

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte

**Symptomatische intrazerebrale Blutung nach systemischer intravenöser
Thrombolyse beim ischämischen Hirninfarkt.
Validierung des SEDAN-Scores in einer monozentrischen Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Bettina Kinga Langner
aus Bremen

Lübeck 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Mohamed Al-Khaled

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Missler

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.07.2019

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Definition und Hintergrund des Hirninfarkts</i>	5
1.1.1	Ätiologie und Risikofaktoren des Hirninfarkts	6
1.1.2	Ätiologie des ischämischen Hirninfarkts (TOAST-Klassifikation)	7
1.1.3	Diagnostik des ischämischen Hirninfarkts	9
1.1.4	Komplikationen des ischämischen Hirninfarkts	12
1.2	<i>Therapie des ischämischen Hirninfarkts</i>	13
1.2.1	Mechanische Thrombektomie beim ischämischen Hirninfarkt	14
1.2.2	Systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (SIVT)	14
2	Material und Methoden	18
2.1	<i>Studiendesign</i>	18
2.2	<i>Statistische Methoden</i>	20
3	Ergebnisse	21
4	Diskussion	34
5	Zusammenfassung	40
6	Literaturverzeichnis	42
7	Tabellenverzeichnis	53
8	Abbildungsverzeichnis	54
9	Danksagungen	55
10	Lebenslauf	56
11	Publikationen	57
12	Erklärung	58

Abkürzungen

ACM	Arteria cerebri media
ACE-Hemmer:	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ASS:	Acetylsalicylsäure
AUC-ROC:	Area Under the Curve-Receiver Operating Characteristic
CCT:	Cranial Computed Tomography
CTA:	Computed Tomography Angiography
DGN:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DOAK:	Direkte orale Antikoagulantien
DTN-time:	Door-to-needle time
DWI:	Diffusion-Weighted Imaging
ECASS II:	European Cooperative Acute Stroke Study II
EKG:	Elektrokardiographie
FLAIR:	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
ICD10:	International Classification of Diseases 10
INR:	International Normalized Ratio
IQR:	Interquartile Range
MRA:	Magnetresonanzangiographie
MRS:	Modifizierte Rankin-Skala
MRT:	Magnetresonanztomographie
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale
PWI	Perfusion-Weighted Imaging
Rt-PA:	Recombinant tissue Plasminogen Activator
SAB:	Subarachnoidalblutung
SD:	Standard Deviation
sICB:	Symptomatische intrazerebrale Blutung
SIVT:	Systemische intravenöse Thrombolyse
TEA:	Thrombendarteriektomie
TOAST:	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO:	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Definition und Hintergrund des Hirninfarkts

Der Schlaganfall ist ein primär klinisches Syndrom, das durch ein plötzlich auftretendes neurologisches Defizit vaskulärer Ursache gekennzeichnet ist (5). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den Schlaganfall als sich rasch entwickelnde klinische Symptome einer fokalen (oder globalen) zerebralen Funktionsstörung, die mehr als 24 Stunden anhalten und für deren Ursprung keine erkennbaren, nichtvaskulären Ursachen gefunden werden können (5, 90).

Die am häufigsten auftretenden Symptome sind motorische Schwäche der Extremitäten/Mimikmuskulatur oder Taubheitsgefühle, gefolgt von Sprach-, Sprech- und Sehstörungen. Andere Symptome, wie Vigilanzstörung, Schwierigkeiten beim Gehen, Schwindelsymptomatik, Gleichgewichts- und Koordinationsverlust und Kopfschmerzen, können hinzukommen oder vereinzelt auftreten (5, 100). Welche Symptome auftreten, hängt letztlich davon ab, welche Hirnareale und in welchem Ausmaß diese von dem Durchblutungsdefizit betroffen sind (100).

Die Terminologie des Schlaganfalls wird nicht scharf eingegrenzt. Es werden mehrere Termini für den Schlaganfall, wie Apoplex, Insult, Hirninfarkt, zerebrale Ischämie und zerebrale vaskuläre Insuffizienz, verwendet. Außerdem finden die englischen Termini Stroke, progressive Stroke, minor Stroke und in-hospital-Stroke im klinischen Gebrauch zunehmend Anwendung. Unter dem Terminus Schlaganfall werden unterschiedliche Krankheitsbilder subsumiert, die aber unterschiedliche Ätiologie haben. Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen einem ischämischen Hirninfarkt durch eine verminderte Durchblutung des Zentralnervensystems und hämorrhagischen Schlaganfall durch eine Blutung im Zentralnervensystem.

Die hämorrhagischen Schlaganfälle unterteilen sich in intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen. Andere intrakranielle Blutungen, wie epidurale und subdurale Hämatome, entwickeln sich langsam und sind meistens traumatisch bedingt (29).

In der vorliegenden Arbeit wird nur auf den ischämischen Schlaganfall (Hirninfarkt) eingegangen.

