Hemianopsie.

Bei infratentoriellen Läsionen sind häufig zusätzlich Zeichen einer Hirnstambeteiligung (z.B. Doppelbilder) festzustellen.

Die Prognose verschlechtert sich mit der Größe der Läsion. Auch die initiale Schwere des Syndroms sowie das Alter des Patienten und die begleitende Komorbidität haben einen Einfluss auf das klinische Outcome [27, 28].

#### 1.2.2.3. Grenzzoneninfarkt (Hämodynamischer Infarkt)

Hämodynamische Infarkte machen insgesamt nur einen geringen Anteil aller ischämischen Schlaganfälle aus. Sie entstehen bei signifikanter Drosselung des Perfusionsdruckes mit Verlust des Druckgefälles in der Gefäßperipherie oder im Zentrum eines von außen kollaterisierten Hirnbezirkes. Ursächlich ist eine schwere Stenose oder ein Verschluss einer wichtigen extra- oder intrakraniellen Arterie.

Die klinische Manifestation hämodynamischer Infarkte ist vielfältig, wie z.B. stereotype Transitorische ischämische Attacken (TIA), pseudoperiphere Paresen, andere ungewöhnliche Paresen (z.B. „man-in-the-barrel-Syndrom“), komplexe neuropsychologische Syndrome (Balint-Syndrom, Antons-Syndrom) und große kortikale Infarkte [30, 31].

Die Prognose ist prinzipiell gut, falls die zugrunde liegende Ursache der hämodynamischen Störung behandelt werden kann, z.B. eine schwere Karotisstenose operiert werden kann, oder wenn es zu einer ausreichenden Kollaterisierung über piale Arterien kommt [32].

### 1.3. TOAST-Klassifikation

Die Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles können vielfältig sein. Zur besseren Einteilung im Rahmen wissenschaftlicher Studien hat sich die so genannte TOAST-Klassifikation [33] durchgesetzt. Diese wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. Dabei erfolgt eine Einteilung in kardio-embolische Ursachen, Makroangiopathie/Stenose einer hirnersorgenden Arterie, Mikroangiopathie, andere definierbare Ursachen sowie ungeklärte Ursache /konkurrierende Mechanismen.

#### 1.3.1. Kardiale Embolie

Unter einer kardio-embolischen Ursache versteht man, dass es im Rahmen einer kardialen Embolie zu einem lokalen Verschluss einer hirnersorgenden Arterie gekommen ist. Ursächlich hierfür ist meist die Bildung eines Thrombus im Herzen begünstigt durch ein Vorhofflimmern. Andere Ursachen können ein Herztumor (z.B. Vorhofmyxom) oder eine Endokarditis sein [34].

Prinzipiell kann es bei der kardialen Embolie auch zu Gefäßverschlüssen im peripheren Gefäßsystem (z.B. Mesenterialinfarkt, Embolie in einer Extremität) kommen, aufgrund der Anatomie kommt es jedoch häufiger zu einem Hirninfarkt [35].

Kardiale Embolien verursachen etwa 30 % aller Hirninfarkte [35].

#### 1.3.2. Makroangiopathie

Unter dem Punkt „Makroangiopathie“ sind in der TOAST-Klassifikation Stenosen der hirnersorgenden Arterien (Aa. carotis, Aa. vertebrales) zusammengefasst. Dabei wird von einer Ursache durch eine Stenose („symptomatische Stenose“) nur ausgegangen, wenn es sich um eine ipsilateral zum Hirninfarkt liegende Stenose handelt und ein Stenosegrad von mindestens 70 % besteht. Auch sollte es sich um keinen lakunaren Infarkt handeln.

Prinzipiell gibt es zwei Mechanismen, wie es bei einer höhergradigen Stenose der A. carotis oder auch seltener der A. vertebralis zu einem Infarkt kommen kann.

Zum einen kann sich aus dem Bereich der Stenose ein Plaque lösen und es kommt zu einer arterio-arteriellen Embolie.

Seltener kommt es aufgrund einer höchstgradigen Stenose z.B. der A. carotis interna zu einem so genannten Grenzzoneninfarkt. Dabei kommt es zu einem Infarkt im Bereich der Grenzgebiete des Versorgungsbereichs der A. cerebri media und anterior. Aufgrund der hämodynamisch relevanten Stenose kann eine Versorgung der kleinen Endarterien nicht mehr gewährleistet werden. Es kommt zu einem Infarkt im Bereich der „letzten Wiesen“ [36].

### 1.3.3. Mikroangiopathischer Infarkt

Bei einem mikroangiopathischen Infarkt kommt es zu einem lokalen arteriosklerotischen Verschluss der kleinen perforierenden Hirnarterien. Dies wurde erstmals von Miller-Fisher gezeigt, der auch den Begriff des lakunären Infarktes prägte. Wesentliche Ursachen des lakunären Infarktes sind ein Diabetes mellitus und ein arterieller Hypertonus [15] ( Siehe auch Kapitel Lakunare Infarkte).

### 1.3.4. Andere definierte Ursachen

Hier werden in der TOAST-Klassifikation alle anderen definierbaren Schlaganfallursachen zusammengefasst. Dabei handelt es sich um durchweg seltenere Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles. Beispiele für seltenere Ursachen eines Schlaganfalles insbesondere bei jungen Patienten sind z.B. Dissektionen einer hirnversorgenden Arterie, Vaskulitiden, oder ein M. Fabry [37].

### 1.3.5. Unbekannte Ursachen/ konkurrierende Mechanismen

Unter diesem Punkt werden entweder konkurrierende Ursachen (z.B. gleichzeitiges Vorliegen von Karotisstenose und Vorhofflimmern) oder Schlaganfälle unbekannter Ursache (engl. „cryptogenic stroke“) zusammengefasst.

Die Häufigkeit eines „cryptogenic stroke“, d.h. das trotz ausführlicher Abklärung keine sichere Ursache gefunden werden kann, wird in der Literatur mit ca. 30 % angegeben [38].

## 1.4. Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles

Das Verständnis der Pathogenese sowie der Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalles ist entscheidend für das Verständnis der therapeutischen Möglichkeiten bei einem ischämischen Hirninfarkt.

Nach einem Verschluss eines lokalen Gefäßes kommt es innerhalb von einigen Minuten zum Absterben der Neurone im Infarktkern. Die Lokalisation sowie die Symptomatik sind dabei abhängig von der jeweils betroffenen Arterie. In dem Gebiet um den Infarktkern herum kommt es ebenfalls zu einer Minderversorgung des Hirngewebes. Mit Hilfe von Kollateralen kann hier jedoch eine noch ausreichende Blutzufuhr zunächst gewährleistet werden. Es kommt zwar aufgrund der verminderten Blutzufuhr zu einem Funktionsverlust, ein struktureller Schaden liegt jedoch noch nicht vor, kann jedoch im Verlauf bei nicht ausreichender Versorgung entstehen. Man bezeichnet dieses Areal um den eigentlichen Infarktkern als Penumbra oder „tissue at risk“ [39].

Ein wesentlicher therapeutischer Ansatz ist daher die Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes, um die Penumbra erneut mit ausreichend Blut und damit Nährstoffen zu versorgen [40].

## 1.5. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles

Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles können prinzipiell in nicht modifizierbare und modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden.

### 1.5.1. Nicht modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen Alter, Geschlecht sowie die genetische Prädisposition für cerebrovaskuläre Erkrankungen [41].

Ein wesentlicher Risikofaktor für ischämische Hirninfarkte ist das Alter. Die Inzidenz ischämischer Hirninfarkte steigt mit steigendem Alter. Dabei verdoppelt sich das Schlaganfallrisiko nach dem 55. Lebensjahr in jeder Lebensdekade [42, 43].

Schlaganfälle sind häufiger bei Männern als bei Frauen [43]. Auch haben Männer höhere alterspezifische Inzidenzraten als Frauen. Ausnahme hiervon sind die Altersgruppen 35-44 Jahre und älter als 85 Jahre, in denen Frauen eine etwas höhere Inzidenz haben [44].

### 1.5.2. Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles

Modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalles sind insbesondere Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ II, Nikotinabusus sowie eine Hypercholesterinämie. Andere wesentliche Co-Faktoren sind eine begleitende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [45] sowie eine koronare Herzerkrankung (KHK) [46].

Aufgrund der enormen Bedeutung der modifizierbaren Risikofaktoren in der Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle sowie ihres Einflusses auf die Langzeitprognose nach Schlaganfall mit oder ohne Therapie mit systemischer Thrombolyse soll hier näher auf diese eingegangen werden.

#### 1.5.2.1. Arterieller Hypertonus

Bluthochdruck ist der bedeutendste Risikofaktor für cerebrovaskuläre Erkrankungen. Je höher der Blutdruck ist, desto höher ist dabei das Schlaganfallrisiko [47]. Ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes um 7,5 mm Hg führt zu einer Verdopplung des Schlaganfallrisikos [48, 49].

Das Risiko einen Bluthochdruck zu entwickeln, steigt dabei mit steigendem Alter [50].

Mehr als 60 % aller Personen über 65 Jahre leiden an einem Bluthochdruck [51]. Die Behandlung eines erhöhten Blutdruckes führt zu einer Reduktion der Schlaganfallinzidenz um 35-44 % [52].

#### 1.5.2.2. Diabetes mellitus

Personen mit Diabetes mellitus haben sowohl ein erhöhtes Risiko einer Arteriosklerose als auch eine höhere Co-Morbidität mit Begleiterkrankungen, die das Risiko der Entwicklung einer Arteriosklerose erhöhen [53]. Sowohl der juvenile Diabetes mellitus Typ I als auch der Diabetes mellitus Typ II erhöhen das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen um das 2-6-fache [54]. Ein Anstieg des Blutglucosespiegels führt zu mikrovaskulären Schäden, was die

Entstehung einer Retino-, Nephro- oder Polyneuropathie begünstigt und letztlich auch insbesondere die kleinen Hirngefäße schädigt [18].

### 1.5.2.3. Hypercholesterinämie

Für Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder abgelaufenen Herzinfarkt konnte früh gezeigt werden, dass die Behandlung mit Statinen zu einer deutlichen Reduktion der Herzinfarktrate und auch der Schlaganfallhäufigkeit führt [55-57].

In einer kürzlich publizierten Studie konnte dies auch für Patienten ohne Herzerkrankung gezeigt werden [58-60].

### 1.5.2.4. Nikotinabusus

Nikotinabusus ist ein multifaktorieller Risikofaktor, der das Entstehen einer Arteriosklerose begünstigt. Raucher haben ein erheblich erhöhtes Schlaganfallrisiko [61-63]. Interessanter Weise konnte auch für das Passiv-Rauchen ein erhöhtes Risiko für cerebrale Ischämie nachgewiesen werden [64].

## 1.6. Therapie des ischämischen Schlaganfalles

Die Therapie des ischämischen Schlaganfalles kann in zwei Phasen unterteilt werden: Zum einen die Akuttherapie, zum anderen die längerfristige Rehabilitation und letztlich auch Sekundärprävention.

### 1.6.1. Akuttherapie des Schlaganfalles.

Die Akuttherapie des Schlaganfalles kann nochmals in zwei Punkte unterteilt werden: zum einen so genannte Basismaßnahmen, zum anderen das verschlossene Gefäß wiedereröffnende Therapieformen.

Studien bezüglich einer so genannten Neuroprotektion haben bislang keinen therapeutischen Effekt gezeigt [65-67], unter anderem auch die zunächst mit großen Hoffnungen verbundene Substanz NXY-059, für die in einer im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie keine Wirksamkeit gezeigt werden konnte [68].

### 1.6.1.1. Therapeutische Basismaßnahmen bei akutem Schlaganfall

Es konnte gezeigt werden, dass allein die Behandlung auf einer Stroke Unit, d.h. einer für Schlaganfälle spezialisierten Überwachungsstation, das Überleben und das funktionelle Ergebnis von Patienten mit Schlaganfall verbessert [69]. Dies wird durch die intensive Überwachung und gegebenenfalls Behandlung verschiedener wichtiger Parameter erreicht.

Eine wesentliche Rolle scheint das Blutdruckmonitoring zu spielen. Hier sind sowohl niedrige Blutdruckwerte unter 120 mm Hg systolisch, als auch hohe Blutdruckwerte über 200-220 mm Hg systolisch zu vermeiden [70, 71].

Am ehesten ist hier von einer so genannten J-Kurve auszugehen, das heißt, dass die Mortalität sowohl bei niedrigen als auch bei sehr hohen Blutdruckwerten ansteigt. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass nur wenige sichere Daten vorliegen [72, 73].

Ähnlich ist die Situation bei der Blutzuckerregulierung im Rahmen eines akuten Schlaganfalles. Es konnte gezeigt werden, dass auch Patienten ohne vorherigen Diabetes mellitus im Rahmen des akuten Schlaganfalles hohe Blutzuckerwerte haben [74].

Hohe Blutzuckerwerte sind mit einem erhöhtem Risiko für einen ungünstigen Verlauf und einer höheren Mortalität verbunden [75]. Auch gibt es Hinweise, dass eine Hyperglycämie Einfluss auf die Rekanalisationsrate bei systemischer Thrombolyse-therapie hat und ebenfalls einen negativen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis trotz einer Thrombolyse-therapie besitzt [76, 77].

Bislang existieren jedoch keine randomisierten Studien, in wie weit eine aggressive Therapie des Blutzuckers mit Insulin bei akutem Schlaganfall zu einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses bei Schlaganfallpatienten führt. Eine Senkung hoher Blutzuckerwerte wird jedoch empfohlen [70, 78].

Ein weiterer wichtiger Teil der Basismaßnahmen ist das Verhindern von Sekundärkomplikationen nach ischämischen Schlaganfall, wie z.B. Aspiration, tiefe Beinvenenthrombose, Pneumonie etc.[33, 79].

Das gleichzeitige Auftreten von Schlaganfall und akutem koronarem Syndrom ist nicht selten und erfordert eine engmaschige Überwachung. Schlaganfälle insbesondere im periinsulären Bereich des rechten Cortex führen häufig zu Herzrhythmusstörungen [80], auch hier ist eine engmaschige Kontrolle indiziert.

Eine wesentliche Komplikation nach ischämischen Schlaganfall ist das Auftreten von Aspirationspneumonien. Die Häufigkeit wird mit bis zu 40 % angegeben. Die Therapie erfolgt Resistenzgerecht mit Antibiotika. Eine Primärprophylaxe mit Antibiotika führt zwar zu einer Reduktion der Inzidenz von Aspirationspneumonien, verbessert jedoch nicht das funktionelle Ergebnis des Patienten [81].

In diesem Zusammenhang gibt es Hinweise, dass es im Rahmen eines akuten Schlaganfalls zu einer deutlichen Immunreaktion des Körpers kommt [82]. So konnte gezeigt werden, dass ein bei Aufnahme erhöhtes CRP ein wichtiger prognostischer Marker für eine erhöhte Mortalität ist [83].

Fieber über 38 Grad Celsius sollte gesenkt werden. Zwar existieren keine randomisierten Studien, die einen Effekt belegen, jedoch gibt es tierexperimentelle Arbeiten, die eine gewisse Neuroprotektion gezeigt haben. Aufgrund der Einfachheit der Durchführung, wird eine Temperatursenkung sowohl mit medikamentösen (z.B. Paracetamol, Metamizol) und mechanischen (Wadenwickel) Maßnahmen empfohlen [84-86].

Andere Maßnahmen der Basistherapie sind neben der Überwachung der Vitalparameter auch die Überwachung auf mögliche Hirndruckzeichen. So konnte in einer Meta-Analyse nachgewiesen werden, dass eine frühzeitige Hemikraniektomie bei Patienten < 60 Jahren mit malignem A. cerebri media Infarkten sowohl die Überlebenswahrscheinlichkeit als auch das funktionelle Outcome verbessern [87].

#### 1.6.1.2. Verfahren, die zu einer Wiedereröffnung des Gefäßes führen

Zu diesen Therapieformen zählen die am häufigsten verwendete systemische Thrombolyse, die intraarterielle Thrombolyse, die ultraschallgestützte Thrombolyse (Sonothrombolyse) sowie die mechanische Wiedereröffnung mittels Katheter.

##### 1.6.1.2.1. Mechanische Wiedereröffnung mittels Katheter

Die mechanische Wiedereröffnung eines verschlossenen Hirngefäßes ist bislang noch kein etabliertes Therapieverfahren. Es wird am häufigsten im Rahmen einer Basilaristhrombose eingesetzt, zum Teil kombiniert mit einer intra-arteriellen Lysetherapie [88].

Dabei wird ein Katheter über einen Zugang in der Leiste bis zu dem verschlossenen Gefäß geführt und dieses dann geweitet.

Randomisierte Studien insbesondere im Vergleich zur systemischen Lysetherapie existieren nicht. Diese Therapieform muss daher bislang als experimentell angesehen werden [89, 90].

#### 1.6.1.2.2. Sonothrombolyse

Bei dieser Therapieform wird versucht, sich die mechanischen Eigenschaften des Schalls zu nutze zu machen. Dabei wird mittels einer Sonde von außen durch die Schädeldecke das verschlossene Gefäß beschallt.

Ein Hauptproblem ist hierbei, dass ein Grossteil der Schallwellen bereits von der Schädeldecke reflektiert wird. Alexandrov et al. konnten jedoch zeigen, dass Patienten die systemisch lysiert wurden und zusätzlich mit einem handelsüblichen 2 MHz Schallkopf beschallt wurden, ein funktionell besseres Ergebnis und höhere Rekanalisationsraten des verschlossenen Gefäßes hatten, als Patienten, die mit systemischer Lysetherapie allein behandelt wurden [91].

Ein weiterer Ansatz besteht in dem von Molina et al gezeigtem Verfahren, die Sonothrombolyse mit Microbubbles zu kombinieren [92].

Eine Erhöhung der Schallenergie führt jedoch zu einem deutlichen Anstieg des Risikos einer Hirnblutung [93].

#### 1.6.1.2.3. Intra-arterielle Lysetherapie

Bei der intra-arteriellen Lysetherapie wird ähnlich wie bei der mechanischen Kathetertherapie ein Katheter bis zu dem verschlossenen Gefäß gebracht. Dort wird dann lokal mit rt-PA (siehe Kapitel 1.7.1.2) behandelt. Vorteil ist, dass geringere Dosen des Medikamentes gebraucht werden und eine genauere Dosierung möglich erscheint [94, 95].

Nachteile sind, dass die Methode nicht überall verfügbar ist und einen hohen Aufwand an Personal benötigt, da eine 24-h Rufbereitschaft bestehen muss.

Insgesamt gibt es bislang nur wenige Daten zur intra-arteriellen Thrombolysebehandlung, die Ergebnisse der Baseler Arbeitsgruppe zeigen jedoch letztlich recht gute Rekanalisationsergebnisse, wobei einschränkend gesagt werden muss, das Daten in wie Weit die Patienten profitieren ebenfalls spärlich sind [96, 97].

Insgesamt handelt es sich hier ebenfalls um ein experimentelles Verfahren, dass jedoch vor allem bei der Basilaristhrombose [98] und neuerdings auch bei proximalem Verschluss der A. cerebri media Verwendung findet [97].

#### 1.6.1.2.4. Systemische Thrombolysetherapie

Die systemische Lysetherapie ist die gegenwärtig einzige zugelassene medikamentöse Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles. Aufgrund der Wichtigkeit dieser Therapieform nicht nur für die hier vorliegende Arbeit, soll in Kapitel 1.7 genauer auf sie eingegangen werden.

#### 1.6.2. Sekundärprävention des Schlaganfalles

Wichtigstes Ziel nach stattgehabtem Hirninfarkt ist die Verhinderung eines erneuten Ereignisses. In der Literatur wird die kumulative 5-Jahres Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalles mit 24-42 % angegeben [24, 99-101], davon treten etwa ein Drittel innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Ereignis auf [102].

Zusammenfassend kann man zwischen Kontrolle vorhandener Risikofaktoren und spezifischer Sekundärprophylaxe unterscheiden.

##### 1.6.2.1. Behandlung von Risikofaktoren

Ein vorhandener Arterieller Hypertonus sollte behandelt werden, Zielwert sollte ein systolischer Blutdruck  $< 140$  mm Hg sein [103, 104]. Bei vorhandenem Diabetes mellitus sollte eine Blutzuckereinstellung vorgenommen werden [70, 104], Raucher sollten zur Nikotinabstinenz angehalten werden [63, 104].

Patienten mit erhöhtem Cholesterinwerten sollten mit einem Statin behandelt werden [58, 59].

Ferner sollte auf ausreichend Bewegung und ausgewogene Ernährung geachtet werden [104].

## 1.6.2.2. Spezifische Sekundärprävention

### 1.6.2.2.1. Patienten mit Vorhofflimmern

Patienten mit permanenten oder intermittierenden Vorhofflimmern sollten falls keine Kontraindikationen vorliegen antikoaguliert werden. Die Ziel-INR sollte 2-3 betragen [105, 106].

### 1.6.2.2.2. Patienten mit symptomatischer Karotisstenose

Basierend auf Daten von mehr als 1400 Patienten konnten sowohl die nordamerikanische NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarteriectionomy Trial) [107, 108] und Europäische ECST (European Carotid Surgery Trial) [109, 110] unabhängig voneinander zeigen, dass für Patienten mit symptomatischer höhergradiger Karotisstenose die Endarteriektionomie einen positiven Effekt auf die Mortalität sowie die Schlaganfallrezidivhäufigkeit hatte.