Die häufigste Form der Schlaganfälle ist der ischämische Hirninfarkt mit 79,9%, während die zweithäufigste Form mit 12,2%, die primären intrazerebralen Blutungen ausmachen. Weniger häufig treten subarachnoidale Blutungen mit 3,0% und unspezifische Hirninfarkte mit 5,1% auf (45).

Annähernd 270.000 Menschen erleiden jährlich in Deutschland einen Schlaganfall. Davon handelt es sich bei knapp 200.000 um erstmalige Schlaganfälle (31). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der Schlaganfälle an (10). So beträgt das mittlere Lebensalter bei Erleiden eines Schlaganfalles 72,5 Jahre, wobei aber auch vermehrt jüngere Patienten einen Schlaganfall erleiden (73, 96). Die Lebenszeitprävalenz beträgt 2,9% im Alter von 40 - 79 Jahren und steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Die Lebenszeitprävalenz bei Frauen ist geringer als bei Männern (10).

Das Statistische Bundesamt prognostiziert für das Jahr 2030 einen Anstieg der Bevölkerungsgruppe ≥ 65 Jahre an der deutschen Grundgesamtheit um 33,0%, wohingegen mit einer Verringerung der Altersgruppe der unter 65-Jährigen gerechnet werden muss (83). Aufgrund des demografischen Wandels in der Bevölkerung prognostizieren Kolominsky-Rabas et al. in der Zukunft einen absoluten Anstieg der Hirninfarktereignisse in der Gesamtpopulation in Deutschland und anderen Industriestaaten (42).

Eine große Herausforderung stellen die Langzeitfolgen des Schlaganfalls dar. Sie sind eine der häufigsten Ursachen für Behinderungen im Alter, wodurch fast ein Viertel der Patienten Schwierigkeiten mit der Bewältigung der Alltagsaufgaben haben und dauerhaft auf Hilfe angewiesen sind (31, 36).

Den aktuellsten Daten zufolge lässt sich ein Anteil von 6,4% der Todesursachen in Deutschland auf einen Hirninfarkt (ICD10: I60-I69) zurückführen (82). Somit liegt er mit anderen Kreislauferkrankungen, wie den ischämischen Herzerkrankungen, auf Platz Eins der Todesursachenstatistik von 2014 (82). Weltweit findet sich der Hirninfarkt auf Platz Zwei der Todesursachen mit geschätzten 5,8 Millionen Todesfällen im Jahr 2016 (58, 101), wengleich die Mortalität des Hirninfarkts in den letzten Jahren aufgrund der Fortschritte der medizinischen Versorgung und Etablierung von spezialisierten Stroke-Units gesunken ist (10, 85).

1.1.1 Ätiologie und Risikofaktoren des Hirninfarkts

Speziell für den ischämischen Hirninfarkt gibt es zwei Arten von Risikofaktoren: die modifizierbaren und die nichtmodifizierbaren (70).

Zu den nichtmodifizierbaren Risikofaktoren gehören Alter, Geschlecht und genetische Prädispositionen.

Zu den modifizierbaren und behandelbaren Risikofaktoren gehören (70):

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie

- Adipositas
- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern)
- Stenosen der hirnversorgenden Arterien
- Gerinnungsstörungen
- Fulminante Infektionen (z.B. Endokarditis)
- Nebenwirkungen von Medikamenten (z.B. orale Kontrazeptiva)
- Toxische Noxen (z.B. Drogen)

1.1.2 Ätiologie des ischämischen Hirninfarkts (TOAST- Klassifikation)

Die Ursachen für den ischämischen Hirninfarkt sind vielfältig. Zur Einordnung der Ursachen eines ischämischen Hirninfarkts wurde in den frühen neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts die sogenannte TOAST-Klassifikation von Adams et al. entwickelt (1). Daraus kann unter anderem auf die optimale Therapie des jeweiligen Subtyps geschlossen werden (1, 24, 45). Außerdem ist der Subtyp des ischämischen Hirninfarkts nach der TOAST-Klassifikation ein signifikanter Prädiktor für die Zwei-Jahres-Überlebensrate (44). In der von Kolominsky-Rabas et al. aufgestellten Studie sind 13,4% der ischämischen Hirninfarkte auf makroangiopathische und 22,6% auf mikroangiopathische Veränderungen in den Hirngefäßen zurückzuführen. Bei 26,9% ist die Ursache kardioembolischer Genese, während in 35,4% der Fälle die Ursache ungeklärt bleibt. Bei 1,7% handelt es sich um andere Ursachen (44).

Folgende 5 Gruppen für einen ischämischen Hirninfarkt werden nach TOAST-Klassifikation unterschieden:

Makroangiopathie:

Zugrundeliegender Mechanismus sind atherosklerotisch veränderte große und mittelgroße intra- und extrakranielle Hirngefäße. Atherosklerose entsteht durch lokale Funktionsstörungen des Endothels; der am weitesten innen liegenden Schicht der Arterienwände (30). Es kommt dort zur Bildung von sogenannten Plaques. Diese können zur lokalen Aktivierung der intravasalen Blutgerinnung führen. Dabei entsteht ein Blutgerinnsel, das lokal zu einer Engstelle des Gefäßes und damit zu einer Minderversorgung des vom Gefäß zu versorgenden Gewebes führt. Möglich ist aber auch, dass sich das Blutgerinnsel ablöst, durch den Blutkreislauf in kleine endständige Arterien gelangt und dort zu einer Embolie mit Minderversorgung des Gewebes führt; der arterio-

arteriellen Embolie. Hält dieser Zustand an, kommt es zur Minderversorgung von Hirngewebe und zum Absterben der Hirnzellen. Betroffen sind sowohl extrakranielle als auch intrakranielle Arterien. Dabei handelt es sich meist um sogenannte Territorialinfarkte (70). Diese entstehen durch Embolien in den hirnversorgenden Arterien. Das von der Arterie zu versorgende Gewebe ist dabei betroffen (30).

Mikroangiopathie:

Bei der Mikroangiopathie liegt die Ursache bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen. Hierbei sind die kleinen Gefäße betroffen, bei denen es zu kleinen, sogenannten lakunären Infarkten kommt. Es handelt sich dabei um Infarkte in den subkortikalen Hirnarealen, den Stammganglien, dem Hirnstamm und der zentralen weißen Substanz. Überwiegend sind die lentikulosträren Arterien aus der Arteria cerebri media und Arteriae ponti aus der Arteria basilaris betroffen. Die lakunären Infarkte betreffen meistens kleine Flächen im Gehirn und haben einen Durchmesser von weniger als 1,5 cm (24, 70, 80, 99).

Kardioembolisch:

Bei kardioembolischer Genese entsteht der Thrombus im Herzen meist durch Herzrhythmusstörungen und wird dabei aus dem Herzen mit dem Blutkreislauf in die hirnversorgenden Arterien transportiert und okkludiert diese. Häufigste ursächliche Herzrhythmusstörung ist Vorhofflimmern, das eng assoziiert ist mit dem Auftreten eines Hirninfarkts (49, 80, 97). Das Auftreten von Vorhofflimmern ist assoziiert mit dem männlichen Geschlecht, steigendem Alter sowie Erkrankungen der Schilddrüse (9, 24, 98). Das Risiko für kardioembolische Ereignisse kann in zwei Kategorien unterteilt werden (1).

Tabelle 1: Risiken für kardioembolische Ereignisse (aus Adams et al. 1993)

<i>Hohes kardioembolisches Risiko</i>	<i>Mittleres kardioembolisches Risiko</i>
Mechanische Klappenprothese	Mitralklappenprolaps
Mitralstenose mit Vorhofflimmern	Mitralringverkalkung
Vorhofflimmern (nicht idiopathisches Vorhofflimmern)	Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern
Linksatrialer/Herzohr Thrombus	Linksatriale Turbulenzen
Sick Sinus Syndrom	Atriales Septumaneurysma
Myokardinfarkt (< 4 Wochen)	Offenes Foramen ovale
Linksventrikulärer Thrombus	Vorhofflattern
Dilatative Kardiomyopathie	Idiopathisches Vorhofflimmern

Akinetisches linksventrikuläres Segment	Biologische Herzklappenprothese
Atriales Myxödem	Nichtinfektiöse thrombotische Endokarditis
Infektiöse Endokarditis	Herzinsuffizienz
	Hypokinetisches linksventrikuläres Segment
	Myokardinfarkt (>4 Wochen < 6 Monate)

Unklare Ursache:

In einigen Fällen ist eine eindeutige Zuordnung zu einer Ursache nicht möglich. Entweder ergeben die Untersuchungen keine eindeutige Zuordnung oder die Untersuchungen ergeben mehrere gleichgewichtete konkurrierende Hinweise (1).

Andere Ursachen:

Den höchsten Anteil (26,0%) der seltenen anderen Ursachen machen Dissektionen der hirnersorgenden Arterien aus. Danach folgen fibromuskuläre Dysplasien (21,0%), thrombotische Erkrankungen (19,0%), Vaskulitiden (12,0%) und Migräne mit Aura (5,0%). Dabei sollten kardiale Emboliequellen, Makroangiopathie und Mikroangiopathie zunächst als Ursache ausgeschlossen werden (5, 45).