Diese sollte nach einer neueren Untersuchung bei kleinen bis mittelgrossen Schlaganfällen möglichst rasch durchgeführt werden [111].

### 1.6.2.2.3. Patienten ohne Vorhofflimmern oder symptomatischer Karotisstenose

Für alle anderen Patienten ist eine lebenslange Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer angezeigt.

Hierfür stehen Acetylsalicylsäure (ASS) 75-300 mg [112, 113], Clopidogrel 75 mg [114] sowie eine Kombination aus retardiertem Dipyridamol (2x200 mg/Tag) und ASS 2x25 mg (Aggrenox®) zur Verfügung [115, 116].

## 1.7. Die systemische Lysetherapie

Wie bereits oben erwähnt, ist die systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA innerhalb eines 3-h Zeitfensters die gegenwärtig einzige zugelassene medikamentöse Therapie des ischämischen Schlaganfalles.

Wie bereits im Kapitel zur Pathophysiologie erwähnt, führt der Verschluss einer Hirnarterie zur Verminderung der Hirndurchblutung und innerhalb von Minuten zur ischämischen Infarzierung mit einem zentral gelegenen, irreversibel geschädigten Infarktkern und einem diese Zone umgebenden Risikogewebe mit reduziertem Funktions- aber erhaltenem Strukturstoffwechsel (ischämische Penumbra) [117].

Aus diesen pathophysiologischen Überlegungen lässt sich die Rationale der thrombolytischen Therapie des ischämischen Schlaganfalles ableiten: Ziel ist die Lyse des oblitierenden Thrombus mit konsekutiver Wiederherstellung des Blutflusses durch zerebrovaskuläre Rekanalisation [118].

### 1.7.1. Randomisierte Studien zur intravenösen Thrombolyse

Im Wesentlichen wurden zwei Medikamente in großen randomisierten Studien zur Lysebehandlung des ischämischen Schlaganfalles untersucht: Zum einen Streptokinase, zum anderen rt-PA.

### 1.7.2. Thrombolyse-Studien mit Streptokinase

In insgesamt drei großen randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von Streptokinase bei akuten Schlaganfallpatienten untersucht.

In der MAST-I (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy)-Studie, einer randomisierten, nicht plazebokontrollierten italienischen Untersuchung, wurde Streptokinase gegen Aspirin und Streptokinase plus Aspirin bei akuter zerebraler Ischämie innerhalb eines Therapiezeitfensters von 6 h nach Symptombeginn verglichen. Die Studie musste vorzeitig wegen erhöhter Mortalität in der Streptokinase-Gruppe abgebrochen werden [119].

Der Multicenter Acute Stroke Trial-Europe (MAST-E) randomisierte Patienten mit Hirninfarkten im Stromgebiet der A. carotis interna innerhalb eines 6 Stunden Zeitfensters entweder zu 1,5 MIU Streptokinase oder Plazebo [120].

Primärer Endpunkt war ein modified Rankin Scale Score (mRS)  $\geq 3$  (Abhängigkeit oder Tod) nach 6 Monaten; Sicherheitsgrößen waren 10 Tage Mortalität und intracranielle Blutung.

Insgesamt wurden 310 Patienten (156 in der Verum-Gruppe, 154 in der Placebogruppe) eingeschlossen. Die Studie musste vorzeitig beendet werden, da sich eine erhöhte Letalität in der Verumgruppe zeigte.

Es bestand kein Unterschied für den primären Endpunkt bei signifikant erhöhter 10-Tage-Letalität, die meistens durch ein erhöhtes Risiko einer Hirnblutung bedingt war (34 % vs. 18,2%,  $p=0.002$ ).

Eine weitere doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie, die Australian Streptokinase Studie (ASK), schloss Patienten innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn für eine Therapie mit 1,5 MIU Streptokinase oder Placebo ein [121].

Ziel war eine Reduktion der Mortalität sowie der Behinderung gemessen mit dem Barthel-Index (Barthel-Index  $BI < 60$ ).

Auch hier musste die Studie nach Einschluss von 340 Patienten vorzeitig beendet werden. Patienten im 3-4 Stunden ( $N=270$ ) Zeitfenster hatten ein signifikant schlechteres Outcome ( $p=0.04$ ) als jene im 3 h Fenster ( $N=70$ ). Nach 3 Stunden war die Letalität in der Verumgruppe signifikant erhöht (RR 1,98, KI 1,18-3,35), ebenso wie das Blutungsrisiko (13,2 % Vs 3 %;  $p < 0.01$ ).

Zusammengefasst mussten alle Streptokinase-Studien wegen erhöhter früher Mortalität und erhöhten intracraniellen Blutungsraten vorzeitig beendet werden. Daher ist die intravenöse Gabe von Streptokinase bei akuten Schlaganfallpatienten nicht indiziert, da eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden konnte.

### 1.7.3. Thrombolyse-Studien mit rt-PA

T-PA (Gewebespezifischer Plasminogenaktivator, englisch tissue plasminogen activator) ist ein körpereigenes Enzym, das aus den Endothelzellen der Gefäßwand freigesetzt wird. Es wirkt als endogener Aktivator der Fibrinolyse und wandelt Plasminogen direkt in Plasmin um. Dadurch wird die Blutgerinnung gehemmt.

Getechnisch wurde eine Variante, Alteplase (recombinant tissue plasminogen activator), Handelsname Actilyse®, hergestellt. Dieses als Fibrinolytikum u.a. beim Herzinfarkt, der akuten Lungenembolie und eben beim ischämischen Schlaganfall eingesetzt [122].

Neben der durch die Fibrinolyse möglichen Komplikationen einer Blutung wird als mögliche Nebenwirkung jedoch auch eine mögliche Neurotoxizität diskutiert [123-126].

Insgesamt wurden seit 1995 fünf Studien mit rT-PA bei akuten Schlaganfallpatienten publiziert: die europäische ECASS I-Studie [127] und die amerikanische NINDS-Studie [128], beide publiziert im Jahr 1995, sowie die 1998 publizierte ECASS II-Studie [129] und 1999 publizierte ATLANTIS-Studie [130].

Erst 2008 erfolgte dann die Publikation der ECASS III-Studie, die nur Patienten zwischen einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden einschloss und zeigen konnte, dass auch Patienten in diesem Zeitfenster von einer systemischen Thrombolysetherapie profitieren [131].

Insgesamt wurden in den ersten vier Studien 2657 Patienten zu entweder Plazebothherapie (N=1316) oder intravenöser Gabe von rt-PA (N=1341) innerhalb von 0-3h (NINDS) 3-5h (ATLANTIS) oder 0-6 h (ECASS I und II) nach Symptombeginn randomisiert.

Alle vier Studien verlangten ein initiales CT zum Ausschluss einer Hirnblutung, mit Ausnahme der NINDS-Studie hatten alle anderen Studien auch zusätzliche CT Ausschlusskriterien wie z.B. frühe Ischämiezeichen von mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums.

Alle Studien benutzten eine einstündige Infusion mit 10% Bolusgabe, einer Dosis von 0,9 mg/pro Kilogramm Körpergewicht bis maximal 90 mg rt-PA mit Ausnahme von ECASS I (1,1 mg/kg KG, max 100 mg). Außer der NINDS-Studie hatten alle Studien eine obere Altersgrenze von 80 Jahren.

#### 1.7.3.1. NINDS-Studie

In die NINDS-Studie ("National Institute of Neurological Disorders and Stroke") wurden insgesamt 624 Patienten (jeweils 312) zu Plazebo oder rt-PA innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn (die Hälfte der Patienten innerhalb von 1,5 Stunden) randomisiert [128].

Letztlich bestand die NINDS-Studie aus zwei Einzelstudien, NINDS I und NINDS II.

In NINDS I war der primäre Endpunkt die schnelle neurologische Normalisierung auf der NIH-Stroke-Skala (NIHSS). Dieser Endpunkt wurde in der NINDS I Studie verfehlt, d.h. eine schnelle klinische Verbesserung nach Lysetherapie konnte nicht gezeigt werden.

Primärer Endpunkt in der NINDS II –Studie war das klinische Outcome nach 3 Monaten (Barthel-Index(BI), modified Rankin Scale(mRS), Glasgow outcome Scale (GOS), NIHSS) mit Auswertung der einzelnen Scores und allen vieren als kombiniertem Endpunkt. Ein gutes Outcome war dabei definiert als NIHSS  $\leq$  1, GOS=1, BI  $\geq$  95, oder mRS  $\leq$  1.

Der mediane NIHSS-Score bei Einschluss betrug 14 in der Verum- und 15 in der Plazebogruppe.

Es zeigte sich ein positiver Behandlungseffekt für rt-PA in allen vier 3-Monats-Outcome Parametern: BI (50 % Vs 38 %,Odds Ratio (OR) 1,6 (Konfidenzintervall (KI) 1,1-2,5), $p=0.026$ ; ), mRS (39 % Vs 26 %,OR 1,7 (KI 1,1-2,5), $P=0.019$ ; GOS (44 % Vs 32 %,OR 1,6, (KI 1,1-2,5),  $p 0.025$ ; NIHSS(31 % Vs 20 %,OR 1,7(KI 1,0-2,8), $p= 0,033$ ; kombinierter Endpunkt (OR 1,7(KI 1,2-2,6), $p=0,008$ ).

Die absolute prozentuale Differenz (absolute Risikoverminderung) betrug 2 % ( 11 Vs 13 %), dies entspricht 11-13 Patienten mehr mit einem guten Outcome bei 100 behandelten oder einer Number needet to treat von 7.

Symptomatische Hirnblutungen waren bei rt-PA signifikant häufiger (6,4 % Vs 0,6 %;  $p < 0,001$ ).

Nach Publikation der NINDS-Studie wurde rt-PA 1996 in den USA für die Behandlung des akuten ischämischen Hirninfarktes innerhalb eines 3 Stunden Zeitfensters zugelassen, die Zulassung in Deutschland erfolgte im Jahr 2000.

### 1.7.3.2. ECASS I –Studie

ECASS I war eine prospektive, multizentrische, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie, die 620 Patienten für entweder rt-PA oder Plazebo innerhalb von 6 Stunden randomisierte. Dabei wurde abweichend von der NINDS –Studie eine Dosis von 1,1 mg/kg Körpergewicht verwendet [127].

Primäre Endpunkte waren ein Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe von 15 Punkten im BI und ein Punkt auf der mRS an Tag 30.

Sekundäre Endpunkte waren kombinierter Barthel-Index und modified-Rankin-Score, Scandinavian Stroke Scale (SSS) an Tag 90 und 30-Tage-Letalität.

Der mediane initiale NIHSS war 13 in der rt-PA-Gruppe und 12 in der Plazebogruppe.

ECASS I war die erste Thrombolysestudie, die CT-Ausschlusskriterien benutzte. Patienten mit Infarktfrühzeichen in mehr als einem Drittel des Mediaterritoriums wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

In Erwartung einer hohen Anzahl von Protokollverletzungen aufgrund der erstmalig eingeführten frühen CT-Infarktzeichen wurde zusätzlich zur primären „Intention-To-Treat“-Gruppe (ITT) prospektiv eine „Target-Population“ (TP) definiert.

Trotz dieser vordefinierten Parameter wurden bei 109 Patienten Protokollverletzungen festgestellt (17,4 %), bei 66 Patienten (ca. 11 % aller Patienten) waren dies übersehene frühe Infarktzeichen.

In der ITT-Gruppe gab es keinen Unterschied bei den primären Endpunkten. In der TP-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der rt-PA Gruppe für die mRS ( $p=0,035$ ) und den kombinierten BI und mRS ( $p<0,001$ ).

Die Rückbildung neurologischer Defizite war am Tag 90 signifikant besser in der Verumgruppe ( $p=0,03$ ), es gab signifikant häufiger parenchymale Hirnblutungen in der Verumgruppe (19,8 % vs. 6,5 %,  $p<0,001$ ).

Eine Post-hoc Analyse der Patienten, die innerhalb von 3 Stunden behandelt wurden, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen Placebo- und rt-PA Gruppe. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass insgesamt nur 87 Patienten in ECASS I innerhalb eines 3-Stunden Zeitfensters eingeschlossen und behandelt wurden.

### 1.7.3.3. ECASS II-Studie

Insgesamt 800 Patienten wurden in der ECASS II-Studie für entweder 0,9 mg/kg KG rt-PA ( $n=409$ ) oder Placebo ( $n=391$ ) innerhalb von 6 h nach Symptombeginn (stratifiziert in 0-3 vs. 3-6 h) randomisiert [129].

Primärer Endpunkt war der mRS-Score am Tag 90, dichotomisiert in günstiges (mRS 0-1) und ungünstiges (mRS 2-6) Outcome.

Sekundäre Endpunkte waren ein kombinierter BI und mRS-Score am Tag 90 sowie die NIHSS am Tag 30.

Eine post-hoc Analyse benutzte eine alternative Dichotomisierung in Unabhängigkeit (mRS 0-2) vs. Abhängigkeit oder Tod (mRS 3-6).

Der neurologische Schweregrad bei Einschluss war sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe 11, somit um 2-3 Punkte niedriger als in der NINDS-Studie.

Die Letalität war in beiden Gruppen ähnlich (10,5 % vs. 10,7 %). In der Verumgruppe zeigte sich jedoch ein deutlich höherer Anteil tödlicher Hirnblutungen (11 vs. 2 Patienten). Umgekehrt verstarben mehr Patienten in der Placebogruppe an einem raumfordernden Hirnödem (17 vs. 8 Patienten).

Symptomatische Hirnblutungen waren in der Verumgruppe 4-fach häufiger im Vergleich zur Placebogruppe (48 vs. 12 Patienten), insgesamt jedoch geringer als in der ECASS I Studie.

ECASS II erreichte keinen signifikanten Unterschied für den primären Endpunkt (mRS 0-1:40,3 % vs. 36,6 %,  $p=0.227$ ) bei einem signifikanten Unterschied für die Tag 30-NIHSS ( $p=0.035$ ).

Die alternative Dichotomisierung zeigte jedoch einen signifikanten Vorteil für rT-PA (mRS 0-2:54,3 % Vs 46 %,  $p=0.024$ ).

Wie schon in ECASS I bestand kein signifikanter Unterschied in der 3-Stunden-Kohorte wegen der kleinen Patientenzahlen ( je 80 Patienten pro Gruppe).

#### 1.7.3.4. Atlantis-Studie

Die Atlantis-Studie begann 1991 und sollte initial die Effektivität und Sicherheit einer thrombolytischen Therapie mit rt-PA im 6-Stunden Zeitfenster demonstrieren [130].

Nach mehreren Protokolländerungen wurde das Zeitfenster auf 3-5 Stunden modifiziert.

Der primäre Endpunkt war ein NIHSS-Score  $\leq$  am Tag 90, sekundäre Endpunkte waren das Outcome am Tag 30 und 90 ermittelt mit BI, mRS und GOS. Eine ITT-Population von 613 Patienten wurde eingeschlossen, von denen 547 innerhalb von 3-5 h nach Symptombeginn behandelt wurden (TP-Gruppe).

Das initiale Schlaganfalldefizit gemessen mit dem mittleren NIHSS betrug sowohl in der Verum als auch in der Placebogruppe 10, deutlich geringer als in der NINDS-Studie (14).

Es fanden sich keine Unterschiede in einem der primären (34% vs. 32 %,  $p=0,65$ ) oder sekundären Endpunkte. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied im Anteil voll- oder nahezu vollständiger ( $\leq 1$  NIHSS-Punkte) Rückbildung neurologischer Symptome (44,9 % vs. 36 %,  $p=0,03$ ), die aber keinen Effekt auf das Gesamt-Outcome hatte. Die Behandlung mit rt-PA erhöhte die Rate intrakranieller Blutungen signifikant (7,0 % vs. 1,1 %,  $p < 0,001$ ).

#### 1.7.4. Meta-Analysen

Zur besseren Beurteilung der wissenschaftlichen Evidenz wurden insgesamt drei Meta-Analysen durchgeführt, um die Wirksamkeit der systemischen Lysetherapie besser abschätzen zu können.

##### 1.7.4.1. Ältere Meta-Analysen

In einer Meta-Analyse von Hacke et al wurden die beiden ECASS-Studien sowie die NINDS-Studie eingeschlossen. Insgesamt waren 2044 Patienten (1034 mit r-PA behandelt, 1010 mit Plazebo) in diesen Studien eingeschlossen worden [132].

Es konnte gezeigt werden, dass es durch eine systemische Lysetherapie trotz einer signifikant höheren Rate an Blutungskomplikationen zu einer deutlichen Reduktion des Auftretens eines schlechten Outcomes (mRS 3-6) kommt. Der beobachtete Vorteil durch die Therapie entsprach einer „number-needed-to-treat“ (NNT) von 11 im Zeitfenster bis zu 6 Stunden und von 7 im 3 Stunden Fenster. Die Mortalität war bei Verum und Plazebo nicht signifikant unterschiedlich.

In einer anderen Analyse von Wardlaw et al aus Edinburgh [133] wurden insgesamt 5216 Patienten unabhängig des in der jeweiligen Studie verwendeten Zeitfensters, der thrombolytischen Substanz sowie der Art der Behandlung (intraarteriell, intravenös) eingeschlossen. Auch in dieser Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Blutungsrisiko durch die Therapie. Dies wird jedoch durch den Nutzen der Therapie mehr als ausgeglichen.

Im Vergleich der mehreren Substanzen zeigte rt-PA das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis. Ferner war der Nutzen im 3 Stunden Zeitfenster höher als im erweiterten Zeitfenster von 6 Stunden.

##### 1.7.4.2. Kombinierte Analyse ECASS, Atlantis, NINDS

Im Jahr 2004 schließlich wurde eine kombinierte Analyse der NINDS-Studie, der beiden ECASS –Studien sowie der ATLANTIS-Studie veröffentlicht [134].

Im Gegensatz zu den beiden vorangehenden Meta-Analysen handelte es sich hierbei um eine nachträgliche Analyse der ursprünglich in den Studien erhobenen Daten. Hierzu wurden gemeinsame Datenelemente der Studien zusammengefasst und mittels multivariater Analyse der Einfluss der Zeit vom Symptombeginn bis zum Therapiebeginn („onset-to-needle-time“) untersucht.

auf das klinische Outcome nach 90 Tagen und das Auftreten symptomatischer Blutungen untersucht.

Die Daten von 2775 Patienten konnten in die Analyse eingebracht werden.

Es zeigte sich, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes mit steigender „onset-to-needle-time“ verringert.

So ist die Chance eines guten Outcomes bei einer Behandlung innerhalb der ersten 90 Minuten nach Einsetzen der Symptomatik noch um das 2,8-fache (KI 1,8-4,5) gegenüber Placebo gesteigert. Bei einer Behandlung zwischen 91 und 180 Minuten um ein 1,6-faches (KI 1,1-2,2), bei 181-270 min 1,4-fach (KI 1,1-1,9) und bei 271-360 nur noch 1,2 (nicht signifikant, KI 0,9-1,5).

Die Mortalität nimmt in den gleichen Zeiträumen zu und ist schließlich für das Intervall 271-360 min geringfügig erhöht (HR 1,45, 1,02-2,07).

Eine symptomatische intrakranielle Blutung trat bei 5,9 % der rt-PA –behandelten Patienten ein (im Vergleich bei Placebo 1,1 %,  $p < 0,001$ ).

Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer symptomatischen Blutung war das Alter des Patienten. Ein Zusammenhang zwischen „onset-to-needle-time“ und intrakranieller Blutung konnte nicht nachgewiesen werden.

Aus diesen Daten schlussfolgerten die Autoren, dass der Nutzen der Behandlung mit der Zeit abnimmt und speziell für das sehr frühe Zeitfenster unter 90 Minuten am größten ist.

#### 1.7.5. Anwendungsregister SITS-MOST

Eine der Voraussetzungen für die 2000 erfolgte vorläufige Zulassung von rt-PA in Europa durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) war das Führen eines Anwendungsregisters zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität von rt-PA in der klinischen Routine.

Dies wurde im SITS-MOST-Register verwirklicht.

SITS-MOST erfasste dabei lediglich streng nach Zulassung behandelte Patienten aus den Ländern der EU, Island, Norwegen und der Schweiz. Patienten über 80 Jahre wurden nicht erfasst, da hierfür keine Zulassung der EMA vorliegt.

Insgesamt wurden in 265 Zentren mehr als 5000 Patienten eingeschlossen. Nach 90 Tagen waren 53,4 % der Patienten funktionell unabhängig (mRS 0-2), die Mortalität war mit 12,8 %

geringer als in den randomisierten Studien. Die Inzidenz intrakranieller Blutungen war mit 7,3 % vergleichbar [135].

#### 1.7.6. Kosten und ökonomische Aspekte der Thrombolyse

Die Wirtschaftlichkeit einer Therapie ist aufgrund seit Jahren steigender Kosten im Gesundheitssystem und nur begrenzt verfügbaren Ressourcen ein wichtiger Aspekt.

In einer Untersuchung von im Rahmen der NINDS-Studie gesammelten Daten wurden die geschätzten Aufwendungen und Folgekosten von mit rt-PA behandelten und nicht behandelten Patienten verglichen.

In der NINDS-Studie waren behandelte Patienten früher aus der stationären Behandlung entlassen worden. Zudem wurden diese Patienten auch signifikant häufiger nach Hause und nicht in eine Rehabilitationseinheit entlassen. Insgesamt wurden die Ersparnisse auf ca. 4,5 Millionen Dollar pro 1000 Patienten geschätzt [136].

Eine europäische Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen [137]. Auch hier ergab sich eine effektive Kostenersparnis durch eine Thrombolysetherapie, vor allem durch einen geringeren Behinderungsgrad der betroffenen Patienten und daraus resultierend eine bessere Lebensqualität und geringere Folgekosten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Sandercock in seiner Meta-Analyse [138].

#### 1.7.7. Zusammenfassung Systemische Thrombolyse

Zusammenfassend gibt es nur eine a priori positive Studie aber starke Hinweise aus post-hoc Analysen und gepoolten Daten für die Wirksamkeit der systemischen Lysetherapie mit rt-PA innerhalb des drei Stunden Zeitfensters. In der Europäischen Union ist die systemische Lysetherapie mit rt-PA gegenwärtig innerhalb eines 3- Stunden Zeitfensters für Patienten von 18-80 Jahren zugelassen und derzeit die einzig wirksame Therapie des ischämischen Schlaganfalls.

Nach Publikation der ECASS III-Studie ist in näherer Zukunft mit einer Zulassung für ein Zeitfenster bis 4,5 Stunden zu rechnen.

## 2. Fragestellung

In der zulassungsrelevanten NINDS-Studie [128] konnte ein positiver Effekt von rt-PA im Vergleich zu Placebo auf das funktionelle Ergebnis nach drei Monaten nachgewiesen werden, interessanter Weise jedoch kein positiver Effekt nach 48 Stunden. Die Mehrzahl der bisherigen Arbeiten und Verlaufsbeobachtungen zur systemischen Lysetherapie beschränken sich auf einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten. In wie weit der Effekt der Lysetherapie tatsächlich persistiert, ist bislang nur spärlich untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Patienten, die systemisch lysiert worden sind, für einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Dabei soll festgestellt werden, ob das nach 3 Monaten erzielte funktionelle Ergebnis nach Lysetherapie auch über einen längeren Zeitraum konstant bleibt, oder es z.B. wieder zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes kommt. Um mögliche Einflussfaktoren zu erfassen, sollte die Compliance bezüglich der eingesetzten Sekundärprophylaxe dieser Patienten untersucht, und die Behandlung der vaskulären Risikofaktoren überprüft werden.

Eine weitere wichtige Fragestellung ist die Ermittlung der Mortalität, des Schlaganfallrezidivrisikos dieser Patienten sowie das Risiko für andere kardiovaskuläre Erkrankungen im Langzeitverlauf.

Auch sollen mögliche Langzeitnebenwirkungen der systemischen Lysetherapie erfasst werden. Hierzu sollen Todesursachen im Langzeitverlauf sowie die Häufigkeit einer Post-Stroke Epilepsie ermittelt werden, insbesondere da es wie in der Einleitung bereits erwähnt experimentelle Daten zu einer möglichen Neurotoxizität von rt-PA gibt [123, 126, 139].

Weiterhin soll ermittelt werden, wie viele der therapierten Patienten nach der Therapie tatsächlich wieder zu Hause wohnen und wie viele der Patienten Hilfe im täglichen Leben benötigen.

Ein letzter Punkt ist festzustellen, in wie weit die Patienten über die Notwendigkeit eines sofortigen Handelns bei erneuten Schlaganfallsymptomen informiert sind.

### **3. Methoden**

Diese prospektive klinische Studie wurde an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie und klinische Neurophysiologie der Charite-Campus Benjamin Franklin durchgeführt.

Dieses Krankenhaus hat ein Einzugsgebiet von ca. 500 000 Menschen. Pro Jahr werden mehr als 800 Schlaganfälle behandelt, davon ca. 700 ischämische Ereignisse und transitorische ischämische Attacken.

#### **3.1. Patientenkollektiv und Erhebung der Basisdaten**

Seit 1998 wird an der Charite- Campus Benjamin Franklin die systemische Lysetherapie des akuten ischämischen Schlaganfalles innerhalb eines drei Stunden Zeitfensters systematisch durchgeführt mit prospektiver Erfassung aller behandelten Patienten in der Akutphase und Nachsorge.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für eine systemische Lysetherapie werden hier in Tabelle 1 kurz zusammengefasst. Ein Alter über 80 Jahre war anders als in anderen Zentren kein hartes Ausschlusskriterium. Die Lysetherapie wurde bei diesen Patienten - abhängig vom biologischen Gesamtzustand - nach besonderer Aufklärung bzw. als Heilversuch off-label durchgeführt.

Alle Patienten erhielten vor Durchführung der Lysetherapie eine Blutuntersuchung mit Gerinnungsstatus, Blutbild, Elektrolyten, CRP, Blutglucose, Kreatinin und Leberenzymen. Ebenfalls erfolgte eine ausführliche körperlich-nerologische Untersuchung und Ermittlung des NIHSS zur Beurteilung der Schwere des neurologischen Defizits, sowie des Barthel-Index und des Rankin bei Aufnahme, um die Schwere des initialen Schlaganfall-Syndroms abzuschätzen. All dies wurde von einem spezialisierten, in der Behandlung von Schlaganfällen spezialisiertem Team aus Assistenz- und Fachärzten durchgeführt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der systemischen Lysetherapie

Einschlusskriterien	Ereignis < drei Stunden nach Symptombeginn Keine Blutungszeichen in der Computertomographie NIHSS > 5 Kein Widerspruch durch den Patienten oder Angehörige nach Aufklärung über mögliche Risiken der Therapie
Ausschlusskriterien	Blutung in der Computertomographie ECASS-CT Kriterien (Infarktfrühzeichen in mehr als 1/3-ACM-Territorium) Ereignis > 3 Stunden zurückliegend Thrombozytenzahl < 100 000/nl Zurückliegende Hirnblutung Operation in den letzten 4 Wochen Schwere lebensverkürzende Erkrankung Einnahme von Antikoagulantien mit INR >1,5 Schwere gastrointestinale oder andere Blutung in den letzten 2 Wochen Blutdruck > 185 mm Hg systolisch/110 mm Hg diastolisch vor Therapiebeginn

Alle Patienten erhielten bei Eintreffen in der Klinik umgehend eine kraniale Computertomographie zum Ausschluss einer Hirnblutung.

Die kraniale Computertomographie wurde ferner sorgfältig auf das Vorliegen von Frühzeichen untersucht. Dabei erfolgte eine Einteilung in

1. Keine Frühzeichen
2. Diskrete Frühzeichen (Media densa, verstrichene Mark-Rinden-Grenze)
3. Deutliche Frühzeichen (verstrichene Gyri, Infarktzeichen in einem Drittel des Territoriums der A. cerebri media)

Frühzeichen in mehr als einem Drittel des Territoriums der A. cerebri media waren entsprechend der ECASS-Studie ein Ausschlusskriterium.

Für jeden Patienten wurden die Zeit vom Ereignis bis zur Beginn der Lysetherapie („Onset-to-needle-time“), vom Ereignis bis zum Eintreffen ins Krankenhaus („Onset-to-door“), vom Eintreffen ins Krankenhaus bis zur Lysetherapie („door-to-needle-time“) sowie vom Eintreffen bis zur Durchführung der CT („door-CT-time“) und von der CT-Untersuchung bis zum Therapiebeginn („CT-needle-time“) ermittelt.

Die Therapie selbst wurde mit einer Dosis von 0,9 mg Actilyse® pro kg Körpergewicht durchgeführt, wobei die Maximaldosis 90 mg betrug. Dies wurde intravenös über eine Stunde verabreicht, davon wurden 10 % als Bolus zu Therapiebeginn gegeben.

Es wurden mögliche Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) oder koronare Herzerkrankung erfasst. Weiterhin wurde erhoben, ob die Patienten bereits vor dem Schlaganfallereignis Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenfunktionshemmer eingenommen hatten oder bereits einen Schlaganfall erlitten hatten.

Des Weiteren wurden der initiale Blutdruck bei Aufnahme sowie der Blutglukose-Spiegel registriert.

In Tabelle 2 sind zur besseren Übersichtlichkeit nochmals alle bei Aufnahme erfassten Basisparameter aufgeführt.

Tabelle 2: Bei Aufnahme erfasste Basisparameter

NIHSS
Systolischer Blutdruck
Diastolischer Blutdruck
Blutglucose
Arterieller Hypertonus
Diabetes mellitus
Hypercholesterinämie
Nikotinabusus
KHK
pAVK
Vorherige ASS-Einnahme
Vorheriger Schlaganfall
“Onset-to-needle-time”
“Door-to-needle-time”

“Door-ct-time”

“Ct-needle-time”

Vorhandensein von Frühzeichen in der initialen Computertomographie

Alle Patienten wurden während der Therapie und mindestens 24 Stunden nach der Therapie überwacht, Zielgrösse für den systolischen Blutdruck war  $< 180$  mm Hg, diastolisch  $< 110$  mm Hg.

Innerhalb von 24 Stunden nach der intravenösen Therapie wurde eine Kontroll-Computertomographie durchgeführt. Diese wurde sowohl durch den Neuroradiologen der Klinik als auch durch den Verfasser dieser Arbeit sorgfältig auf mögliche Blutungszeichen untersucht. Falls diese Vorlagen, erfolgte eine Einteilung nach der von den Autoren der ECASS II Studie vorgeschlagenen Einteilung (Siehe Tabelle 3) [129].

Tabelle 3:

ECASS II- Einteilung der Einblutung nach Lysetherapie

Keine Einblutung	
HI 1	Haemorrhagische Infarzierung mit kleinen Petechien entlang der Infarktgrenze
HI 2	Haemorrhagische mit konfluierenden Petechien innerhalb des Infarktareals, jedoch ohne raumfordernden Effekt
PH 1	Parenchymatöse Einblutung mit Blutklumpen in 30 % oder weniger des Infarktgebietes
PH2	Parenchymatöse Einblutung mit Blutklumpen in mehr 30 % des Infarktgebietes und raumfordernden Effektes

Ebenfalls wurde im Kontroll-CCT die Infarktlokalisierung festgestellt, unterschieden wurde nach supra- und infratentoriellen Infarkten.

Für supratentorielle Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri media wurde eine Größeneinteilung nach Dritteln vorgenommen, so dass diese Infarkte insgesamt in drei Gruppen unterteilt wurden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der Infarktgrösse

Infarktgröße < 1/3 des Mediaterritoriums	Gruppe 1
Infarktgröße > 1/3 aber kleiner als 2/3 des Mediaterritoriums	Gruppe 2
Infarktgröße > 2/3 des Mediaterritoriums	Gruppe 3

Alle Patienten erhielten soweit notwendig umfangreiche Untersuchungen (Ultraschall der hirnersorgenden Arterien, Langzeit-EKG, transoesophageale Echokardiographie, MRT des Kopfes) zur Ermittlung der Infarktursache.

Diese wurde entsprechend der in Kapitel 1.3 erläuterten TOAST-Klassifikation eingeteilt. (siehe Tabelle 5) [33].

Tabelle 5 TOAST-Klassifikation der Schlaganfallursachen

Kardioembolisch
Magroangiopathie
Mikroangiopathie
Andere bekannte Ursache bzw. konkurrierende Ursachen
Unbekannte Ursache

Für alle Patienten wurde bei Entlassung bzw. Verlegung ein Rankin-Score erhoben, sowie die empfohlene Sekundärprophylaxe festgehalten.

Auch wurde die Liegezeit im Krankenhaus sowie der Verlegungsort (Verlegung nach Hause, Verlegung in Rehabilitationsklinik, Verlegung in andere Akutklinik, Verlegung ins Pflegeheim) erfasst.

### 3.2. Nachverfolgung nach drei Monaten

Nach drei Monaten erfolgte routinemäßig eine telefonische Nachbefragung mittels eines strukturierten Telefoninterviews. Hierbei wurde nur die Rankin-Scale dokumentiert und falls der Patient verstorben war, wurde versucht Informationen über die Todesursache zu identifizieren.

### 3.3. Nachverfolgung für den Langzeitverlauf

Für alle behandelten Patienten wurde ein Langzeit-follow-up durchgeführt.

#### 3.3.1. Auffinden der Patienten

Es wurde versucht, zur Ermittlung des Langzeit-Ergebnisses jeden Patienten persönlich zu befragen. Falls die aktuelle Adresse oder Telefonnummer des Patienten nicht auffindbar war oder sich diese geändert hatte, wurde zunächst versucht, diese durch Recherche im Internet und im Telefonbuch zu identifizieren. Falls dies erfolglos blieb, erfolgte eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt. Erst bei fehlender Rückmeldung wurde der Patient als lost-to-follow-up deklariert

Falls die Patienten selbst nicht in der Lage waren zu antworten, wurden die nötigen Informationen von den Angehörigen, dem behandelnden Arzt oder den betreuenden Pflegekräften erfragt.

#### 3.3.2. In der Nachverfolgung erfragte Informationen

Es wurde ein Fragebogen entwickelt, um alle festgelegten primären und sekundären Endpunkte sowie weitere Informationen zu erfragen. Primärer Endpunkt war die modifizierte Rankin-Skala. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von erneuten Schlaganfällen, anderer kardiovaskulärer Ereignisse (KHK, Herzinfarkt, periphere Embolie, pAVK) oder symptomatischer Epilepsien. Der Fragebogen ist im Appendix aufgeführt.

### 3.3.2.1. Modifizierte Rankin-Skala

Die Rankin-Skala ist eine der häufigsten verwendeten Skalen zur Beurteilung des Grades der Behinderung nach einem Schlaganfall [140-143].

Sie besteht aus sechs Graden der Behinderung sowie Tod. Eine Einschätzung kann sehr gut telefonisch mittels eines strukturierten Telefoninterviews durchgeführt werden, wie mehrere Untersuchungen gezeigt haben [144, 145]. Dies wurde auch für die vorliegende Untersuchung verwendet.

Die Einteilungen der Rankin-Skala sowie die im Interview verwendeten Fragen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Modifizierte Rankin-Skala und korrespondierende Fragen im strukturierten Interview

Modifizierte Rankin Skala	Strukturiertes Interview für die modifizierte Rankin Skala
0= keinerlei Symptome	0= Keinerlei Symptome, Patient berichtet keine Einschränkungen oder Symptome zu haben
1= Keine signifikante Behinderung obwohl Symptome vorhanden sind, kann alle üblichen Pflichten und Aktivitäten durchführen	<p>1= Keine signifikante Behinderung, Symptome sind vorhanden, allerdings keine Beeinträchtigungen im täglichen Leben</p> <p>Fragen:</p> <p>Hat der Patient Schwierigkeiten zu lesen, zu schreiben, zu sprechen oder das richtige Wort zu finden?</p> <p>Gibt es Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht, der Koordination?</p> <p>Gibt es Sehstörungen?</p> <p>Gibt es Sensibilitätsstörungen oder motorische Beeinträchtigungen, Feinmotorikstörungen?</p> <p>Gibt es Schluckstörungen?</p> <p>Gibt es andere Symptome nach dem Schlaganfall?</p>

<p>2= Leichte Behinderung, Patient kann nicht mehr alle Aktivitäten wie vor dem Schlaganfall durchführen, kann sich jedoch selbst versorgen und alle Pflichten und Aktivitäten durchführen</p>	<p>2= Leichte Behinderung; Beeinträchtigungen bei der Teilnahme an Aktivitäten des sozialen Umfeldes, jedoch keine Beeinträchtigungen für Aktivitäten des täglichen Lebens</p> <p>Fragen:</p> <p>Gibt es Veränderungen im Bezug auf die Möglichkeit zu arbeiten oder sich um Angehörige zu kümmern?</p> <p>Gibt es Veränderungen in der Teilnahme an sozialen Aktivitäten oder Freizeitaktivitäten?</p> <p>Gibt es Probleme mit dem sozialen Umfeld?</p>
<p>3=Moderate Behinderung, benötigt etwas Hilfe, kann jedoch ohne Hilfe gehen</p>	<p>3=moderate Behinderung, benötigt Hilfe bei einigen Aktivitäten des täglichen Lebens, jedoch nicht bei grundlegenden Aktivitäten (z.B. körperliche Hygiene, Essen )</p> <p>Frage:</p> <p>Brauchen Sie Hilfe für das zubereiten einer Mahlzeit?</p> <p>Brauchen Sie Hilfe zur Erledigung des Haushaltes, für den Einkauf, zum Reisen?</p> <p>Brauchen Sie Hilfe in Geldangelegenheiten?</p>
<p>4=Moderat bis schwere Behinderung: Kann nicht ohne Hilfe gehen und körperliche Grundbedürfnisse ohne Hilfe durchführen</p>	<p>4=moderat bis schwere Behinderung</p> <p>Benötigt Hilfe bei grundlegenden Bedürfnissen, braucht jedoch keine durchgehende Betreuung</p> <p>Fragen</p> <p>Ist Hilfe nötig für die tägliche Hygiene, für Essen, Gehen oder Benutzung der Toilette?</p>
<p>5=Schwere Behinderung Bettlägerig, Inkontinent, benötigt durchgehende Pflege und Aufmerksamkeit</p>	<p>5=Schwere Behinderung, jemand muss ständig anwesend sein</p> <p>Frage:</p> <p>Benötigt die Person ständige Pflege?</p>
<p>6=Tod</p>	<p>6=Tod Person ist verstorben</p>

### 3.3.2.2. Weitere erhobene Daten

Neben der modifizierten Rankin-Skala wurden mit Hilfe des Telefoninterviews jedem Patienten weitere Fragen gestellt.

#### 3.3.2.2.1. Erneuter Schlaganfall

Hatten sie in der Zwischenzeit einen erneuten Schlaganfall? Gab es Symptome eines erneuten Schlaganfalles?

Hier sollte vor allem festgestellt werden, ob es erneute cerebrovaskuläre Ereignisse gab. Neben der Frage nach einem erneuten Schlaganfall wurden die Patienten spezifisch nach erneuten Schlaganfallsymptomen (Sprachstörung, Lähmung, Sehstörung) befragt, um mögliche Ereignisse, die nicht zu einer Krankenhauseinweisung geführt hatten, ebenfalls zu erfassen.

#### 3.3.2.2.2. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen

Hier wurden Fragen zum auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen gestellt.

Hatten sie in der Zwischenzeit andere kardiovaskuläre Erkrankungen? Gab es einen Herzinfarkt, Angina pectoris oder andere Beschwerden?

Hier wurde auch nach der Belastbarkeit (z.B. Treppensteigen) und peripheren Embolien gefragt zur Ermittlung anderer vaskulärer Erkrankungen.

#### 3.3.2.2.3. Symptomatische Epilepsie

Alle Patienten wurden nach epileptischen Ereignissen befragt. Patienten die nur in der Akutphase nach dem Hirninfarkt einen epileptischen Anfall hatten und danach anfallsfrei waren, wurden nicht als Patienten mit symptomatischer Epilepsie klassifiziert.

#### 3.3.2.2.4. Derzeitige Sekundärprophylaxe

Alle Patienten wurden befragt, ob sie weiterhin eine Sekundärprophylaxe für kardiovaskuläre Erkrankungen einnahmen. Dies erfolgte zur Bestimmung der Compliance.

Außerdem wurde spezifisch nach dem Medikament gefragt.

#### 3.3.2.2.5. Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Bei allen Patienten wurde Information darüber eingeholt, ob vorhandene Risikofaktoren medikamentös oder anderweitig (z.B. Tabakentwöhnung) behandelt werden.

#### 3.3.2.2.6. Gegenwärtige Wohnsituation

Ferner wurde die gegenwärtige Wohnsituation (eigene Wohnung, bei der Familie, Pflegeeinrichtung) erfasst.

#### 3.3.2.2.7. Hilfsbedürftigkeit

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Frage nach der benötigten Hilfe und ob diese von den Familienangehörigen oder durch professionelle Fachkräfte durchgeführt wurde.

#### 3.3.2.2.8. Gegenwärtige Physiotherapie/Logopädie

Weiterhin wurden alle Patienten befragt, ob sie nach dem Schlaganfall weiterhin Physiotherapie oder Logopädie erhielten.

#### 3.3.2.2.9. Wissen über Verhalten bei Schlaganfall

Als letztes wurden alle Patienten darüber befragt, wie sie sich verhalten würden, wenn erneut Schlaganfallsymptome auftreten würden. Hierzu wurden drei Antworten vorgegeben:

1. Abwarten
2. unverzüglich ins Krankenhaus gehen/Rettungswagen anrufen
3. Hausarzt anrufen

### 3.4. Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurde mit Hilfe der Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 15.0) durchgeführt. Neben beschreibenden Statistiken wurden univariate Analysen (t-Test, Fisher's Exact Test, Chi-quadrat) und multivariate logistische Regressionsanalysen zur Ermittlung möglicher Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis durchgeführt.

Subgruppenanalysen mit den beschriebenen Methoden wurden durchgeführt für Patienten über 80 Jahre, Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet sowie Patienten, die eine Epilepsie entwickelten durchgeführt.

Eine statistische Signifikanz wurde bei einem  $p < 0.05$  angenommen.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden an der Neurologie der Charite-Campus Benjamin Franklin von Februar 1998 bis Dezember 2003 152 Patienten mit akutem Hirninfarkt mittels systemischer Thrombolyse innerhalb eines drei Stunden-Zeitfensters nach Protokoll behandelt und in die Studie eingeschlossen.