1.1.3 Diagnostik des ischämischen Hirninfarkts

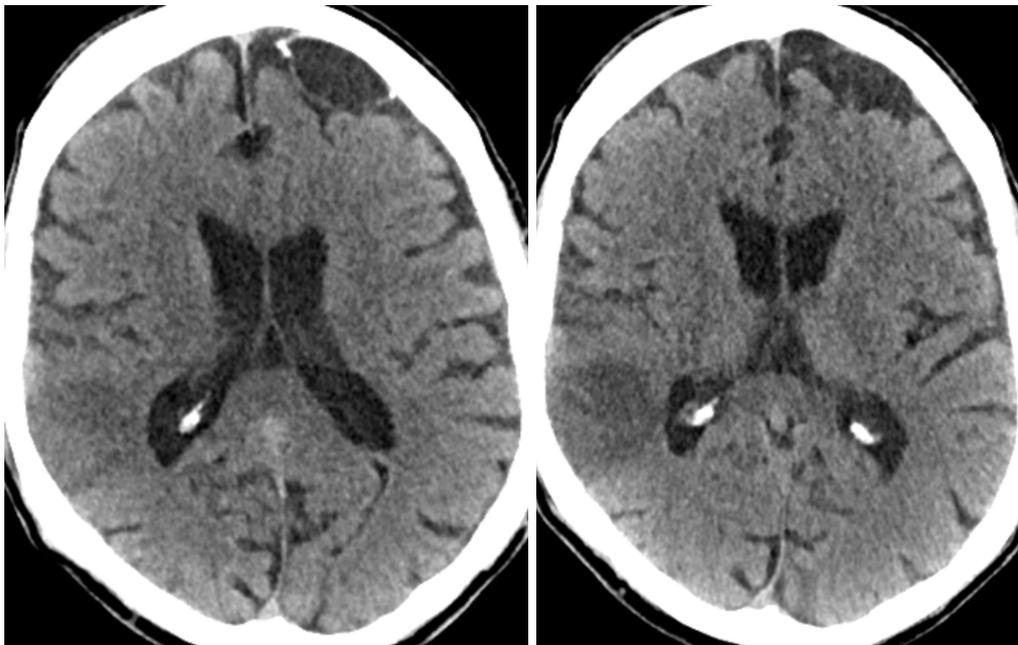
Der Hirninfarkt stellt einen medizinischen Notfall dar und bedarf der sofortigen Diagnostik und Behandlung in einem Krankenhaus. Am besten ist die sofortige Einweisung der Patienten in eine spezialisierte Klinik; der sogenannten zertifizierten Stroke-Unit. Die höhere Effektivität der Behandlung auf einer Stroke-Unit wurde nachgewiesen. Das funktionelle Outcome ist besser, Mortalität und die Notwendigkeit einer Weiterbetreuung im Pflegeheim konnten gesenkt werden (85).

Patienten bei denen ein Schlaganfall vermutet wird, durchlaufen bei Einlieferung in das Krankenhaus eine Computertomographie des Schädels (Cranial Computed Tomography: CCT). Die CCT sollte laut Leitlinien innerhalb von 25 Minuten nach Eintreffen des Patienten im Krankenhaus erfolgen (91). Die CCT ermöglicht die wichtige Unterscheidung zwischen einem ischämischen Hirninfarkt und einer primären zerebralen Blutung. Die zerebrale Blutung ist sofort nach Ereignisbeginn nachweisbar, wohingegen der ischämische Hirninfarkt zu Beginn nicht oder zunächst nur an frühen ischämischen Infarktzeichen in der CCT erkennbar ist (87). Zu den frühen Infarktzeichen gehören: Dichteminderung (Hypodensität) des Linsenkerns, fehlende Abgrenzbarkeit des insulären Kortex und indirekte Schwellungszeichen, sowie Frühhypodensität des Rindenbandes oder der

Basalganglienstrukturen (13, 87). Hierbei korreliert das Ausmaß der Hypodensität signifikant mit dem Perfusionsdefizit (47). Diese frühen Infarktzeichen sind oft bereits 2-4 Stunden nach Auftreten eines ischämischen Hirninfarkts in der CCT sichtbar (13). Beim embolischen Verschluss des Hauptstammes der Arteria cerebri media (ACM) ist bei 50,0% der Patienten das hochspezifische hyperdense Mediazeichen erkennbar (5).

Die CT-Angiographie (CTA) ist ein wichtiger Bestandteil der bildgebenden Diagnostik beim ischämischen Hirninfarkt und kommt häufig zum Einsatz zur Darstellung der hirnversorgenden Gefäße. Dadurch können Verschlüsse oder hochgradige Stenosen der extrakraniellen und proximalen Abschnitte der intrakraniellen Arterien zuverlässig festgestellt werden (17, 87). Zudem kann sie auch bei der Beurteilung der Gewebssituation im akuten Hirninfarkt durch die Darstellung der Kollateralen distal des Arterienverschlusses von Vorteil sein. Dies kann die Abgrenzung von vital bedrohtem Gewebe von bereits geschädigten Gewebe ermöglichen (17, 77, 87). Bei frischem Verschluss der proximalen intrakraniellen Hirngefäße wird die CTA zur Indikationsstellung einer mechanischen Thrombektomie durchgeführt (29, 71).