Von diesen wurden zwei Patienten aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, da die Langzeitbeobachtung ergab, dass diese fälschlicherweise behandelt wurden (sog. stroke mimics). Bei einem Patienten war eine Epilepsie mit konsekutiver Todd'scher Parese diagnostiziert worden, der andere Patient litt unter einer familiären hemiplegischen Migräne. Bei beiden Patienten konnte die Diagnose erst im weiteren Verlauf gestellt werden, beide hatten bis zum Zeitpunkt des Telefoninterviews bereits mehrmalige gleichförmige Ereignisse und die Diagnose stand zweifelsfrei fest.

Es wurden daher insgesamt 150 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen.

### 4.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme

Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug 69 Jahre (der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste Patient 89 Jahre). Insgesamt 22 Patienten (14,6 %) waren älter als 80 Jahre und 45 % aller Patienten waren Frauen. Wie bereits weiter oben erwähnt, wurden Patienten über 80 Jahre nur nach besonderer Aufklärung und als Heilversuch behandelt.

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren ist in Tabelle 7 angegeben. Erwähnenswert ist, dass 50 % aller Patienten Vorhofflimmern und 65 % einen arteriellen Hypertonus hatten.

Tabelle 7 Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Studienpopulation

Arterieller Hypertonus	N=98 ,	65 %
Diabetes mellitus	N=28 ;	18 %
Nikotinabusus	N=46;	30 %
Hypercholesterinämie	N=62;	41 %
Bekannte koronare Herzerkrankung	N=48;	32 %
Bekannte pAVK	N=8;	5 %
Vorhofflimmern	N=75	50 %

Insgesamt 52 Patienten (35 %) hatten bereits eine vorbestehende Medikation mit ASS.

#### 4.2. Erhobene Basisdaten bei Aufnahme

Die Schwere des initialen Schlaganfallssyndroms kann anhand der NIH-Stroke Skala abgeschätzt werden. Diese betrug 13,37 Punkte (Mittelwert; Standardabweichung 5,4). Die bei Aufnahme gemessenen Blutdruckwerte, Blutglucosespiegel sowie die Gesamtzeit zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8

Durchschnittlicher NIHSS	13.37; SD 5.4
Mittlerer systolischer Blutdruck bei Aufnahme	152 mm Hg; SD 25.6
Mittlere Blutglucose bei Aufnahme	137 mg/dl ; SD 62.1
Zeit Symptombeginn- Behandlungsbeginn (Min.)	131.53 ; SD 33.1

Frühzeichen des Hirninfarktes konnten in der initial durchgeführten kraniellen Computertomographie bei insgesamt 65 Patienten (43 %) festgestellt werden, bei zwei von diesen Patienten zeigten sich deutliche Infarktfrühzeichen mit Hypodensitäten in bis zu einem Drittel des Mediaterritoriums.

Insgesamt 30 Patienten (20 %) wiesen bei Aufnahme einen systolischen Blutdruck > 185 mm Hg und benötigten eine intravenöse blutdrucksenkende Therapie mit Urapidil vor Therapiebeginn.

#### 4.3. Verlaufsbeobachtung in der Akutphase

Alle Patienten erhielten 24 Stunden nach erfolgter intravenöser Lysetherapie ein Kontroll-CCT zu Beurteilung der Hirninfarktgröße sowie zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung.

Blutungszeichen in der Computertomographie wurden wie bereits erwähnt entsprechend der ECASS II-Klassifikation eingeteilt und sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Blutungszeichen in der Kontroll-CCT: Einteilung nach ECASS II-Klassifikation

Keine Blutungszeichen	71.3 % (n=107)
HI 1	14.0 % (n=21)
HI 2	8.7 % (n=13)
PH1	3.3 % (n=5)
PH2	2.7 % (n=4)

Symptomatische Hirnblutungen, definiert als Verschlechterung von mehr als 4 Punkten in der NIH-Stroke Skala traten insgesamt bei fünf Patienten (3,3 %) auf.

Andere relevante Blutungen waren selten, es traten zwei Zahnfleischblutungen, eine gastrointestinale Blutung, eine Nasenblutung sowie eine Harnröhrenblutung auf, keine von diesen erforderte eine Bluttransfusion.

Eine Assoziation der symptomatischen Blutungsrate mit Frühzeichen in der Computertomographie bei Aufnahme ließ sich nicht nachweisen. ( $p=0.67$ ), zwei der Patienten ohne Frühzeichen und drei Patienten mit diskreten Frühzeichen in der CT bei Aufnahme hatten eine symptomatische Hirnblutung erlitten.

134 Patienten hatten einen Infarkt im vorderen Stromgebiet erlitten, die restlichen 16 Patienten hatten Infarkte im hinteren Stromgebiet. Von den 134 Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet hatten insgesamt 25 Patienten (19 %) einen Infarkt der größer als 2/3 des Stromgebietes der A. cerebri media war (Siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Klassifikation der Infarktgrößen im vorderen Stromgebiet n=134

Infarkt < 1/3 ACM Stromgebiet	45 % (n=61)
Infarkt > 1/3 aber < 2/3 ACM Stromgebiet	36 % (n=48)
Infarkt > 2/3 ACM Stromgebiet	19 % (n=25)

Bei allen Patienten wurde versucht, die Ursache für den ischämischen Hirninfarkt zu eruieren. Die meisten Patienten (n=84, 56 %) hatten einen kardioembolischen Hirninfarkt erlitten, wobei bei der überwiegende Mehrheit dieser Patienten ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden konnte. Bei einem der Patienten mit kardioembolischem Infarkt wurde in der transoesophagealen Echokardiographie ein Vorhofthrombus festgestellt ohne dass ein zugrunde liegendes Vorhofflimmern diagnostiziert werden konnte, bei einem anderen

Patienten konnte ein Vorhofmyxom diagnostiziert werden. Bei 10 Patienten war die Ursache eine makroangiopathische Veränderung der hirnersorgenden Arterien, davon neun an einer A. carotis, eine an der A. basilaris).

Lakunare Infarkte konnten in 7 Fällen diagnostiziert werden, bei insgesamt vier der lysierten Patienten konnte ätiologisch eine Dissektion der hirnersorgenden Arterien festgestellt werden.

Bei 43 Patienten (28 %) konnte trotz intensiver Diagnostik keine Ursache festgestellt werden. Die Schlaganfallursachen sind entsprechend der TOAST-Klassifikation nochmals in Tabelle 11 aufgeführt [33].

Tabelle 11 : Schlaganfallursache nach TOAST-Klassifikation [33]

Kardioembolisch	N=84 (56 %)
Makroangiopathische Ursache	N=10 (6,7 %)
Mikroangiopathische Ursache	N= 7 (4,7%)
Andere definierte Ursache/konkurrierende Mechanismen	N= 6 (4,0 %)
Unbekannte Ursache	N=43 (27,8 %)

Während des Krankenhausaufenthaltes in der Akutphase des Schlaganfalles verstarben insgesamt 5 Patienten an Komplikationen des Schlaganfalles, drei dieser Patienten hatten eine symptomatische Hirnblutung erlitten.

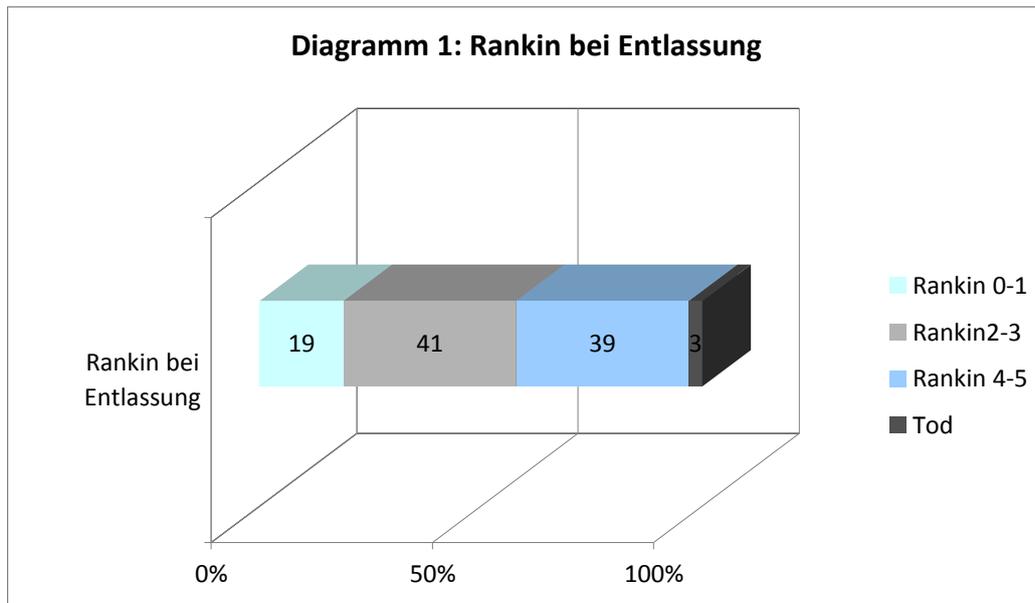
Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Entlassung bzw. Verlegung somit noch 145 Patienten am Leben. Von diesen konnten 35 Patienten (23 %) direkt nach Hause entlassen werden, weitere sechs Patienten mussten in andere Akut-Krankenhäuser bzw. Abteilungen verlegt werden, die restlichen 104 Patienten (69 %) wurden in Rehabilitationseinrichtungen verlegt.

Die mittlere Liegezeit im Krankenhaus betrug 15 Tage, und reichte von zwei Tagen bis 52 Tagen.

Der mittlere NIH betrug bei Entlassung bzw. Verlegung 8,3 Punkte.

Bei Entlassung waren 29 Patienten (19 %) beschwerdefrei oder nahe zu beschwerdefrei (Rankin 0 oder 1), insgesamt 38 % (57 Patienten) hatten bereits bei Entlassung ein funktionell gutes Ergebnis mit einem Rankin  $\leq 2$ .

Die entsprechenden Ergebnisse bei Entlassung entsprechend der Rankin-Skala sind in Diagramm 1 aufgeführt.



Bei Entlassung wurde 60 Patienten (40 %) empfohlen, eine Sekundärprophylaxe mit ASS einzunehmen, 25 Patienten (17 %) sollten die Sekundärprophylaxe mit Clopidogrel fortsetzen und 5 Patienten (3%) mit Aggrenox®, einer Kombination aus ASS und retardiertem Dipyridamol. Weiteren zwei Patienten wurde eine Doppel-Antiaggregation mit ASS und Clopidogrel angeraten.

Insgesamt 49 Patienten (33 %) waren bei Entlassung antikoaguliert, davon 28 Patienten (19 %) mit Marcumar und 21 Patienten (14%) mit entweder fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin. Bei den restlichen Patienten wurde aufgrund der Infarktgröße zunächst von einer Antikoagulation Abstand genommen.

Vier Patienten hatten bei Verlegung noch keine Sekundärprophylaxe erhalten, davon hatte sich ein Patient gegen ärztlichen Rat entlassen, bevor eine Sekundärprophylaxe begonnen werden konnte (Siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Sekundärprophylaxe bei Verlegung/Entlassung

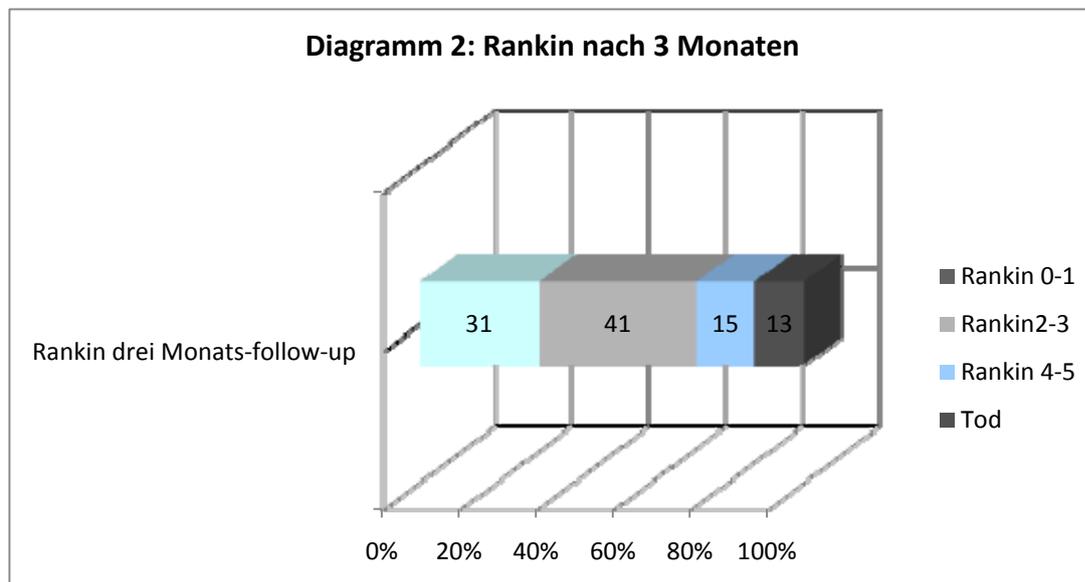
ASS	N=60 (40%)
Clopidogrel	N=25 (17%)
Aggrenox®	N= 5 (3 %)
ASS und Clopidogrel	N= 2 (1,5%)
Antikoagulation	N= 49 (33%)
Davon Marcumar	N= 28 (19%)
Davon Heparin	N= 21 (14%)

#### 4.4. Verlaufsbeurteilung nach 3 Monaten

Nach 3 Monaten konnten alle Patienten nach verfolgt werden. Über die Hälfte der Studienpatienten (n= 78; 52 %) erreichten ein gutes funktionelles Ergebnis, definiert als Rankin  $\leq 2$ . Insgesamt 47 Patienten (31 %) hatten einen Rankin von 0 oder 1 und somit ein sehr gutes klinisches Ergebnis nach 3 Monaten (siehe Diagramm 2).

Die drei-Monats Ergebnisse sind insgesamt sehr gut vergleichbar mit den in der NINDS-Studie sowie im SITS-MOST-Register veröffentlichten Daten [128, 135].

Insgesamt 20 Patienten (13,3 %) waren innerhalb der drei monatigen Beobachtungszeit verstorben, davon 18 (12 %) an den Folgen des Schlaganfalls und zwei (1,3 % aller Patienten und 10 % der verstorbenen Patienten) an einem Myokardinfarkt.



#### 4.5. Langzeitbeobachtung

Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Studienpatienten betrug 38,7 Monate (Standardabweichung 13,7 Monate). Insgesamt konnte nur ein Patient nicht mehr ermittelt werden und musste als lost-to-follow-up deklariert werden. Ein weiterer Patient war zwar am Leben, verweigerte jedoch Auskunft über den derzeitigen Gesundheitszustand.

Das Landeseinwohnermeldeamt musste in 7 Fällen kontaktiert werden, es konnte eine Patientin auch mit Hilfe der Angehörigen identifiziert werden, die mittlerweile in der Schweiz wohnhaft war.

Insgesamt wurden die benötigten Informationen in 39 % der Fälle direkt vom Patienten erfragt, in 44 % erteilten die Familienangehörigen Auskunft.

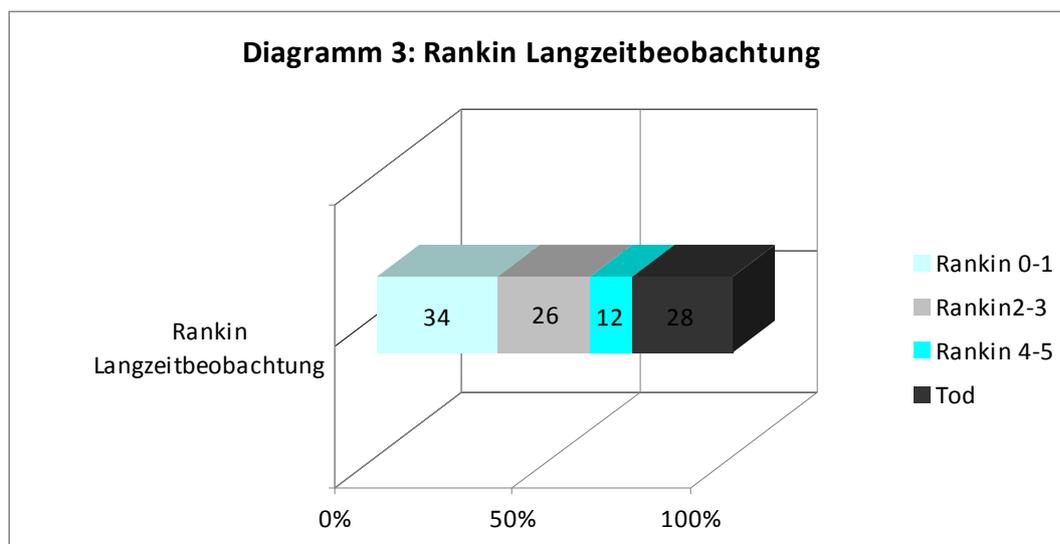
Bei insgesamt 17 % aller Patienten wurden die benötigten Informationen von dem betreuenden Fachpersonal eingeholt, und zwar in 6 % von Ärzten und 11 % von Pflegekräften.

#### 4.5.1. Funktionelles Langzeit-Ergebnis

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 38,7 Monaten hatten noch 47 % aller Patienten ein gutes funktionelles Ergebnis definiert als Rankin  $\leq 2$  in der modifizierten Rankin-Skala.

34 % aller Patienten hatten sogar gar keine oder fast keine Beschwerden (Rankin 0-1) und somit ein sehr gutes klinisches Ergebnis. 12 % der Patienten waren deutlich beeinträchtigt und

weitere 20 Patienten waren in der Nachverfolgungszeit verstorben, so dass die Gesamtmortalität bei 28 % lag (Siehe Diagramm 3).



Im Vergleich zu dem klinischen Outcome nach drei Monaten waren signifikant mehr Patienten verstorben (40 vs 20 Patienten,  $p = 0.002$ ), wohingegen der Unterschied bei Patienten mit sehr gutem klinischen Ergebnis nicht signifikant war ( $p = 0.6$ ).

#### 4.5.2. Untersuchung der Mortalitätsursachen

Insgesamt waren im Rahmen der Nachbeobachtung im Vergleich zum drei Monats-follow up weitere 20 Patienten verstorben. Fünf dieser Patienten waren an kardialen Ursachen

verstorben, davon drei Patienten an einem Myokardinfarkt, ein Patient an einer Endokarditis und ein Patient an einer Herzinsuffizienz.

Drei weitere Patienten waren an einem erneuten Schlaganfall verstorben, zwei Patienten an einer Pneumonie und zwei Patienten an Nierenversagen.

Jeweils ein Patient verstarb an einem Blasentumor, einem Rektumkarzinom sowie einem Mesenterialinfarkt. Bei vier Patienten konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

Die Hälfte der zwischen drei Monats-follow-up und Langzeitbeobachtung verstorbenen Patienten (n=10) war beim drei Monats-follow up funktionell unabhängig mit einem Rankin $\leq$  2, und vier dieser Patienten hatten keine Symptome durch den Schlaganfall beim 3-Monats-follow-up.

#### 4.5.3. Häufigkeit eines Schlaganfallrezidives

Insgesamt 17 Patienten (11,3 %) erlitten im Beobachtungszeitpunkt einen erneuten Hirninfarkt, drei dieser Patienten verstarben an dem Rezidiv. Eine Patientin wurde erneut mit systemischer Thrombolyse behandelt.

#### 4.5.4. Andere vaskuläre Ereignisse

13 % der Patienten hatten im Studienverlauf andere vaskuläre Ereignisse, davon zwei eine periphere Embolie, ein Patient eine neu diagnostizierte pAVK, die restlichen Patienten hatten entweder eine klinisch manifeste Angina pectoris Symptomatik oder einen Herzinfarkt.

#### 4.5.5. Auftreten einer symptomatischen Epilepsie

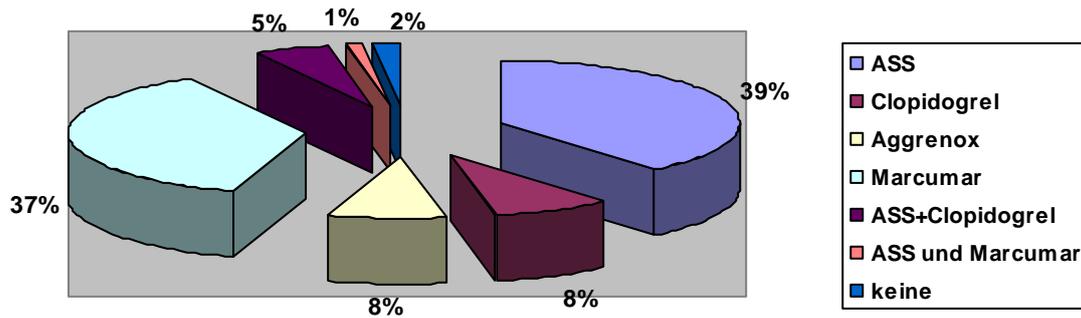
Nach Entlassung bzw. Verlegung aus dem Krankenhaus nach dem akuten Schlaganfall entwickelten insgesamt 14 Patienten (9 %) eine symptomatische Epilepsie.

#### 4.5.6. Derzeitige Sekundärprophylaxe

Im Langzeitverlauf nahmen bei Befragung 98% aller noch lebenden Patienten weiterhin eine Sekundärprophylaxe gegen zerebrovaskuläre Ereignisse ein, nur 2 % (drei Patienten) hatten ihre Medikation abgesetzt und mussten als non-compliant eingestuft werden. Gründe für das Absetzen der Medikation konnten nicht ermittelt werden. Die bei der Langzeitbefragung eingenommene Medikation ist in Diagramm 4 ersichtlich.

Diagramm 4: Verteilung der Sekundärprophylaxe

**Eingenommene Sekundärprophylaxe im Langzeitverlauf**



Die meisten Patienten nahmen entweder ASS ein oder waren mit Marcumar antikoaguliert. Von den 59 Patienten mit kardioembolischem Infarkt, die zum Befragungszeitpunkt am Leben waren, waren jedoch insgesamt nur noch 37 Patienten oder 63 % mit Marcumar antikoaguliert. Ein Grund hierfür konnte nicht ermittelt werden.

**4.5.7. Behandlung anderer zerebrovaskulärer Risikofaktoren**

Insgesamt 93 Patienten (84,5 % der noch lebenden Studienpopulation) nahm zum Befragungszeitpunkt weitere Medikamente zur Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörung) ein.

**4.5.8. Häufigkeit an Physiotherapie oder Logopädie**

75 Patienten (68 % der noch lebenden Studienpopulation) bekamen weiterhin zumindest unregelmäßig Krankengymnastik verschrieben, 5 Patienten (4,5%) benötigten weiterhin Logopädie.

**4.5.9. Analyse der Wohnsituation**

Nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 38 Monaten lebten noch 79 % aller Patienten zu Hause in der eigenen Wohnung. 19 % lebten mittlerweile in einem Pflegeheim und 2 % waren zu ihren Kindern gezogen.

#### 4.5.10. Analyse der benötigten Hilfe

50 % aller noch lebenden Patienten ( n=56) benötigten keinerlei oder nur minimale Hilfe für die Belange des täglichen Lebens. Weitere 24 % bekamen Hilfe oder wurden von Familienangehörigen gepflegt, die restlichen 26 % benötigten professionelle Hilfe entweder von einem ambulanten Pflegedienst oder in einem Pflegeheim.

#### 4.5.11. Erfragung des Wissenstands

Ein weiterer Punkt war die Erfragung des Wissenstands, was bei akuten Zeichen eines Schlaganfalls getan werden sollte.

Insgesamt 83 % der Patienten gab an, sie würden bei Anzeichen eines Schlaganfalles sofort die Feuerwehr rufen zu würden bzw. sich unverzüglich ins Krankenhaus begeben. 17 % der Patienten würden zunächst versuchen den Hausarzt oder Angehörige zu kontaktieren, kein Patient würde abwarten, ob eine Besserung eintritt.

### 4.6. Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf

Wir versuchten Faktoren zu ermitteln, die ein schlechtes funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf (definiert als mRS >2) vorhersagen würden. Hierzu wurden zunächst univariate Analysen durchgeführt. In einem multivariaten Modell wurden dann alle Faktoren berücksichtigt, die in der univariaten Analyse ein  $p < 0.05$  aufwiesen.

#### 4.6.1. Univariate Analyse

In der univariaten Analyse zeigten mehrere Faktoren eine Assoziation mit einem schlechten funktionellem Ergebnis auf.

Neben der initialen Schwere des Schlaganfallsyndromes, gemessen am NIHS-Score, waren auch Frühzeichen in der Computertomographie sowie ein hoher systolischer Blutdruck sowie ein hoher Blutzuckerwert bei Aufnahme mit einem schlechten Ergebnis assoziiert. Weitere Risikofaktoren für den Langzeitverlauf waren ein höheres Alter, Vorhofflimmern sowie ein Diabetes mellitus. Ebenfalls mit einem schlechten funktionellen Ergebnis verbunden war eine symptomatische Hirnblutung sowie eine Infarktgröße  $> 2/3$  des Territoriums der A. cerebri media bei Patienten mit Infarkten im anterioren Stromgebiet.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Table 13: Korrelation mit schlechtem Outcome (Rankin &gt;2), univariate Analyse

	p*
Weibliches Geschlecht	0.09
Schlaganfall im vorderen Stromgebiet	0.20
Bluthochdruck	0.41
Diabetes mellitus	<b>0.04</b>
Nikotinabusus	0.18
Hypercholesterinämie	0.37
KHK	0.94
pAVK	0.72
Vorhofflimmern	<b>0.02</b>
ASS Medikation vor dem Schlaganfall	0.76
Frühzeichen in der CCT	<b>&lt;0.01</b>
Symptomatische Hirnblutung	<b>0.03</b>
Alter	<b>&lt;0.01</b>
NIH bei Aufnahme	<b>0.02</b>
Blutglucose bei Aufnahme	<b>0.02</b>
Blutdruck bei Aufnahme	<b>0.049</b>
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	0.059
Infarktgrösse > 2/3 ACM	<b>&lt;0.0001</b>

\* Chi-Quadrat, t-Test oder Fisher's Exact Test, wie erforderlich

#### 4.6.2. Multivariate Analyse

Wie bereits erwähnt, wurden für die multivariate Regressionsanalyse alle Faktoren aufgenommen, die in der univariaten Analyse ein  $p < 0.05$  aufwiesen. Die unabhängig mit schlechtem Outcome (Rankin  $\geq 2$ ) korrelierenden Variablen sind in Tabelle 14 aufgelistet.

Table 14: Korrelation mit schlechtem Outcome (Rankin &gt;2), multivariate Regressionsanalyse

	p	OR	95% CI
Alter*	< 0,001	1,084	1,403-1,127
NIHSS bei Aufnahme	0,04	1,094	1,004-1,192
Infarktgröße <sup>#</sup>	< 0,001	3,385	1,932-5,932

\* pro Jahr zunehmend <sup>#</sup> pro 1/3 Territorium der A. cer. media, s. Tabelle 4

Die Präsenz von symptomatischen Hirnblutungen war in der multivariaten Analyse knapp nicht mehr signifikant ( $p=0,071$ ).

## 4.7. Subgruppenanalysen

### 4.7.1. Patienten über 80 Jahre

Wie bereits in der Einleitung aufgeführt, sind Daten zu älteren Patienten über 80 Jahren, die mit systemischer Lysetherapie gegen einen Schlaganfall behandelt wurden, selten. Daher erfolgte eine Subgruppenanalyse dieser Patienten sowie ein Vergleich mit Patienten die jünger als 80 Jahre waren.

#### 4.7.1.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme

Insgesamt 22 Patienten (14,7 %) waren bei Lysezeitpunkt älter als 80 Jahre. Die Schwere des initialen Schlaganfallsyndromes gemessen am NIHSS bei Aufnahme war in beiden Gruppen ähnlich (12,3 (SD 5,7) bei älteren vs. 13,5 (SD 5,3) bei den jüngeren Patienten. ( $p=0.32$ ).

Bei den Patienten über 80 Jahren überwog das weibliche Geschlecht, außerdem waren weniger Patienten Raucher. (Siehe Tabelle 14).

Tabelle 14

	Alter > 80 Jahre	Alter < 80 Jahre	P
NIH bei Aufnahme	12,3	13,5	P=0.32
Weibliches Geschlecht	16 (73 %)	52 (41 %)	<b>P=0.01</b>
Arterieller Hypertonus	14 (64 %)	84 (66 %)	P=0.89
Diabetes mellitus	3 (14 %)	25 (20 %)	P=0.77*
Nikotinabusus	1 (5 %)	45 (35 %)	<b>P=0.002*</b>
Hypercholesterinämie	7 (32 %)	55 (43 %)	P=0.33*
KHK	5 (23 %)	43 (34 %)	P=0.46*
Vorhofflimmern	14 (64 %)	61 (48 %)	P=0.166

\* Fisher's exact Test,

Insgesamt trat nur eine symptomatische Hirnblutung bei Patienten über 80 Jahren auf (4,5 % aller Patienten), im Vergleich dazu trat bei 4 Patienten (3 %) unter 80 Jahren eine

symptomatische Blutung auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0.55$ , fisher's exact test), wobei hier eingeschränkt werden muss, dass die symptomatische Blutungsrate zu klein ist um eine sichere Aussage zu treffen.

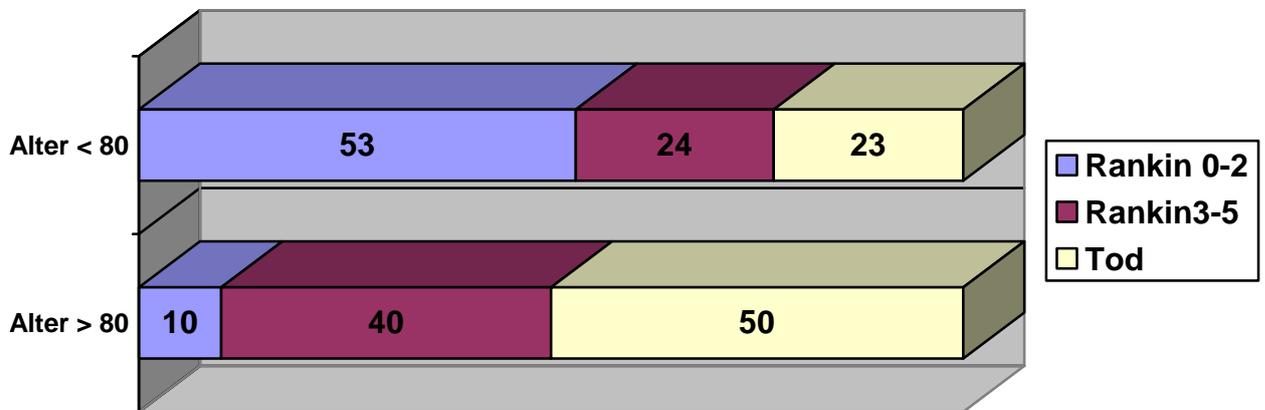
#### 4.7.1.2. Vergleich des funktionellen Ergebnisses im Langzeitverlauf

Nach drei Monaten waren 23 % aller älteren Patienten funktionell unabhängig (Rankin 0-2), im Vergleich zu 57 % aller jüngeren Patienten. ( $p=0.001$ ).

Im Langzeitverlauf verschlechtert sich das funktionelle klinische Ergebnis älterer Patienten weiter, hier waren nur 10 % aller älteren Patienten funktionell unabhängig (Rankin 0-2) im Vergleich zu 53 % der Patienten jünger als 80 Jahre. ( $p<0.001$ ).

Auch die Mortalität war bei den älteren Patienten deutlich höher. (Siehe Diagramm 5)

**Diagramm 5: Langzeitverlauf: Vergleich ältere vs. jüngere Patienten**



#### 4.7.2. Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet

Da die meisten Veröffentlichungen über die Lysetherapie bei Patienten mit Infarkten im Stromgebiet der A. cerebri media berichten, sollen Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet nochmals gesondert aufgeführt werden und mit Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet verglichen werden.

##### 4.7.2.1. Patientencharakteristika bei Aufnahme

Insgesamt 16 Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet wurden behandelt, davon wurde ein Patient mit einer Basilaristhrombose innerhalb des drei Stunden Zeitfensters systemisch lysiert.

Acht Patienten hatten einen Hirnstamminfarkt erlitten, drei Patienten einen Occipitallappeninfarkt, ein Patient einen Kleinhirnininfarkt, und die restlichen vier Patienten hatten kombinierte Infarkte erlitten, davon zwei mit Kleinhirnbeteiligung.

Die Schwere des initialen Schlaganfallsyndroms gemessen am NIHSS bei Aufnahme betrug 13,3 (SD 7,0) in der Gruppe der Patienten mit Infarkten im posterioren Stromgebiet im Vergleich zu 13,4 (SD 5,2) bei Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet.

Tabelle 15: Patientencharakteristika Hirnininfarkte hinteres vs. Vorderes Stromgebiet

	Hinteres Stromgebiet	Vorderes Stromgebiet	P
Alter	64 Jahre(SD 11,8)	69 Jahre (SD 12,0)	P=0.12
NIH bei Aufnahme	13,3	13,4	P=0.93
Weibliches Geschlecht	8 (50 %)	60 (45 %)	P=0.69
Arterieller Hypertonus	10 (63 %)	88 (66 %)	P=0.78*
Diabetes mellitus	4 (25 %)	24 (18%)	P=0.50*
Nikotinabusus	4 (25 %)	42 (31 %)	P=0.77*
Hypercholesterinämie	7 (43 %)	55 (41 %)	P=0.83*
KHK	7 (44 %)	43 (31 %)	P=0.28*
Vorhofflimmern	6 (38 %)	69 (51 %)	P=0.428*

\*Fisher's exact test

Statistisch signifikante Unterschiede der Patientencharakteristika ließen sich nicht finden.

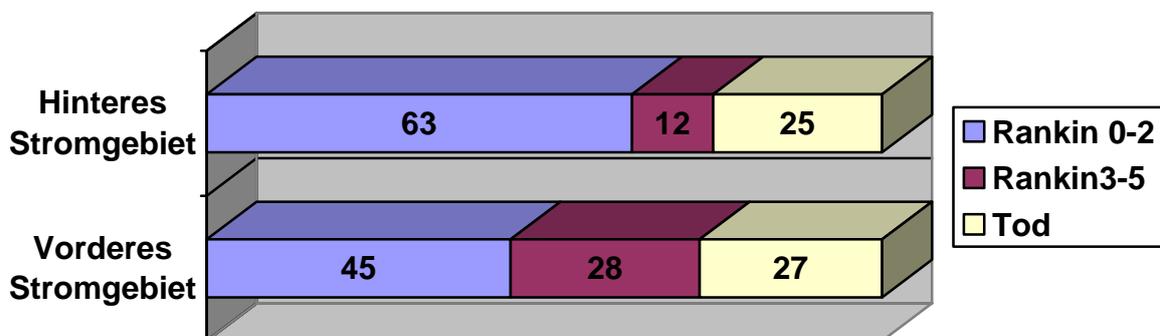
Bei keinem der 16 Patienten mit Ischämie im hinteren Stromgebiet trat eine symptomatische Hirnblutung auf.

#### 4.7.2.2. Verlaufsbeurteilung und Vergleich

Nach drei Monaten waren in der Gruppe der Patienten mit Hirninfarkt im hinteren Stromgebiet 69 % aller Patienten (n=11) funktionell unabhängig (Rankin 0-2) im Vergleich zu 50 % der Patienten (n=67) mit Infarkten im vorderen Stromgebiet.

Im Langzeitverlauf waren 10 Patienten (62,5 %) mit Infarkten im hinteren Stromgebiet funktionell unabhängig und n=60 (45 %) der Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0.19)(Siehe Diagramm 6).

**Diagramm 6: Langzeitverlauf: Vergleich vorderes vs. Hinteres Stromgebiet**



#### 4.7.3. Prädiktoren für die Entwicklung einer Epilepsie

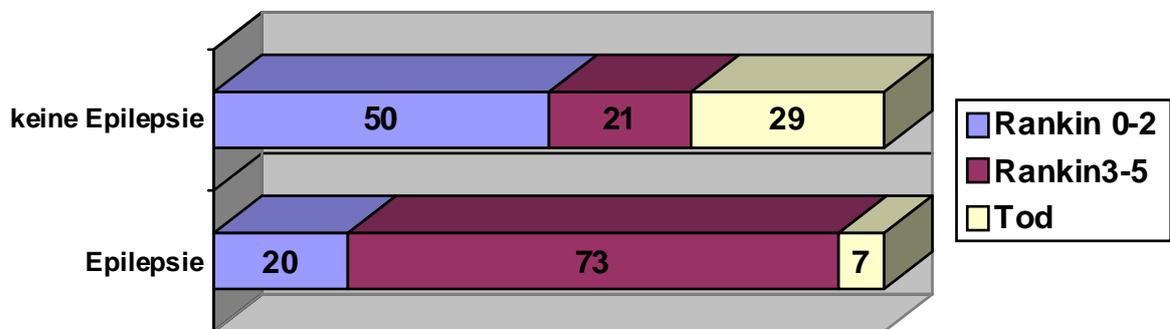
Insgesamt 15 Patienten (10 % aller Patienten) hatten im Langzeitverlauf eine symptomatische Epilepsie entwickelt, alle 15 Patienten hatten einen supratentoriellen Infarkt erlitten. Prädiktive Faktoren, die mit dem Risiko der Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie

einhergingen waren, in der univariaten Analyse der NIH bei Entlassung ( $p=0.001$ ), ein kardioembolisch verursachter Hirninfarkt ( $p=0.018$ ) sowie eine große Infarktgröße ( $p=0.003$ ). Insgesamt 12 dieser Patienten (80 %) hatten ein schlechtes funktionelles Ergebnis (Rankin $>2$ ).

Diagramm 7 zeigt das funktionelle Langzeitergebnis von Patienten mit symptomatischer Epilepsie im Vergleich zu Patienten ohne Epilepsie.

Patienten mit symptomatischer Epilepsie hatten ein signifikant höheres Risiko eines schlechten funktionellen Ergebnisses im Langzeitverlauf ( $p<0.001$ ).

Diagramm 7: Langzeitverlauf: Vergleich Patienten mit Epilepsie und ohne Epilepsie



## 5. Diskussion

Ziel dieser klinischen prospektiven Arbeit war es, den Langzeitverlauf von Patienten, die aufgrund eines akuten ischämischen Hirninfarktes mit systemischer Thrombolyse behandelt wurden, zu analysieren, sowie mögliche Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis zu identifizieren.

Bislang existieren in der Literatur neben zahlreichen Veröffentlichungen, die das funktionelle Ergebnis nach drei Monaten darstellen [128, 129, 134, 135, 146-150] nur zwei Berichte, die eine Beobachtungszeit von mehr als drei Monaten aufweisen. Sowohl Kwiatowski et al [151] als auch Schmülling et al [152] konnten dabei zeigen, dass nach 12 Monaten der Effekt der systemischen Lysetherapie bestehen bleibt. Bei der Veröffentlichung von Kwiatowski et al handelte es sich dabei um eine Nach-Analyse der NINDS-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass der nach 3 Monaten beobachtete positive Effekt der systemischen Lysetherapie im Vergleich zur Plazebo-Gruppe auch nach 12 Monaten weiterhin nachzuweisen war. Weitere Daten, wie Schlaganfallrezidivhäufigkeit, weitere Behandlung oder Daten bezüglich des sozialen Umfeldes wurden jedoch nicht erhoben. Dies wurde insbesondere von Kaplan et al kritisiert [153].

Bei der Veröffentlichung von Schmülling et al handelte es sich um eine Nachbefragung nach 12 Monaten. Auch hier zeigte sich, dass der Effekt der Lysetherapie nach 12 Monaten weiterhin vorhanden zu sein scheint. Jedoch wurden auch in dieser Studie keine zusätzlichen Daten bezüglich des Langzeitverlaufs dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun erstmals eine Langzeitbeobachtung von im Mittel 38 Monaten, also mehr als dreimal so lange wie in bisher veröffentlichten Publikationen, durchgeführt. Dies ermöglicht neben der Beurteilung, ob der initial nach drei Monaten erhobene funktionelle Zustand des Patienten gleich bleibt oder sich sogar verbessert, auch Aussagen bezüglich des Wiederauftretens von Schlaganfällen oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen sowie symptomatischer Epilepsien. Da diese Patienten bereits einen Schlaganfall erlitten haben, stellen sie sicherlich eine Hochrisikogruppe für weitere vaskuläre Krankheiten dar, so dass nur durch eine optimale weitere Langzeittherapie weitere Ereignisse verhindert werden können.

Eine weitere Stärke unserer Untersuchung neben der langen Beobachtungszeit ist Vollständigkeit der Daten nach der langen Beobachtungszeit. So verweigerte lediglich ein Patient die Befragung und nur ein weiterer Patient musste als lost-to-follow-up deklariert

werden. Im Gegensatz dazu konnten in der Arbeit von Kwiatowski et al bei 4,2 % der Patienten keine Daten mehr erhoben werden.

Ferner wurden umfangreiche klinische Daten bei Aufnahme und auch im Langzeitverlauf gesammelt.

Ein Schwachpunkt unserer Untersuchung ist sicherlich das Fehlen einer Kontrollgruppe. Jedoch wäre eine direkte Kontrollgruppe von Patienten, die innerhalb des drei Stunden Zeitfenster eintreffen, moralisch nicht zu rechtfertigen, da die Indikation für eine Lysetherapie eindeutig ist. Ein Vergleich aber z.B. mit Patienten die nach dem drei Stunden Zeitfenster eintreffen würde möglicherweise systematische Fehler beinhalten. Patienten wiederum die zwar innerhalb des drei Stunden Zeitfensters eintreffen, jedoch Kontraindikationen für eine Lysetherapie aufzeigen, stellen vermutlich ein anderes Kollektiv dar, da sie z.B. andere Komorbiditäten haben oder durch den Schlaganfall zu schwer bzw. zu leicht betroffen sind.

Ein weiterer Schwachpunkt ist auch, dass es in der Nachverfolgung eine Streuung des Zeitpunktes der Nachbefragung gab. Dies lässt sich jedoch nicht immer vermeiden, da die Patienten zum Teil erst nach mehrfachen Versuchen erreicht werden konnten.

### 5.1. Funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf

Unsere Studienpopulation ist bezüglich Basisdaten wie Alter, Geschlechtsverteilung oder Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren gut vergleichbar mit anderen veröffentlichten Studien. Auch das klinische Ergebnis nach drei Monaten ist ähnlich mit den Daten aus randomisierten Studien [128, 129, 146] und insbesondere dem SITS-MOST-Register [135], aber auch anderen veröffentlichten Serien [76, 154-157]. Auch die Raten an symptomatischen Hirnblutungen sind nicht unterschiedlich und in unserer Studienpopulation tendentiell niedriger.