Abbildung 1: CCT-Schnitt mit Infarktdemarkation



CCT-Schnitte beim 60-jährigen Patienten mit einer frühen Infarktdemarkation im Stromgebiet der Arteria cerebri media rechts und einer deutlichen Infarktdemarkation nach 24 Stunden (rechtes Bild). Nebenbefundlich: eine Arachnoidalzyste links frontal. Abkürzungen: CCT, Cranial Computed Tomography

Die MRT-Untersuchung kommt in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls zum Einsatz.

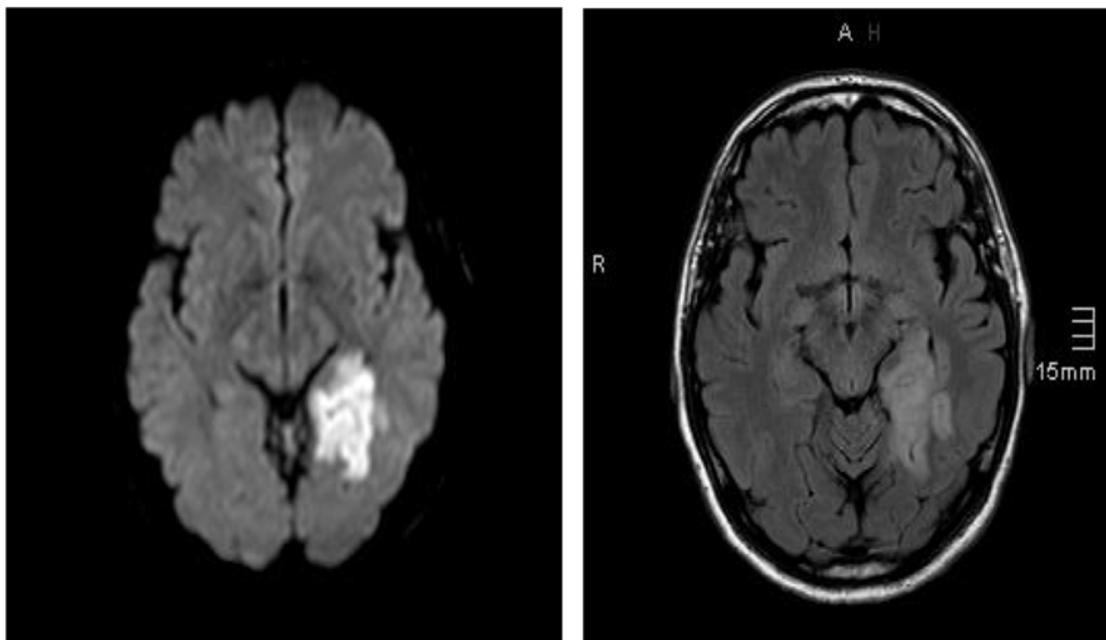
Die Stroke-MRT ist eine multimodale MRT, welche diffusionsgewichtete (Diffusion-Weighted Imaging; DWI) und perfusionsgewichtete (Perfusion-Weighted Imaging; PWI) Sequenzen, blutungssensitive Sequenzen und konventionelle FLAIR sowie T2-gewichtete

Sequenzen beinhaltet. Bereits wenige Minuten nach Ereignisbeginn kann damit die zerebrale Ischämie nachgewiesen werden (13, 87). Außerdem kann dadurch die Penumbra dargestellt werden. Bei der Penumbra handelt es sich um Gewebe, welches reversibel geschädigt wurde. Der irreversible Untergang der Penumbra kann potenziell durch therapeutische Maßnahmen, wie der Thrombolyse mit rt-PA oder der mechanischen Rekanalisation, verhindert werden. Dargestellt wird die Penumbra mittels DWI und PWI. Bei noch vorhandenem reversibel geschädigtem Gewebe, findet sich eine Differenz (Mismatch) zwischen gestörter Perfusion und gestörter Diffusion des Gewebes. Mit dem Nachweis eines Mismatches können Patienten herausgefiltert werden, die bei einem unbekanntem Zeitfenster des Symptombeginns von einer Behandlung profitieren können (13, 19, 40, 87-89).

Die MRT-Untersuchung wird in den Leitlinien der DGN bei akutem Schlaganfall mit einem unbekanntem Zeitfenster, wie bei einem sogenannten „Wake-Up Stroke“, bei Verdacht eines Mimic-Stroke und bei Symptombeginn >4,5 Stunden empfohlen (29).

Dem flächendeckenden Einsatz der MRT steht jedoch zum einen ihre nicht vorhandene durchgehende Verfügbarkeit entgegen, so wie das in der MRT im Vergleich zur CCT erheblich erschwerte Handling der Patienten und auch die damit verknüpften Risiken (z.B. bei nicht bekannten intrakraniellen Implantaten und einigen Herzschrittmachern) (13, 89).

Abbildung 2: Infarktdemarkation im Schädel-MRT



MRT-Schnitt beim 54-jährigen Patienten mit initialer Bewusstlosigkeit und Hemihypästhesie auf der rechten Seite. Diffusionsstörung im DWI- und FLAIR-Sequenzen.