Einzig scheinen gemessen an der NIH-Stroke Skala unsere Patienten zum Teil etwas schwerere Schlaganfallsyndrome zu haben als die in anderen Serien.

Es scheint daher, dass die hier erhobenen Schlussfolgerungen durchaus auch auf andere Patientenkollektive ausgeweitet werden können, zumal wie oben bereits erwähnt zwei Studien bereits nachweisen konnten, dass der Therapieeffekt nach 12 Monaten bestehen bleibt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nach einer Beobachtungszeit von 38 Monaten 47% aller behandelten Patienten funktionell unabhängig waren und ein Rankin  $\leq 2$  aufwiesen. Im Vergleich dazu waren nach drei Monaten noch 52 % funktionell unabhängig. Dies scheint darauf hin zu weisen, dass der initiale Therapieerfolg nach 3

Monaten in unserer Patientenpopulation auch über einen längeren Beobachtungszeitraum anhielt.

Interessant ist hier natürlich der Vergleich mit den weiter oben bereits erwähnten Veröffentlichungen über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. In der Arbeit von Schmülling et al. [152] wurden insgesamt 150 konsekutive Patienten, die innerhalb eines drei Stunden Zeitfensters mit systemischer Lysetherapie behandelt wurden, über einen Zeitraum von 12 Monaten nach verfolgt. Das mittlere Alter war mit 63 Jahren etwas niedriger als in unserer Patientenpopulation (69 Jahre), die Schlaganfallschwere gemessen an der NIH-Stroke Skala war mit 11 niedriger als in unserer Patientengruppe. Weitere Basischarakteristika der Patientengruppe werden in dieser Arbeit nicht angegeben, lediglich eine Blutungsrate von 8 %, davon 4 % symptomatisch wird erwähnt. Nach 12 Monaten waren insgesamt 41 % der Patienten funktionell unabhängig (Rankin 0-1), 15 % waren verstorben.

Wichtig ist auch der Vergleich mit der Arbeit von Kwiatowski et al. [151]. Diese Arbeit hat als einzige eine Vergleichsgruppe nach 12 Monaten. Es handelt sich dabei um das gleiche Patientenkollektiv, wie in der zulassungsrelevanten NINDS-Studie. Hier wurden alle Patienten, die in der NINDS-Studie [128] eingeschlossen und entweder zu Plazebo oder Behandlung mit rt-PA randomisiert worden waren, für weitere 9 Monate, also insgesamt 12 Monate randomisiert. Insgesamt konnten 98 % aller Patienten nach 12 Monaten nach befragt werden, wie in unserer Studie erfolgte die Nachbefragung telephonisch mit Hilfe eines strukturierten Telefoninterviews.

Nach 12 Monaten hatten 41 % der Patienten in der Verum-Gruppe ein gutes funktionelles Ergebnis (Rankin0-1), im Vergleich dazu hatten in der Plazebo-Gruppe nur 28 % ein funktionell gutes Ergebnis (Odds Ratio 1.8 (1.3-2.5),  $p=0.001$ ).

Im Gegensatz dazu war die Mortalitätsrate 12 Monate nach Schlaganfall nach 12 Monaten nicht wesentlich unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (Verum 24 % vs. Plazebo 28 %,  $p=0.28$ ). Interessant ist der Vergleich mit der Mortalitätsrate von 28 % nach fünf Jahren in unserem Patientenkollektiv.

Eine weitere Arbeit von Wilkinson et al [158] verfolgte Patienten mit einem Schlaganfall über einen ähnlichen Zeitraum von fünf Jahren nach, wie die vorliegende Arbeit. Dabei wurden nur Patienten nach verfolgt, die beim Erstereignis jünger als 75 Jahre waren. Informationen über die Art des Schlaganfalls oder die initiale Schwere des Schlaganfalls waren nicht gesammelt worden, insgesamt waren 291 Patienten zunächst eingeschlossen worden, eine Lysetherapie

war bei keinem der Patienten durchgeführt worden. Insgesamt konnten in dieser Arbeit immerhin 95 % der initial eingeschlossenen Patienten nach verfolgt werden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums waren 53 % der Patienten verstorben, fast doppelt so viele Patienten, wie in unserer Langzeitbeobachtung. Von den überlebenden Patienten waren 38 Patienten (36 %) funktionell unabhängig (Rankin 0-1), verglichen mit der initialen Patientengruppe von 291 Patienten, die eingeschlossen worden waren, bedeutet dies, dass nur 12,3 % der Patienten, im Vergleich zu 34 % der Patienten, die in unserem Patientenkollektiv mit systemischer Lysetherapie behandelt worden waren, ein funktionell gutes Ergebnis erreichten. Auch wenn man berücksichtigt, dass dies eine ältere Studie aus England ist, ein Vergleich zwischen den Patientengruppen sicherlich nur bedingt möglich ist und die meisten Patienten nicht auf einer Stroke Unit behandelt worden waren, so ist der Unterschied in der Mortalität und in der Anzahl der Patienten, die ein funktionell gutes Ergebnis haben doch beeindruckend.

## 5.2. Prädiktoren für ein schlechtes Outcome

In der univariaten Analyse konnten wir zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv die initiale Schlaganfallschwere gemessen am NIH, Frühzeichen in der CCT, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, eine Infarktgröße  $> 2/3$  des A. cerebri media Territoriums, eine symptomatische Hirnblutung, sowie ein hoher Blutdruck und hoher Blutzuckerwert bei Aufnahme Risikofaktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach 38 Monaten sind.

In der multivariaten Analyse waren unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Outcome ein höheres Alter, ein schwereres initiales Schlaganfallsymptom gemessen am initialen NIHSS sowie ein größeres Infarktvolumen.

Die NIH-Stroke Skala ist sehr gebräuchlich zur Einschätzung und Quantifizierung des initialen neurologischen Defizits und damit der Schwere des klinischen Syndroms [159].

Ein initial schweres Syndrom scheint unabhängig von der Therapie auch ein schlechteres neurologisches Outcome zu haben [160]. Dies bestätigt sich auch in der Langzeitbeobachtung. Jedoch eignet sich die NIH-Stroke Scale nicht zur Langzeitbeobachtung, da sie zum einen motorische Syndrome überbewertet [161] und zum anderen mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden ist.

Für das drei Monats-follow-up als auch für die Langzeitbeobachtung wurde die Rankin-Skala verwendet. Dies erfolgte zum einen, weil die Rankin Skala ein Maß für das globale Outcome ist. Auch wird die Rankin-Skala in den meisten Verlaufsbeurteilungen verwendet und ermöglicht so einen besseren Vergleich unserer Arbeit mit anderen Veröffentlichungen.

Schlussendlich ist die Rankin-Skala auch gut evaluiert, sowohl für die persönliche Untersuchung als auch für postalische und telefonische Nachsorgeuntersuchungen [140-142].

In unserer Untersuchung zeigte sich auch, dass in unserer Patientenpopulation Frühzeichen in der initialen Computertomographie mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis im Langzeitverlauf assoziiert sind. In unserer Patientenpopulation hatte nur ein Patient bereits Infarktzeichen von weniger als einem Drittel des Stromgebietes der A. cerebri media. Alle anderen Patienten hatten nur diskrete Frühzeichen, wie verstrichene Basalganglien oder ein Media-Densa-Zeichen.

Frühzeichen in der Computertomographie bei weniger als sechs Stunden zurückliegendem Infarktereignis scheinen unabhängig von einer systemischen Lysetherapie ein prognostisch schlechter Faktor zu sein. In einer Meta-Analyse von Wardlaw et al [133, 162] von insgesamt 14 Studien konnte gezeigt werden, dass Frühzeichen in der Computertomographie bei Patienten mit weniger als sechs Stunden zurückliegendem Ereignis das Risiko eines schlechten funktionellen Ergebnisses deutlich erhöhen. Dies ist jedoch unabhängig von einer durchgeführten Lysetherapie .

Die hier festgestellte Assoziation im Langzeitverlauf scheint also zu bestätigen, das Frühzeichen in der CCT generell ein Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis zu sein scheint, unabhängig von der durchgeführten Lysetherapie. Eine erhöhte Blutungsneigung bei Patienten mit Frühzeichen in der CCT lässt sich weder in unserer Studienpopulation noch in anderen veröffentlichten Studien [162] nachweisen.

In unserer Studienpopulation hatten Patienten mit nachgewiesenem Vorhofflimmern im Langzeitverlauf ebenfalls ein höheres Risiko für ein funktionell schlechtes Ergebnis. Es scheint, dass Patienten mit Vorhofflimmern generell ein höheres Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome haben. In einigen Studien wird berichtet, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein höheres Risiko für schwere Infarkte und damit verbunden einen höheren Grad an Behinderung bei Entlassung haben [163]. In unserer Studienpopulation war Vorhofflimmern nach 3 Monaten jedoch kein Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis. Erst im Langzeitverlauf konnte Vorhofflimmern als Risikofaktor nachgewiesen werden. Dies zeigte sich auch in anderen Studien, die ähnliche Ergebnisse berichten. Hier war Vorhofflimmern ein eindeutiger Risikofaktor für Mortalität im Langzeitverlauf [99, 164, 165]. Eine mögliche Ursache für das schlechte Ergebnis neben kardialen Komplikationen könnte die niedrige Rate an Patienten, die trotz bekanntem Vorhofflimmern nicht antikoaguliert sind,

sein. Leider wird eine Antikoagulation mit Marcumar auch weiterhin im ambulanten Bereich bei Vorhofflimmern im Gegensatz zu der Leitlinienempfehlung [70] eher selten eingesetzt [166].

Gründe hierfür sind Complianceprobleme, Ablehnung durch die Patienten oder auch Kontraindikationen sowie Unwissenheit [167].

Mögliche Gründe könnten weiterhin sein, dass eine Sturzgefahr und damit eventuell verbundene Blutungsgefahr gerade beim älteren Patienten deutlich überbewertet wird. So müsste ein Patient täglich mehrfach stürzen um ein so hohes Blutungsrisiko zu haben, dass den positiven Effekt einer Schlaganfallprophylaxe mit Marcumar aufhebt [168] [169].

Ein weiterer prognostisch ungünstiger Faktor für den Langzeitverlauf war ein Diabetes mellitus. Auch hier ließ sich nach drei Monaten zunächst keine Assoziation finden. Auch andere Studien zeigten in den ersten Monaten kein erhöhtes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus [170].

Erst über einen längeren Beobachtungszeitraum verschlechtert sich die Prognose bei Patienten mit Diabetes mellitus. So fanden Hankey et al, dass Diabetes mellitus nach einer Beobachtungszeit von 18 Monaten ein Prädiktor für ein hinderndes Defizit ist [171]. Dieser Effekt bleibt auch nach erheblich längeren Beobachtungszeiten bestehen [172].

Ein weiterer wichtiger Grund neben dem initialen Schlaganfallereignis für ein schlechtes Langzeitergebnis der beobachteten Patienten sind sicherlich auch die zahlreichen diabetogenen Komplikationen, mit hohen Raten an anderen vaskulären Erkrankungen [173, 174].

Ein weiterer, jedoch nicht modifizierbarer Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist das Alter. Allein die Schlaganfallhäufigkeit per se steigt ab dem Alter von 55 Jahren kontinuierlich an [42]. Auch haben Patienten höheren Alters häufig andere, zum Teil lebenslimitierende Erkrankungen.

Ein weiterer eindeutiger Risikofaktor, auch in der multivariaten Analyse, ist die Infarktgröße in der Computertomographie. Diese korreliert mit der Schwere des neurologischen Syndroms. In unserer Studienpopulation war bei Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet eine Infarktgröße von mehr als 2/3 des Stromgebietes der A. cerebri media eindeutig mit einem schlechten funktionellen Ergebnis sowohl nach drei Monaten als auch im Langzeitverlauf korreliert. Protosaltis und Mitarbeiter zeigten, dass ein größeres Infarktvolumen auch mit einem höheren Risiko eines schlechten funktionellen Ergebnisses verbunden ist [175].

Letztlich ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit großen Infarkt volumina eine Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes durch die Lysetherapie nicht geglückt ist. Angiographische Kontrollen fehlen jedoch meist. Eine Möglichkeit wäre hier, unmittelbar nach Lysetherapie eine MR-Angiographische Kontrolle durchzuführen.

Weitere Prädiktoren in der univariaten Analyse für ein schlechtes funktionelles Ergebnis im Langzeitverlauf waren sowohl der systolische Blutdruck bei Aufnahme als auch der Blutglukosespiegel bei Aufnahme, welche jedoch in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant waren.

Im Gegensatz zu den Empfehlungen bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall, bei denen eine systemische Lysetherapie nicht in Frage kommt (hier kann der Blutdruck systolisch bis zu 200-220 mm Hg systolisch liegen) [70] wird bei der systemischen Lysetherapie eine obere Blutdruckgrenze von 185 mm Hg systolisch vor Beginn der Therapie verlangt (NINDS-Studie) [128]. Ein Blutdruck oberhalb dieser Grenze soll vor Beginn der Therapie gesenkt werden (NINDS-Studie [128]). Dies war Folge mehrerer Studien mit Streptokinase, in denen ein hoher Blutdruck bei Aufnahme zu einer verstärkten Blutungsneigung führte [176].

Auch scheinen erhöhte Blutdruckwerte bei Aufnahme negativ mit einer Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes zu korrelieren [177].

Studien, ob bei Patienten mit Blutdruckwerten über 185 mm Hg die blutdrucksenkende Therapie einen negativen Effekt hat, existieren nur wenige. In unserem Studienkollektiv war ein negativer Effekt für diese Patienten weder nach drei Monaten (Dimitrijeski et al, European Stroke Conference, Nizza 2008) noch im Langzeitverlauf nachweisbar.

In wie weit eine Blutdrucksenkung in der akuten Phase des Schlaganfalls negative Folgen haben kann, ist ungeklärt. Zum einen gibt es Sorge, dass durch eine Senkung des Blutdruckes auch der zerebrale Perfusionsdruck gesenkt wird und es dadurch zu einem größeren Infarktvolumen kommt. Zum anderen ist ein hoher Blutdruck mit dem Risiko einer hämorrhagischen Transformierung verbunden. Evidenzbasierte Empfehlungen über die Blutdrucktherapie in der akuten Schlaganfallphase existieren weder für Patienten, die eine Lysetherapie erhalten, noch für Patienten die nicht mehr mit einer Lysetherapie behandelt werden können.

Auch ein erhöhter Blutglukosespiegel bei Aufnahme ist als Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach systemischer Lysetherapie beschrieben. So zeigte eine spanische Arbeitsgruppe, dass ein hoher Blutglukosespiegel vor Lysetherapie ein Prädiktor für

schlechtes Outcome nach drei Monaten ist [76, 77]. Auch in mehreren Studien bei nicht-lysierten Patienten zeigte sich ein in der akuten Schlaganfallphase erhöhter Glucosespiegel als wichtiger Risikofaktor [74, 75, 178, 179]. Eine strengere Blutzuckereinstellung erbrachte in diesen Patienten jedoch keine Besserung des neurologischen Ergebnisses [78].

Die gefürchtetste Komplikation nach systemischer Lysetherapie ist eine durch die Therapie induzierte symptomatische Hirnblutung. Diese trat in unserem Patientenkollektiv in 3,5 % aller Fälle auf. Dies ist im Vergleich zur NINDS-Studie, der ECASS-Studie oder dem SITS-MOST –Register tendentiell etwas niedriger. Eine symptomatische Hirnblutung nach Lysetherapie ist jedoch ein eindeutiger Risikofaktor für ein schlechtes neurologisches Ergebnis nach drei Monaten. Auch eine längere Rehabilitationsphase führt offensichtlich nicht zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes dieser Patienten [180].

In unserer Studienpopulation nicht mit einem schlechten Ergebnis assoziiert war die Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn der Lysetherapie. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der gepoolten Analyse der NINDS, ECASS und Atlantis-Studie [134], dass je kürzer die Zeit bis zum Behandlungsbeginn ist, der Behandlungserfolg größer ist. Offensichtlich ist ein Effekt in unserer Studienpopulation aufgrund der kleineren Fallzahlen nicht nachzuweisen. So war ein Zeiteffekt auch in keiner der Einzelstudien zu beobachten.

### 5.3. Mortalität, Schlaganfallrezidivhäufigkeit und andere vaskuläre Ereignisse

Ein wesentlicher Punkt der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der Mortalität von Patienten nach systemischer Thrombolyse im Langzeitverlauf. Von den 150 initial behandelten Patienten waren im gesamten Behandlungszeitraum insgesamt 40 Patienten (26%) verstorben. Davon verstarben 20 Patienten innerhalb der ersten drei Monate, 18 dieser Patienten an Komplikationen des Schlaganfalls, zwei Patienten verstarben an einem Herzinfarkt. Interessant ist der Vergleich zu einer großen populations-basierten Studie aus der neurologischen Klinik in Edinburgh/Schottland [181]. Hier waren nach 30 Tagen 19 % aller Patienten verstorben. Nach einem Jahr waren 31 % verstorben und nach drei Jahren (was immer noch weniger ist, als der Langzeitverlauf der vorliegenden Untersuchung entspricht) waren bereits 44 % verstorben. Dies ist mehr, als in der vorliegenden Untersuchung. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, dass die schottische Publikation noch vor Einführung von Stroke Units durchgeführt worden ist. Eindeutig erscheint jedoch, dass im Langzeitverlauf auch nach einer Lysetherapie Patienten ein hohes Mortalitätsrisiko haben.

Bedeutsam ist insbesondere, dass in unserer Untersuchung von den 20 Patienten, die zwischen dem 3-Monats-follow up und dem Langzeitverlauf verstarben, beim 3 Monats-follow up 50 % funktionell unabhängig (Rankin <2) und immerhin 4 der Patienten völlig beschwerdefrei waren. Dies bedeutet also, dass auch Patienten die nach einer Lysetherapie ein prinzipiell gutes Ergebnis hatten, trotzdem weiterhin ein hohes Mortalitätsrisiko zu haben scheinen. Dies wird auch durch die Analyse der Todesursachen weiter verdeutlicht.

Von den 20 Patienten (13,3 %), die nach dem drei Monats-follow up verstarben, war bei sieben weiteren Ursache eine kardiovaskuläre Erkrankung. Insgesamt fünf Patienten verstarben an einem Herzinfarkt. Dies entspricht in etwa der in der Literatur angegebenen jährlichen Mortalitätsrate nach Schlaganfall [182]

Untersuchungen, die auf die Mortalitätsursache bei Patienten nach systemischer Lysetherapie eingehen sind spärlich und beschränken sich meist auf die ersten drei Monate. Hier werden meist Komplikationen des akuten Schlaganfalls, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen genannt [135].

Einzig Kwiatowski et al [151] differenzieren verschiedene Todesursachen innerhalb eines 12 monatigen Behandlungszeitraumes. Auch hier wird jedoch nicht zwischen Todesursachen im Rahmen des akuten Ereignisses und nach drei Monaten differenziert. Insgesamt verstarben in dieser Untersuchung 37 % an cerebrovaskulären Ursachen, 37 % an kardiovaskulären Ursachen, 17 % an Infektionen und 1 % an Krebserkrankungen. Auch in unserem Patientenkollektiv waren auch ausserhalb der akuten Phase die häufigste Todesursache kardiovaskuläre Ereignisse (etwa 50 %). Hinweise für ein erhöhtes Auftreten anderer zum Tod führender Erkrankungen nach einer systemischen Lysetherapie fanden sich nicht, insbesondere erscheint die Krebsrate ebenfalls nicht erhöht.

Die Schlaganfallrezidivhäufigkeit lag bei 11 %, drei dieser Patienten verstarben an einem erneuten Hirninfarkt. Auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen waren häufig. Dies ist ebenfalls vergleichbar mit der oben erwähnten Untersuchung aus Schottland. Hier waren insbesondere andere kardiovaskuläre Ereignisse sehr häufig.

Interessant ist zusätzlich auch der Vergleich mit den beiden weiter oben erwähnten Studien, die Lysepatienten für einen erheblich kürzeren Zeitraum von 12 Monaten nach verfolgt. In der NINDS-Beobachtungsstudie von Kwiatowski et al. [151] wird die Rate symptomatischer Schlaganfallrezidive angegeben, diese lag innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 5,4 %, ein Unterschied zwischen Plazebo- und Verumgruppe rtPA bestand nicht.

In der Studie von Schmülling et al [152] hatten insgesamt 6,6 % einen erneuten Hirninfarkt und weitere 3,3 % eine TIA erlitten. In beiden Studien wird keine weitere Information bezüglich der Sekundärprophylaxe oder der Compliance der Patienten gegeben.

Insgesamt scheint nach den Daten dieser beiden Studien sowie der vorliegenden Arbeit die Schlaganfallsrezidivhäufigkeit nicht durch die initiale Lysetherapie beeinflusst. Diese scheint gut vergleichbar mit anderen bislang berichteten Daten.

Festzuhalten ist jedoch, dass auch Patienten nach einer systemischen Lysetherapie eine Gruppe mit hohem Risiko für das erneute Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und Schlaganfälle sind. Es empfiehlt sich daher, solche Patienten intensiv nachzukontrollieren um möglichen Erkrankungen besser vorbeugen zu können, insbesondere da eine erhebliche Assoziation mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, v.a. KHK existiert (sog. „Polyvaskulärer Patient“). Eine gezielte und optimale Sekundärprävention nicht nur für cerebrovaskuläre sondern auch andere kardiovaskuläre Ereignisse ist von größter Bedeutung und ein interdisziplinärer Ansatz zwischen Neurologe, Internist/Kardiologe und Hausarzt notwendig.

#### 5.4. Compliance und gegenwärtige Sekundärprophylaxe

Es zeigte sich, dass mehr als 98 % unserer Patienten weiterhin eine Sekundärprophylaxe zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen einnahmen. Dies ist deutlich höher als in anderen Studien zur Compliance von Schlaganfallpatienten angegeben [183]. Eine Ursache für die bessere Compliance unseres Patientenkollektivs ist möglicherweise der Aufgrund der Akutsituation (Stroke Unit-Aufnahme, detaillierte Aufklärung über Risiken) eingetretene Lerneffekt über die Gefährlichkeit eines Schlaganfalles.

Andererseits waren jedoch nur noch 50 % der Patienten mit Vorhofflimmern weiterhin antikoaguliert, obwohl dies indiziert war. Gründe hierfür konnten nicht ermittelt werden. Hier könnte z.B. durch die Anbindung an eine Schlaganfallambulanz und regelmäßige Schulungen eine höhere Rate erreicht werden.

#### 5.5. Behandlung anderer Risikofaktoren

Auch hier war die Rate der Patienten, die eine weitere Medikation zur Behandlung anderer vaskulärer Risikofaktoren einnahmen höher, als in anderen Studien angegeben [183].

Leider konnte jedoch nicht ermittelt werden, ob diese Medikation auch tatsächlich effektiv war, d.h. ob z.B. der Blutdruck gut eingestellt war.

## 5.6. Physiotherapie/Logopädie

Viele Patienten nach Schlaganfall benötigen dauerhaft eine Physiotherapie oder Logopädie. Obwohl auch von sozio-ökonomischer Relevanz existieren wenig Daten dazu, wie viele Schlaganfallpatienten eine kontinuierliche Physiotherapie oder Logopädie benötigen.

In unserem Patientenkollektiv hatten noch 75 % aller lebenden Patienten weiterhin Krankengymnastik und 5 % aller lebenden Patienten Logopädie.

In einer Studie von Wilkinson et al [158] hatten nach fünf Jahren 39 % der Patienten noch Krankengymnastik, und 13 % noch regelmäßige Logopädie. Insgesamt erscheint die Häufigkeit regelmäßiger krankengymnastischer Therapie in unserem Patientenkollektiv höher zu sein, ein Vergleich ist aufgrund der Unterschiede im Gesundheitssystem nur eingeschränkt möglich.

## 5.7. Soziales Umfeld

Von großer Wichtigkeit für den einzelnen Patienten ist, ob er, vielleicht auch trotz Behinderung, wieder in sein gewohntes soziales Umfeld zurückgehen kann. In unserem Patientenkollektiv lebten 79 % der noch lebenden Patienten wieder in ihrer eigenen Wohnung und 50 % benötigten keinerlei Hilfe. Dies bedeutet, dass doch ein großer Teil der Patienten zumindest ein überwiegend selbständiges Leben führen kann. Daten zur Wohnsituation von Patienten nach Schlaganfall sind spärlich.

Interessant erscheint der Vergleich zu einer weiter oben bereits erwähnten Studie von Wilkinson et al [158], die Schlaganfallpatienten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach verfolgte. Hier wohnten 89 % der noch lebenden Patienten in der eigenen Wohnung, jedoch benötigten nur 30 % keinerlei Hilfe in den täglichen Aktivitäten des Lebens.

In der vorliegenden Arbeit nicht ermittelt wurde die Art der Hilfe, die die Patienten benötigen. Eine nähere Beschreibung von Hilfen/Hilfsmitteln, die Patienten nach einem Schlaganfall benötigen, könnte hilfreich sein, um diese in Planungen für das Gesundheitssystem einfließen zu lassen.

In einer Arbeit von Wade et al [184] berichten die Autoren, dass die Mehrheit der Patienten Hilfe beim Baden, beim Treppensteigen sowie beim Anziehen benötigen.

## 5.8. Wissenstand

Von großer Bedeutung ob eine systemische Lysetherapie überhaupt durchgeführt werden kann ist, ob Patienten zum einen über Schlaganfallsymptome bescheid wissen, d.h. einen möglichen Schlaganfall überhaupt erkennen können, und vor allem wie reagiert werden soll. Der häufigste Grund, warum eine systemische Lysetherapie nicht durchgeführt werden kann, ist, dass die Patienten außerhalb des Therapiefensters eintreffen [185, 186]. Ein häufiger Grund hierfür ist, dass Patienten zunächst abwarten, in der Hoffnung, dass eine spontane Besserung eintreten würde.

Wir befragten daher unsere Patienten, was sie tun würden, falls erneut Schlaganfallsymptome [187] auftreten würden. 83 % aller Patienten würden sofort die Feuerwehr rufen, aber immerhin 17 % würden zunächst versuchen, den Hausarzt zu erreichen, was mit einer Verzögerung verbunden ist. Zwar würden in unserer Untersuchung im Vergleich zu Nolte et al mehr Patienten sofort das Krankenhaus aufsuchen, jedoch ist selbst bei Patienten, die bereits einmal eine systemische Lysetherapie erhalten haben, die Rate der Patienten, die abwarten würde, immerhin bei 17 %. Um eine höhere Lyserate bei Schlaganfallpatienten zu erreichen, ist daher eine weitere Aufklärung sowohl in der Allgemeinbevölkerung, als auch bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben und deren Angehörigen erforderlich.

## 5.9. Subgruppen

### 5.9.1. Patienten über 80 Jahre

Wie bereits erwähnt, sind Daten bei Patienten älter als 80 Jahre, die mit systemischer Thrombolyse behandelt werden selten, da die Zulassung in der europäischen Union nur bis zu einer Altersgrenze von 80 Jahren erfolgt ist.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich keine erhöhte Blutungsneigung durch die Therapie, was auch durch mehrere Studien bestätigt wird [188-191].

Die Daten für eine Verlaufsbeurteilung nach drei Monaten sind jedoch widersprüchlich. In unserem Patientenkollektiv hatten Patienten über 80 Jahre ein schlechteres klinisches Outcome als jüngere Patienten. Dies wurde auch durch eine weitere Untersuchung aus unserer Klinik mit 56 Patienten über 80 Jahre an einer größeren Patientengruppe aus unserer Klinik bestätigt (Dimitrijeski, Hartmann et al Systemic thrombolysis in the elderly, Kongressbeitrag, ENFS Brüssel 2007).

Auch in anderen Untersuchungen [188, 189] zeigten ältere Patienten ein schlechteres klinisches Ergebnis. Multizentrische Studien an kleineren Patientenkollektiven aus Italien sowie der Schweiz [190, 191] ergaben jedoch kein schlechteres Outcome nach drei Monaten. Jedoch zeigten beide Studien zumindest eine Tendenz zu schlechterem Outcome, so dass hier der Unterschied aufgrund einer zu kleinen Patientenzahl noch nicht nachweisbar sein dürfte. Nachverfolgungen für Patienten über 80 Jahre, die mit systemischer Thrombolyse behandelt wurden, mit längerem Beobachtungszeitpunkt als drei Monate sind bislang nicht berichtet. In unserer Studienpopulation zeigte sich, dass Patienten über 80 Jahre ein erheblich schlechteres funktionelles Ergebnis als jüngere haben. Dies liegt insbesondere an der erhöhten Mortalität und entspricht publizierten Daten an Schlaganfallpatienten [192].

### 5.9.2. Patienten mit Infarkten im vertebro-basilären Stromgebiet

Infarkte im posterioren Stromgebiet unterscheiden sich zum Teil von Infarkten im vorderen Stromgebiet [193, 194]. In manchen Zentren werden Patienten, die mit einem Syndrom des hinteren Stromgebietes eintreffen, nicht lysiert, da die Gefahr z.B. einer Kleinhirnblutung als zu groß erachtet wird. Die meisten Daten betreffen daher Patienten mit Infarkten des vorderen Stromgebietes. Bislang veröffentlichte Daten an kleinen Patientenzahlen zeigen im drei Monats follow-up ähnliche klinische Ergebnisse wie bei Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet.

Grond et al [195] erreichten in 7 von 12 Patienten mit Infarkten im hinteren Stromgebiet ein gutes klinisches Ergebnis nach systemischer Thrombolyse innerhalb eines drei Stunden Zeitfensters. Monavon et al [196] zeigten, dass 10 von 17 Patienten mit Ischämien im hinteren Stromgebiet aufwiesen, ein gutes klinisches Ergebnis (Rankin 0-2) nach drei Monaten aufwiesen. Allerdings wurden hier Patienten mit einem Zeitfenster bis zu sieben Stunden behandelt. In einer weiteren Untersuchung von Dimitrijeski, Hartmann et al (Kongressbeitrag European Stroke Conference, Glasgow 2007) mit 35 Patienten, hatten 60 % (21 Pat.) ein gutes klinisches Ergebnis nach drei Monaten (Rankin0-2).

In unserem Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass Patienten mit Infarkten des hinteren Stromgebietes ein mit Störungen im vorderen Kreislauf vergleichbares funktionelles Ergebnis nach 3 Monaten und im Langzeitverlauf haben. Diese Patienten sollten daher nicht von einer Lysetherapie ausgeschlossen werden. Symptomatische Hirnblutungen traten in dieser Subgruppe nicht auf, auch wenn insgesamt vier Patienten mit Beteiligung des Kleinhirns behandelt wurden.

### 5.9.3. Symptomatische Epilepsie

Die Rate an symptomatischen Epilepsien betrug in unserem Patientenkollektiv 10 %.

Insgesamt sind die Angaben in der Literatur zur Inzidenz symptomatischer Epilepsien nach Schlaganfällen widersprüchlich [197]. Dies ist auch Definitionsproblemen geschuldet. So werden in manchen Untersuchungen auch symptomatische Anfälle in der Akutphase des Schlaganfalls eingeschlossen. In unserer Untersuchung wurde eine symptomatische Epilepsie als Auftreten eines Anfalls nach Entlassung bzw. Verlegung aus dem Krankenhaus gewertet. Immediatanfälle wurden ausgeschlossen.

Prädiktoren für das Auftreten einer symptomatischen Epilepsie waren der NIH bei Entlassung, Infarktgröße sowie ein kardio-embolischer Infarkt.

In unserem Kollektiv hatten Patienten, die eine Epilepsie entwickelt haben, ein deutlich schlechteres funktionelles Ergebnis im Vergleich zu den Patienten ohne Epilepsie.

In einer kanadischen Studie [198] die einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr hatte, hatten Patienten mit epileptischen Anfällen eine höhere Mortalität, längere Krankenhausaufenthaltsdauer und schwerere Behinderungen im Vergleich zu Patienten ohne epileptische Anfälle. Da es sich um eine Register-Studie handelte, wurde jedoch nicht zwischen Immediat-Anfällen und symptomatischer Epilepsie nach Schlaganfall unterschieden. Auch erscheint die Beobachtungszeit von einem Jahr recht kurz.

In den meisten Untersuchungen werden Epilepsieraten zwischen 4- und 10 % nach ischämischen Hirninfarkt angegeben [199, 200].

Insgesamt scheint die Inzidenz in etwa mit der Inzidenz anderer Schlaganfallpatienten vergleichbar. Hinweise für eine zusätzliche klinisch relevante Neurotoxizität oder Nebenwirkung des rt-PA finden sich nicht.

## **6. Schlussfolgerungen**

In dieser Arbeit untersuchten wir prospektiv den klinischen Langzeitverlauf von Patienten mit akutem Hirninfarkt, die innerhalb eines drei Stunden Zeitfensters systemisch mit r-tPA lysiert worden waren. Der Therapieerfolg scheint auch nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 38 Monaten weiter zu bestehen.

Die Rezidivhäufigkeit neuer kardiovaskulärer Ereignisse scheint dagegen ähnlich mit in der Literatur publizierten Daten zu sein.

Patienten mit Infarkten im vertebro-basilären Stromgebiet unterscheiden sich im Langzeitverlauf nicht von Patienten mit Infarkten im vorderen Stromgebiet.

Die Rate symptomatischer Epilepsien in unserem Patientengut beträgt 10 %.

## **7. Zusammenfassung**

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Ursachen für Tod oder Behinderungen in der westlichen Welt. Die einzige zugelassene medikamentöse Therapie des ischämischen Hirninfarktes ist die systemische Lysetherapie mit rT-PA innerhalb eines drei Stunden-Zeitfensters, wobei neuere Untersuchungen für eine Ausweitung des Zeitfensters auf 4,5 h sprechen.

Der Effekt der systemischen Lysetherapie wurde im wesentlichen in der zulassungsrelevanten NINDS-Studie sowie in Meta-Analysen der NINDS-Studie, ECASS I + II sowie Atlantis-Studien belegt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Verum konnte dabei erst nach einer Beobachtungszeit von drei Monaten nachgewiesen werden. Hier zeigt sich, dass im Vergleich zu Placebo trotz eines höheren Blutungsrisikos Patienten die rT-PA erhalten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, ein funktionell gutes Ergebnis (Rankin0-1) zu erreichen.

Beobachtungen von Patienten nach Lysetherapie über einen über drei Monate hinaus gehenden Zeitraum sind spärlich. Es existieren lediglich zwei Arbeiten, die Lysepatienten bis zu 12 Monate nach verfolgen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patienten die eine systemische Lysetherapie aufgrund eines akuten ischämischen Hirninfarktes erhalten hatten, über einen erheblich längeren Zeitraum von fünf Jahren weiter zu beobachten. Es sollte herausgefunden werden, ob der nach 3 und 12 Monaten nachweisbare Effekt der Lysetherapie auch über einen längeren Zeitraum anhält und ob Prädiktoren für ein schlechtes funktionelles Ergebnis existieren. Weiterhin sollte die Rezidivhäufigkeit von Schlaganfällen, das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Ereignisse, Mortalitätsursachen, Häufigkeit symptomatischer Epilepsien sowie die Compliance und Lebenssituation dieser Patientengruppe analysiert werden.

Insgesamt wurden prospektiv 152 Patienten eingeschlossen, die in der neurologischen Klinik der Charite- Campus Benjamin Franklin mit systemischer Lysetherapie behandelt wurden.

Nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 38 Monaten hatten noch 34 % ein sehr gutes funktionelles Ergebnis (Rankin 0-1), 26 % der Patienten waren verstorben. Die Schlaganfallsrezidivhäufigkeit lag bei insgesamt 11,3 %, die Häufigkeit symptomatischer Epilepsien bei 9 %.

Obwohl eine Kontroll-Gruppe fehlt und aus ethischen Gründen auch nicht vertretbar ist, scheinen die Patienten in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen, ähnlichen publizierten Patientenkollektiven, die nicht mit systemischer Lysetherapie behandelt worden waren, ein funktionell besseres Ergebnis zu erreichen und dieser Effekt scheint auch nach einer längeren Beobachtungszeit zu persistieren. Auch scheint die Mortalität im Langzeitverlauf geringer als in anderen vergleichbaren Untersuchungen.

Die Rezidivhäufigkeit neuer kardiovaskulärer Ereignisse scheint dagegen ähnlich mit in der Literatur publizierten Daten zu sein. Es sollten daher weitere Anstrengungen zur Optimierung der vaskulären Sekundärprophylaxe unternommen werden.

Schlussfolgernd scheint der positive initiale Effekt der systemischen Lysetherapie auch nach einem längeren Beobachtungszeitraum weiterhin nachweisbar.

## 9. Anhang

Patientenblatt und Fragebogen:

### Long term- follow up bei Patienten mit intravenöser Therapie mit r-TPa bei ischämischen Schlaganfall

Basisdaten
Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Adresse:
Telefon:

Auskunft durch:

- Patient selbst
- Angehöriger
- Pflegepersonal
- Arzt
- Auskunft verweigert

### Basischarakteristika Schlaganfall

Aufnahmedatum:

Zeit:

Vorheriger Schlaganfall         , wenn ja Rankin vor jetzigem Ereignis

NIHSS bei Aufnahme

Barthel bei Aufnahme:

Rankin bei Aufnahme:

Gefäßterritorium    :     vorderes Stromgebiet     hinteres Stromgebiet

Infarktursache (TOAST-Kriterien):

- kardioembolisch
- makroangiopathisch
- mikroangiopathisch
- andere definierte Ursache
- Unbekannt/konkurrierende Mechanismen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- pAVK
- Koronare Herzerkrankung
- Vorhofflimmern

Vorherige Medikation mit ASS/andere Blutverdünnung:

- Ja
- Nein

Frühzeichen in der CCT bei Aufnahme:

- keine Frühzeichen
- diskrete Frühzeichen
- Frühzeichen weniger als 33 % des Mediaterritoriums
- Frühzeichen mehr als 33 % des Mediaterritoriums

Blutdruck bei Einlieferung: ..... mm Hg

Blutzucker bei Einlieferung: .....mg/dl

War eine Blutdrucksenkung vor Beginn der Lysetherapie notwendig?

- Ja
- Nein

Ereigniszeitpunkt: .....

Eintreffen im Krankenhaus: .....

Zeitpunkt der kranialen Bildgebung: .....

Zeitpunkt Lysebeginn: .....

Door-CT-Time: .....

Door-Needle-Time: .....

Symptomatische Blutung nach Lyse:

Ja  Nein

Blutungszeichen im Kontroll-CCT 24 h nach Lyse-ECASS –Klassifikation

- keine Blutungszeichen
- Hämorrhagische Inhibition HI I
- Hämorrhagische Inhibition HI II
- Parenchymatöse Blutung PH I
- Parenchymatöse Blutung PH II

Andere relevante Blutung:  Ja, wenn Ja welche .....

Rankin-Scale bei Verlegung : .....

Sekundärprophylaxe bei Verlegung:

Liegedauer: .....

Entlassensort:  nach Hause  Reha  anderes Krankenhaus  Tod im KH

Rankin-Scale nach drei Monaten : .....

Langzeitverlauf:

Datum des Kontaktes:

Zeit seit dem Schlaganfall vergangen:

Rankin-Langzeitverlauf:

Falls verstorben: Todesursache : .....

Jetzige Sekundärprophylaxe :

- ASS
- Clopidogrel
- Aggrenox
- Kombination
- Marcumar
- Heparin
- andere
- keine

Gab es in der Zwischenzeit einen erneuten Schlaganfall/TIA? Aufzählen von Symptomen ?

- Ja , nähere Angaben: .....
- Nein

Andere vaskuläre Erkrankungen, schwere Erkankungen ?

- Ja, welche
- Nein

Wird ihr Risikofaktor behandelt, rauchen sie noch etc ?

- Ja
- Nein

Gab es Hinweise für einen epileptischen Anfall?

- Ja
- Nein

Wie würden sie sich verhalten, wenn es erneut zu Schlaganfall-Symptomen kommt?

- sofort 112 anrufen / sofort ins Krankenhaus
- Hausarzt anrufen
- abwarten

Gegenwärtige Wohnsituation:

- zu Hause
- bei Verwandten/Kindern
- Pflegeheim

Hilfsbedürftigkeit:

- keine Hilfe benötigt
- von Kindern/Partner
- professionelle Hilfe

## 10. Literatur

1. Rothwell, P.M., et al., *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study)*. Lancet, 2004. **363**(9425): p. 1925-33.
2. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1436-42.
3. Berger, K., et al., [*Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data*]. Dtsch Med Wochenschr, 2000. **125**(1-2): p. 21-5.
4. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable?* Stroke, 1996. **27**(3): p. 550-8.
5. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
6. Kolominsky-Rabas, P.L. and P.U. Heuschmann, [*Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2002. **70**(12): p. 657-62.
7. Payne, K.A., et al., *Long term cost-of-illness in stroke: an international review*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(12): p. 813-25.
8. Spieler, J.F., J.L. Lanoe, and P. Amarenco, *Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes*. Cerebrovasc Dis, 2004. **17**(2-3): p. 134-42.
9. Youman, P., et al., *The economic burden of stroke in the United Kingdom*. Pharmacoeconomics, 2003. **21 Suppl 1**: p. 43-50.
10. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
11. Bousser, M.G. and J.M. Ferro, *Cerebral venous thrombosis: an update*. Lancet Neurol, 2007. **6**(2): p. 162-70.
12. Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 387-96.
13. Qureshi, A.I., et al., *Spontaneous intracerebral hemorrhage*. N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1450-60.
14. van der Worp, H.B. and J. van Gijn, *Clinical practice. Acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 572-9.
15. Stapf, C. and J.P. Mohr, *Ischemic stroke therapy*. Annu Rev Med, 2002. **53**: p. 453-75.
16. Stapf, C., M.S. Elkind, and J.P. Mohr, *Carotid artery dissection*. Annu Rev Med, 2000. **51**: p. 329-47.
17. Berlit, P., [*Cerebral vasculitis*]. Nervenarzt, 2004. **75**(8): p. 817-28; quiz 829-30.
18. Mast, H., et al., *Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts*. Stroke, 1995. **26**(1): p. 30-3.
19. Fisher, C.M., *A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome*. Neurology, 1967. **17**(6): p. 614-7.
20. Gan, R., et al., *Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience*. Neurology, 1997. **48**(5): p. 1204-11.
21. Stapf, C., et al., *Predictive value of clinical lacunar syndromes for lacunar infarcts on magnetic resonance brain imaging*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(1): p. 13-8.
22. Bamford, J., et al., *The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project*. Stroke, 1987. **18**(3): p. 545-51.
23. Arboix, A., J.L. Martí-Vilalta, and J.H. Garcia, *Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts*. Stroke, 1990. **21**(6): p. 842-7.