Um pathologische Veränderungen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße darzustellen, kann eine Doppler- oder Duplex-Sonographie durchgeführt werden. Mögliche

pathologische Veränderungen sind unter anderem Stenosen/Verschlüsse und arteriosklerotische Gefäßveränderungen (87).

Außerdem gehören ein EKG, Langzeit-EKG, die transthorakale und/oder transösophageale Sonographie des Herzens zum Ausschluss oder Nachweis von Emboliequellen aus dem Herzen und Laboruntersuchungen zum eventuellen Nachweis von Gerinnungsstörungen zur Diagnostik eines Hirninfarkts dazu (5).

Neben Basisuntersuchungen, zu denen Routinelaborparameter, EKG und die Pulsoxymetrie gehören, ist bei Patienten mit Hirninfarkt auf freie Atemwege, sowie ausreichende Oxygenierung zu achten, da die Gefahr einer Aspirationspneumonie bei Schlaganfallpatienten aufgrund einer häufig begleitend auftretenden Schluckstörung erhöht ist. Hypertensive Blutdruckwerte sollten in der Akutphase und in den ersten Tagen nach Auftreten eines Hirninfarkts zunächst toleriert werden, da die Durchblutung der Penumbra aufgrund der gestörten Autoregulation der Gefäße in sich entwickelnden Infarktgebieten gestört ist und in dieser Phase direkt vom mittleren arteriellen Blutdruck abhängig ist. Bei Blutdruckwerten von >220 mmHg systolisch und >120 mmHg diastolisch sollte eine langsame Blutdrucksenkung erfolgen. Außerdem sollte der Blutzucker regelmäßig gemessen werden. Blutzuckerspiegel von >200mg/dl sollten vermieden und bei Erreichen dieser Werte entsprechend behandelt werden (91).

1.1.4 Komplikationen des ischämischen Hirninfarkts

Es gibt zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Komplikationen, die nach einem Hirninfarkt auftreten oder aufgrund ähnlicher Ursachen und Risikofaktoren mit einem Hirninfarkt einhergehen können. Oft treten kardiale Komplikationen in Form von Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardien), Herzinsuffizienz, arterieller Hyper- oder Hypotonie oder sogar in Form eines akuten Myokardinfarkts unmittelbar nach einem Hirninfarkt auf. Höchstes Risiko dafür haben Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes, Niereninsuffizienz, schwerem Hirninfarkt und langer QT-Zeit oder ventrikulären Extrasystolen im EKG (28, 65).

Nach ischämischem Hirninfarkt kann es sekundär zu Einblutungen im geschädigten Hirngewebe kommen. Jedoch sind symptomatische, parenchymale Einblutungen selten, da die hämorrhagische Transformation zwar häufig ist, in der Regel aber asymptomatisch bleibt (66).

Nach einem Hirninfarkt kann es darüber hinaus zu Infektionen kommen. Zu der häufigsten Infektion gehört die Pneumonie. Meist handelt es sich dabei um eine Aspirationspneumonie. Diese tritt vor allem bei Patienten auf, die nach einem Hirninfarkt vigilanzgemindert sind

und an Dysphagie leiden. Zur Dysphagie kommt es hierbei initial bei fast jedem zweiten Patienten mit Hirninfarkt (95). Die Pneumonie erhöht die Mortalitätsrate signifikant (39). Deshalb sind sowohl Dysphagie-Screening, als auch die logopädische Behandlung eine der Hauptmerkmale einer zertifizierten Stroke-Unit Behandlung. Außerdem sollte bei Notwendigkeit, eine transnasale Magensonde für den kurzfristigen Einsatz und bei zu erwartender länger erforderlicher parenteraler Ernährung, die perkutane endoskopische Gastrostomie erwogen werden. All diese Maßnahmen können das Risiko einer Aspirationspneumonie reduzieren (39, 66, 91). Nach einem Hirninfarkt können darüber hinaus epileptische Anfälle auftreten, die mitunter den Anfang einer Epilepsie darstellen (37). Durch lange Immobilisation, vor allem bei schweren Hirninfarkten, kann es zu Dekubitalgeschwüren, tiefen Beinvenenthrombosen und nachfolgend sogar zu einer Lungenarterienembolie kommen. Aus diesem Grund sollten die Patienten früh mobilisiert werden und bei immobilen Patienten ein häufiger Lagewechsel im Bett durchgeführt werden. Das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenarterienembolie kann durch Gabe von Heparin gesenkt werden (91). Die Gefahr akuter Erhöhung des intrakraniellen Drucks, bis hin zu einem ischämischen Hirnödem, ist ein potentiell lebensgefährlicher Zustand. Vor allem bei Patienten mit großem Mediainfarkt kann eine massive und lebensgefährliche Hirnschwellung zustande kommen, weshalb dieser auch als maligner Mediainfarkt bezeichnet wird. Hierbei ist eine frühzeitige chirurgische Intervention in Form einer Kraniotomie zur Druckentlastung bei selektierten Patienten notwendig. Aufgrund von fortschreitender Atrophie im Alter haben vor allem junge Patienten, aufgrund von fehlenden Kompensationsräumen, ein erhöhtes Risiko einen malignen Hirninfarkt zu entwickeln. (5, 66, 91, 99). Hirninfarkte im hinteren Stromgebiet, vor allem Kleinhirninfarkte, können lebensbedrohlich sein. Das liegt an der anatomischen Lage des Kleinhirns. Dieses führt bei ödematösem Anschwellen, durch fehlende Kompensationsräume, zu einer lebensbedrohlichen Liquorzirkulationsstörung. Eine Therapieoption stellt auch hier die Entlastung durch eine chirurgische Intervention dar (5, 66, 91).