24. Sacco, R.L., et al., *Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study*. Neurology, 1994. **44**(4): p. 626-34.
25. Sacco, S.E., et al., *Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population*. Stroke, 1991. **22**(10): p. 1236-41.
26. Clavier, I., et al., *Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts. A hospital-based study*. Stroke, 1994. **25**(10): p. 2005-9.
27. Bogousslavsky, J., G. Van Melle, and F. Regli, *The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke*. Stroke, 1988. **19**(9): p. 1083-92.
28. Sandercock, P.A., et al., *Predisposing factors for cerebral infarction: the Oxfordshire community stroke project*. Bmj, 1989. **298**(6666): p. 75-80.
29. Mast, H., et al., *Cardiac sources of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions*. Stroke, 1994. **25**(4): p. 776-81.
30. Sage, J.I. and R.L. Van Uitert, *Man-in-the-barrel syndrome*. Neurology, 1986. **36**(8): p. 1102-3.
31. Rovira, A., et al., *Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke*. Eur Radiol, 2005. **15**(3): p. 416-26.
32. Bogousslavsky, J. and F. Regli, *Borderzone infarctions distal to internal carotid artery occlusion: prognostic implications*. Ann Neurol, 1986. **20**(3): p. 346-50.
33. *Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators*. Jama, 1998. **279**(16): p. 1265-72.
34. Doufekias, E., A.Z. Segal, and J.R. Kizer, *Cardiogenic and aortogenic brain embolism*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(11): p. 1049-59.
35. Ferro, J.M., *Cardioembolic stroke: an update*. Lancet Neurol, 2003. **2**(3): p. 177-88.
36. Donnan, G.A., et al., *Stroke*. Lancet, 2008. **371**(9624): p. 1612-23.
37. Rolfs, A., et al., *Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study*. Lancet, 2005. **366**(9499): p. 1794-6.
38. Guercini, F., et al., *Cryptogenic stroke: time to determine aetiology*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(4): p. 549-54.
39. Levine, S.R., *Pathophysiology and therapeutic targets for ischemic stroke*. Clin Cardiol, 2004. **27**(5 Suppl 2): p. II12-24.
40. Bratina, P., et al., *Pathophysiology and mechanisms of acute ischemic stroke. The NINDS rt-PA Stroke Study Group*. J Neurosci Nurs, 1997. **29**(6): p. 356-60.
41. Matarin, M., et al., *The genetics of ischaemic stroke*. J Intern Med, 2010. **267**(2): p. 139-55.
42. Wolf, P.A., et al., *Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study*. Stroke, 1992. **23**(11): p. 1551-5.
43. Brown, R.D., et al., *Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 373-80.
44. Sacco, R.L., et al., *Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(3): p. 259-68.
45. Topakian, R., et al., *High prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2010. **29**(3): p. 248-54.
46. Touze, E., et al., *Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack*. Int J Stroke, 2007. **2**(3): p. 177-83.

47. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet*, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
48. Gubitz, G. and P. Sandercock, *Prevention of ischaemic stroke*. *Bmj*, 2000. **321**(7274): p. 1455-9.
49. MacMahon, S., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. *Lancet*, 1990. **335**(8692): p. 765-74.
50. Burt, V.L., et al., *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991*. *Hypertension*, 1995. **25**(3): p. 305-13.
51. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *Jama*, 2003. **289**(19): p. 2560-72.
52. Neal, B., S. MacMahon, and N. Chapman, *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*, 2000. **356**(9246): p. 1955-64.
53. Mazzone, T., A. Chait, and J. Plutzky, *Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies*. *Lancet*, 2008. **371**(9626): p. 1800-9.
54. Tuomilehto, J. and D. Rastenyte, *Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke*. *J Cardiovasc Risk*, 1999. **6**(4): p. 241-9.
55. White, H.D., et al., *Pravastatin therapy and the risk of stroke*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(5): p. 317-26.
56. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(19): p. 1349-57.
57. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet*, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.
58. Amarenco, P., et al., *Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1405-9.
59. Amarenco, P., et al., *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(6): p. 549-59.
60. Amarenco, P., et al., *Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial*. *Stroke*, 2007. **38**(12): p. 3198-204.
61. Donnan, G.A., et al., *Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia*. *Lancet*, 1989. **2**(8664): p. 643-7.
62. Ovbiagele, B., et al., *Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke*. *Cerebrovasc Dis*, 2006. **21**(4): p. 260-5.
63. Wolf, P.A., et al., *Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study*. *Jama*, 1988. **259**(7): p. 1025-9.
64. Heuschmann, P.U., et al., *Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. **14**(6): p. 793-5.
65. Gorelick, P.B., *Neuroprotection in acute ischaemic stroke: a tale of for whom the bell tolls?* *Lancet*, 2000. **355**(9219): p. 1925-6.
66. Hankey, G.J., *Neuroprotection for acute ischaemic stroke: hope reignited*. *Lancet Neurol*, 2006. **5**(4): p. 287-8.

67. Sacchetti, M.L., *Is it time to definitely abandon neuroprotection in acute ischemic stroke?* Stroke, 2008. **39**(6): p. 1659-60.
68. Shuaib, A., et al., *NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke.* N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 562-71.
69. *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD000197.
70. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.* Circulation, 2007. **115**(20): p. e478-534.
71. Bath, P., *High blood pressure as risk factor and prognostic predictor in acute ischaemic stroke: when and how to treat it?* Cerebrovasc Dis, 2004. **17 Suppl 1**: p. 51-7.
72. Britton, M., A. Carlsson, and U. de Faire, *Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls.* Stroke, 1986. **17**(5): p. 861-4.
73. Leonardi-Bee, J., et al., *Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial.* Stroke, 2002. **33**(5): p. 1315-20.
74. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview.* Stroke, 2001. **32**(10): p. 2426-32.
75. Toni, D., et al., *Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion.* J Neurol Sci, 1994. **123**(1-2): p. 129-33.
76. Alvarez-Sabin, J., et al., *Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients.* Stroke, 2003. **34**(5): p. 1235-41.
77. Alvarez-Sabin, J., et al., *Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion.* Stroke, 2004. **35**(11): p. 2493-8.
78. Gray, C.S., et al., *Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK).* Lancet Neurol, 2007. **6**(5): p. 397-406.
79. Weimar, C., et al., *Complications following acute ischemic stroke.* Eur Neurol, 2002. **48**(3): p. 133-40.
80. Colivicchi, F., et al., *Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement.* Stroke, 2004. **35**(9): p. 2094-8.
81. Chamorro, A., et al., *The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial.* Stroke, 2005. **36**(7): p. 1495-500.
82. Meisel, C., et al., *Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome.* Nat Rev Neurosci, 2005. **6**(10): p. 775-86.
83. Montaner, J., et al., *Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis.* Stroke, 2006. **37**(5): p. 1205-10.
84. Reith, J., et al., *Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome.* Lancet, 1996. **347**(8999): p. 422-5.
85. Hajat, C., S. Hajat, and P. Sharma, *Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients.* Stroke, 2000. **31**(2): p. 410-4.
86. Grau, A.J., et al., *Fever and infection early after ischemic stroke.* J Neurol Sci, 1999. **171**(2): p. 115-20.

87. Vahedi, K., et al., *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(3): p. 215-22.
88. Vatankhah, B., F. Schlachetzki, and H.J. Audebert, *Therapy of basilar artery occlusion: individual protocols needed*. *Stroke*, 2007. **38**(6): p. e29; author reply e30.
89. Smith, W.S., et al., *Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial*. *Stroke*, 2008. **39**(4): p. 1205-12.
90. Nogueira, R.G., et al., *Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials*. *Stroke*, 2009. **40**(12): p. 3777-83.
91. Alexandrov, A.V., et al., *Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(21): p. 2170-8.
92. Molina, C.A. and A.V. Alexandrov, *Transcranial ultrasound in acute stroke: from diagnosis to therapy*. *Cerebrovasc Dis*, 2007. **24 Suppl 1**: p. 1-6.
93. Daffertshofer, M. and M. Hennerici, *Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke*. *Lancet Neurol*, 2003. **2**(5): p. 283-90.
94. Kohrmann, M., et al., *[Thrombolysis for ischemic stroke: an update]*. *Nervenarzt*, 2007. **78**(4): p. 393-405.
95. Jahan, R., et al., *Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long-term follow-up*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999. **20**(7): p. 1291-9.
96. Moonis, M., *Intraarterial thrombolysis within the first three hours after acute ischemic stroke in selected patients*. *Stroke*, 2009. **40**(7): p. 2611-2.
97. Mattle, H.P., et al., *Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign*. *Stroke*, 2008. **39**(2): p. 379-83.
98. Nagel, S., et al., *Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 140-6.
99. Yokota, C., et al., *Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period*. *Cerebrovasc Dis*, 2004. **18**(2): p. 111-6.
100. Hardie, K., et al., *Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study*. *Stroke*, 2004. **35**(3): p. 731-5.
101. Petty, G.W., et al., *Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989*. *Neurology*, 1998. **50**(1): p. 208-16.
102. Ryglewicz, D., et al., *Stroke recurrence among 30 days survivors of ischemic stroke in a prospective community-based study*. *Neurol Res*, 1997. **19**(4): p. 377-9.
103. *Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders*. *Stroke*, 1989. **20**(10): p. 1407-31.
104. *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. *Cerebrovasc Dis*, 2008. **25**(5): p. 457-507.
105. Saxena, R. and P. Koudstaal, *Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD000187.
106. *Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group*. *Lancet*, 1993. **342**(8882): p. 1255-62.

107. Barnett, H.J., et al., *Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* N Engl J Med, 1998. **339**(20): p. 1415-25.
108. *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* N Engl J Med, 1991. **325**(7): p. 445-53.
109. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.* Lancet, 1991. **337**(8752): p. 1235-43.
110. *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST).* Lancet, 1998. **351**(9113): p. 1379-87.
111. Rothwell, P.M., et al., *Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery.* Lancet, 2004. **363**(9413): p. 915-24.
112. Algra, A. and J. van Gijn, *Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **66**(2): p. 255.
113. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.* Bmj, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
114. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee.* Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
115. Halkes, P.H., et al., *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial.* Lancet, 2006. **367**(9523): p. 1665-73.
116. Diener, H.C., et al., *European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke.* J Neurol Sci, 1996. **143**(1-2): p. 1-13.
117. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra.* Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-5.
118. Schellinger, P.D., et al., *[Thrombolysis in cerebral ischemia. An overview].* Nervenarzt, 2001. **72**(8): p. 590-9.
119. Hommel, M., et al., *Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. MAST Study Group.* Lancet, 1995. **345**(8941): p. 57.
120. *Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group.* N Engl J Med, 1996. **335**(3): p. 145-50.
121. Donnan, G.A., et al., *Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group.* Jama, 1996. **276**(12): p. 961-6.
122. Madhani, J., H. Movsowitz, and M.N. Kotler, *Tissue plasminogen activator (t-PA).* Ther Drug Monit, 1993. **15**(6): p. 546-51.
123. Goto, H., et al., *Neurotoxic effects of exogenous recombinant tissue-type plasminogen activator on the normal rat brain.* J Neurotrauma, 2007. **24**(4): p. 745-52.
124. Wang, X., M. Asahi, and E.H. Lo, *Tissue type plasminogen activator amplifies hemoglobin-induced neurotoxicity in rat neuronal cultures.* Neurosci Lett, 1999. **274**(2): p. 79-82.
125. Yepes, M., et al., *Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic.* Trends Neurosci, 2009. **32**(1): p. 48-55.
126. Kaur, J., et al., *The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? J Cereb Blood Flow Metab,* 2004. **24**(9): p. 945-63.

127. Hacke, W., 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.
128. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*, in *N Engl J Med*. 1995. p. 1581-7.
129. Hacke, W., 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**(9136): p. 1245-51.
130. Clark, W.M., et al., *Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. *Jama*, 1999. **282**(21): p. 2019-26.
131. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
132. Hacke, W., et al., *Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience*. *Neurology*, 1999. **53**(7 Suppl 4): p. S3-14.
133. Wardlaw, J.M., C.P. Warlow, and C. Counsell, *Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke*. *Lancet*, 1997. **350**(9078): p. 607-14.
134. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. *Lancet*, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
135. Wahlgren, N., et al., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. *Lancet*, 2007. **369**(9558): p. 275-82.
136. Fagan, S.C., et al., *Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group*. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 883-90.
137. Mar, J., J.M. Begiristain, and A. Arrazola, *Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke*. *Cerebrovasc Dis*, 2005. **20**(3): p. 193-200.
138. Sandercock, P., et al., *A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS*. *Health Technol Assess*, 2002. **6**(26): p. 1-112.
139. Liu, D., et al., *Tissue plasminogen activator neurovascular toxicity is controlled by activated protein C*. *Nat Med*, 2004. **10**(12): p. 1379-83.
140. de Haan, R., et al., *The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke*. *Stroke*, 1995. **26**(11): p. 2027-30.
141. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. *Scott Med J*, 1957. **2**(5): p. 200-15.
142. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. *Stroke*, 1988. **19**(5): p. 604-7.
143. Wolfe, C.D., et al., *Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients*. *Stroke*, 1991. **22**(10): p. 1242-4.
144. Wilson, J.T., et al., *Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale*. *Stroke*, 2002. **33**(9): p. 2243-6.
145. Merino, J.G., S.U. Lattimore, and S. Warach, *Telephone assessment of stroke outcome is reliable*. *Stroke*, 2005. **36**(2): p. 232-3.
146. Albers, G.W., et al., *ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. *Stroke*, 2002. **33**(2): p. 493-5.

147. De Keyser, J., et al., *Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations*. Stroke, 2007. **38**(9): p. 2612-8.
148. Furlan, A.J., I.L. Katzan, and L.R. Caplan, *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2003. **5**(3): p. 171-180.
149. Koennecke, H.C., et al., *Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience*. Stroke, 2001. **32**(5): p. 1074-8.
150. Marx, P., et al., *[Prerequisites, indications and contraindications of IV-lysis of ischemic stroke with rt-PA]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2001. **69**(8): p. 346-52.
151. Kwiatkowski, T.G., et al., *Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1781-7.
152. Schmulling, S., et al., *One-year follow-Up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine*. Stroke, 2000. **31**(7): p. 1552-4.
153. Caplan, L.R., *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1999. **341**(16): p. 1240-1.
154. Grotta, J.C., et al., *Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000*. Arch Neurol, 2001. **58**(12): p. 2009-13.
155. Tanne, D., et al., *Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey*. Circulation, 2002. **105**(14): p. 1679-85.
156. Pfefferkorn, T., et al., *Increasing use of intravenous rt-PA does not affect safety in acute stroke*. J Neurol, 2005. **252**(12): p. 1500-3.
157. Albers, G.W. and J.M. Olivot, *Intravenous alteplase for ischaemic stroke*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 249-50.
158. Wilkinson, P.R., et al., *A long-term follow-up of stroke patients*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 507-12.
159. Spilker, J., et al., *Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group*. J Neurosci Nurs, 1997. **29**(6): p. 384-92.
160. Adams, H.P., Jr., et al., *Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Neurology, 1999. **53**(1): p. 126-31.
161. Gur, A.Y., et al., *A new scale for assessing patients with vertebrobasilar stroke-the Israeli Vertebrobasilar Stroke Scale (IVBSS): inter-rater reliability and concurrent validity*. Clin Neurol Neurosurg, 2007. **109**(4): p. 317-22.
162. Demchuk, A.M., et al., *Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study*. Stroke, 2005. **36**(10): p. 2110-5.
163. Jorgensen, H.S., et al., *Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study*. Cerebrovasc Dis, 2002. **13**(3): p. 204-9.
164. Mattle, H.P., *Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation*. Cerebrovasc Dis, 2003. **16 Suppl 1**: p. 3-8.
165. Karatas, M., et al., *Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation*. Arch Phys Med Rehabil, 2000. **81**(8): p. 1025-9.
166. Burkiewicz, J.S., *Effect of access to anticoagulation management services on warfarin use in patients with atrial fibrillation*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(8): p. 1062-7.
167. Reicke, B., F. Masuhr, and M. Weih, *[Reasons for underuse of oral anticoagulation in atrial fibrillation-associated stroke: prospective study of German stroke patients]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2008. **76**(7): p. 391-5.

168. Gage, B.F., et al., *Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall*. Am J Med, 2005. **118**(6): p. 612-7.
169. Koennecke, H.C., [Anticoagulation for stroke prevention. An update]. Nervenarzt, 2007. **78**(10): p. 1124-9.
170. Ripley, D.L., et al., *The impact of diabetes mellitus on stroke acute rehabilitation outcomes*. Am J Phys Med Rehabil, 2007. **86**(9): p. 754-61.
171. Hankey, G.J., et al., *Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke*. Neurology, 2007. **68**(19): p. 1583-7.
172. Harmsen, P., et al., *Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Goteborg, Sweden*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1663-7.
173. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. Circulation, 1979. **59**(1): p. 8-13.
174. Steffes, M.W. and S.M. Mauer, *Toward a basic understanding of diabetic complications*. N Engl J Med, 1991. **325**(12): p. 883-4.
175. Protopsaltis, J., et al., *Prediction of long-term functional outcome in patients with acute ischemic non-embolic stroke*. Atherosclerosis, 2009. **203**(1): p. 228-35.
176. Gilligan, A.K., et al., *Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke*. Stroke, 2002. **33**(9): p. 2236-42.
177. Tsvigoulis, G., et al., *Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 961-6.
178. Jorgensen, H.S., et al., *Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression*. Lancet, 1994. **344**(8916): p. 156-9.
179. Pulsinelli, W.A., et al., *Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus*. Am J Med, 1983. **74**(4): p. 540-4.
180. Derex, L. and N. Nighoghossian, *Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(10): p. 1093-9.
181. Dennis, M.S., et al., *Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project*. Stroke, 1993. **24**(6): p. 796-800.
182. Hartmann, A., et al., *Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study*. Neurology, 2001. **57**(11): p. 2000-5.
183. Sappok, T., et al., *Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation*. Stroke, 2001. **32**(8): p. 1884-9.
184. Wade, D.T. and R.L. Hower, *Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(2): p. 177-82.
185. Barber, P.A., et al., *Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility*. Neurology, 2001. **56**(8): p. 1015-20.
186. Kleindorfer, D., et al., *Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study*. Stroke, 2004. **35**(2): p. e27-9.
187. Laloux, P., et al., *Obstacles to the use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Is time the only barrier?* Acta Neurol Belg, 2007. **107**(4): p. 103-7.
188. Berrouschot, J., et al., *Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients*. Stroke, 2005. **36**(11): p. 2421-5.
189. Sylaja, P.N., et al., *Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(7): p. 826-9.

190. Toni, D., et al., *Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(1-2): p. 129-35.
191. Engelter, S.T., et al., *Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis*. Neurology, 2005. **65**(11): p. 1795-8.
192. Di Carlo, A., et al., *Stroke in the very old : clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: A European perspective. European BIOMED Study of Stroke Care Group*. Stroke, 1999. **30**(11): p. 2313-9.
193. Caplan, L., *Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000*. Stroke, 2000. **31**(8): p. 2011-23.
194. Caplan, L.R., et al., *New England Medical Center Posterior Circulation registry*. Ann Neurol, 2004. **56**(3): p. 389-98.
195. Grond, M., et al., *Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke*. Arch Neurol, 1998. **55**(4): p. 466-9.
196. Montavont, A., et al., *Intravenous r-TPA in vertebrobasilar acute infarcts*. Neurology, 2004. **62**(10): p. 1854-6.
197. Olsen, T.S., *Post-stroke epilepsy*. Curr Atheroscler Rep, 2001. **3**(4): p. 340-4.
198. Burneo, J.G., J. Fang, and G. Saposnik, *Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study*. Eur J Neurol. **17**(1): p. 52-8.
199. Hamer, H.M., *[Seizures and epilepsies after stroke]*. Nervenarzt, 2009. **80**(4): p. 405-14.
200. Kammersgaard, L.P. and T.S. Olsen, *Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2005. **14**(5): p. 210-4.

## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird in der elektronischen Version dieser Arbeit aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

## **12. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. med. Andreas Hartmann, Chefarzt der Abteilung für Neurologie des Klinikums Frankfurt/Oder für die Unterstützung und für die kritische Diskussion bei der Fertigstellung meiner Arbeit. Außerdem danke ich ihm für die freundliche organisatorische und klinische Betreuung, sowie für die Anleitung sowohl zur klinischen als auch wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Marx, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Neurophysiologie des Universitätsklinikums Charite Campus Benjamin Franklin möchte ich danken für die Inspiration, Neurologe zu werden.

Allen Ärztinnen, Ärzten, Schwestern und Pflegern sowie allen weiteren Mitarbeitern des Teams der Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Neurophysiologie der Charite Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin.

Außerdem möchte ich mich auch bei allen Patienten und deren Angehörigen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, ohne sie diese Untersuchung nie hätte stattfinden können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Maja Božović für Ihre Geduld, Liebesswürdigkeit und Unterstützung.

### **13. Erklärung**

Erklärung

„Ich, Boris Dimitrijeski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitverlauf von Patienten mit ischämischem Schlaganfall nach systemischer Lysetherapie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

15.09.2010

Unterschrift

Boris Dimitrijeski