1.2 Therapie des ischämischen Hirninfarkts

Neben der Behandlung auf einer Stroke-Unit stehen im Wesentlichen zwei Verfahren zur Behandlung des ischämischen Hirninfarkts zur Verfügung: Die medikamentöse Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation.

Die mechanische Thrombektomie stellt vor allem durch die Erkenntnisse der in 2015 publizierten MR CLEAN-Studie eine wichtige und vielversprechende Behandlungsmöglichkeit bei Verschlüssen der proximalen intrakraniellen Arterien dar (4).

1.2.1 Mechanische Thrombektomie beim ischämischen Hirninfarkt

Die mechanische Thrombektomie kann in den großen Gefäßen (Arteria carotis interna und proximale Arteria cerebri media) bis zu 6 Stunden und nach neueren Studien sogar bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn und in bestimmten Fällen darüber hinaus vorgenommen werden (4, 61). Seit 2015 wurden mehrere Studien publiziert, welche den Effekt der mechanischen Thrombektomie zeigten (4, 11, 22, 38, 75). Diese Studien konnten dazu beitragen, dass die mechanische Thrombektomie zu einem etablierten Verfahren wurde, welches vor allem Anwendung bei proximalen Hirngefäßverschlüssen des vorderen Kreislaufes findet und zu einer besseren Prognose beiträgt (22). Der kombinierte Einsatz der mechanischen Thrombektomie und der SIVT mit rt-PA ist dem alleinigen Einsatz beider Verfahren bezüglich des funktionellen Outcomes überlegen (2, 4, 11, 75). Bei Kontraindikationen für eine SIVT sollte eine mechanische Thrombektomie bei Verschluss einer proximalen Hirnbasisarterie durchgeführt werden. Akute Basilarisverschlüsse sollten mit einer mechanischen Thrombektomie und bei fehlenden Kontraindikationen gemeinsam mit einer SIVT behandelt werden (71). Diese Empfehlung stützt sich auf Studien, welche eine hohe Rekanalisationsrate sowie ein gutes klinisches Outcome nach mechanischer Thrombektomie bei Verschluss der Arteria basilaris feststellen konnten. (21, 55, 71). Bei der Rekanalisation werden kathetergestützte Stent-Retriever-Systeme empfohlen. Hierbei wird der Stent über einen Katheter unter dem Thrombus aufgespannt und mit den Maschen des Stents eingefangen. Der Katheter wird dann mitsamt Stent und dem Thrombus wieder entfernt (71).

1.2.2 Systemische intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (SIVT)

Bereits in den fünfziger Jahren wurde die SIVT als Therapieverfahren beim Schlaganfall in Studien getestet. Die Ergebnisse waren jedoch zunächst ernüchternd. Grund dafür war, dass die CCT zur Unterscheidung eines Hirninfarktes von einer Blutung erst seit den siebziger Jahren zur Verfügung steht. Demnach behandelte man in den Studien der fünfziger Jahre auch Patienten mit intrazerebraler Blutung mit SIVT, die dann schwerste, teils letal verlaufende Blutungskomplikationen entwickelten.

In den achtziger Jahren wurde der rekombinante Gewebefibrinolyseaktivator (recombinant Tissue Plasminogen Activator: rt-PA) entdeckt, dessen Vorteil die erhöhte Fibrinselektivität darstellt und der bis heute das Mittel der Wahl bei der Thrombolyse ist (68). Rt-PA ist ein gentechnisch hergestellter Gewebefibrinolyseaktivator, der die Umwandlung von Plasminogen in das aktive Plasmin bewirkt. Dieses leitet den Abbau des Fibrins ein, aus dem der Thrombus besteht. Die Dosis wird dabei gewichtsadaptiert verabreicht und nach einem Bolus von 10,0% über 60 Minuten infundiert. Den größten Benefit erreicht man bei Einleitung der Thrombolyse Therapie innerhalb der ersten 90 Minuten nach Symptombeginn (25, 71). Bis Ende der achtziger Jahre stellten Rehabilitationsmaßnahmen mehr oder weniger erfolgreich die wichtigste Therapiemaßnahme beim akuten Hirninfarkt dar (68).

In der Zwischenzeit ist die medikamentöse Thrombolyse mit rt-PA seit Mitte der neunziger Jahre zu einem etablierten Therapieverfahren geworden, wohingegen die mechanische Rekanalisation seit 2015 zunehmend Anwendung findet (68, 71). Zunächst war die SIVT mit rt-PA in einem Zeitfenster von 3 Stunden nach Symptombeginn zugelassen worden (14, 25, 26, 59, 71). Im Verlauf wurde dieses dann durch Erkenntnisse in der ECASS-III Studie von Hacke et al. 2008 auf eine Dauer von 4,5 Stunden erweitert (26, 71). Laut aktuellen Leitlinien der DGN kann die SIVT als individueller Heilversuch nach Erweiterung der bildgebenden Verfahren sogar nach bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden (71). Die Prognose der Patienten nach SIVT ist hierbei signifikant besser in Kliniken, welche diese Therapiemaßnahme häufig durchführen (32). Jedoch werden in den großen Hirngefäßen geringere Rekanalisationsraten als in anderen Hirngefäßen durch die SIVT alleine erreicht. Dazu gehören die Arteria carotis interna und die proximale Arteria cerebri media (6, 67, 69).

Zu den Kontraindikationen der SIVT gehören unter anderem Faktoren, die ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellen, sowie eine nachgewiesene Infarktdemarkation im CCT. Neben einem therapieresistenten Blutdruck von >185/110 mmHg, gehört ein INR von >1,7 bei Einnahme von oraler Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten zu den Kontraindikationen. Bei Einnahme von direkten oralen Antikoagulantien sollten die sensitiven Gerinnungstests normwertig sein oder die Einnahme bei normaler Funktion der Niere >48 Stunden her sein. Chirurgische Eingriffe in den letzten 4 Wochen gehören ebenfalls zu den Kontraindikationen (26, 71)

Die wichtigste und am meisten gefürchtetste Komplikation der SIVT ist eine sICB (8). Tritt eine sICB auf, erhöht dies die Mortalität und verschlechtert das Outcome der Patienten (3, 93). Seet et al. stellten eine Häufigkeit von 5,6% für das Auftreten einer sICB nach SIVT fest. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit SIVT war dabei signifikant höher (79).

Im Laufe der letzten Jahre wurden einige Scores entwickelt und in Studien evaluiert, um nach Möglichkeit das Risiko einer Blutung nach SIVT zuverlässig vorhersagen zu können. Die Forscher gingen dabei ähnlich vor und analysierten in großen Patientenkollektiven, welche Merkmale der Patienten gehäuft im Zusammenhang mit dem Auftreten einer sICB nach rt-PA Behandlung vorkamen. Aus diesen suchten sie sich die markantesten Merkmale, welche zudem mit adäquater Invasivität, vertretbarem zeitlichen Aufwand und im besten Fall im Rahmen der Basisdiagnostik zu ermitteln waren. In den nachfolgend beschriebenen Scores konnte ein Zusammenhang zwischen hohem Risiko für eine Hirnblutung im Score und tatsächlich eingetretener Hirnblutung nach SIVT gefunden werden. Damit haben diese Scores eine hohe prognostische Validität. Dazu gehört neben dem HAT-Score, dem THRIVE-Score, dem SEDAN-Score, auch der Risiko-Score von Cucchiara B et al. (12).

Der HAT-Score wurde 2008 von Lou et al. publiziert und berücksichtigt einen erhöhten Blutglukosespiegel bei Aufnahme oder Diabetes mellitus in der Anamnese, NIHSS bei Aufnahme und Frühinfarktzeichen in der CCT bei Aufnahme. Es wurde nachgewiesen, dass mit höherem HAT-Score das Risiko eine sICB zu entwickeln ansteigt (50).

Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) quantifiziert den neurologischen Befund eines Patienten bei akutem Hirninfarkt (7, 60).

Im Gegensatz zum SEDAN-Score und zum HAT-Score, benötigt der THRIVE-Score keine Bildgebung in Form einer CCT. Dieser berücksichtigt den NIHSS, Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern in der Anamnese. Auch beim THRIVE-Score konnte der Zusammenhang zwischen erhöhtem Score und dem Risiko eine sICB zu erleiden erkannt werden (20). Der 2008 von Cucchiara B et al. publizierte Risiko-Score vereint höheres Alter, erhöhte NIHSS, erhöhte Blutglukosespiegel sowie eine erniedrigte Thrombozytenzahl als Risikofaktoren für eine sICB (12).

Der **SEDAN-Score** wurde 2012 von Strbian D et al. entwickelt und hochrangig publiziert (84). Dieser Score vereint fünf Parameter:

1. **S**=Sugar (Blutglukosespiegel bei Aufnahme),
2. **E**=Early infarct sign on admission CT head scan (Frühinfarktzeichen bei Aufnahme in der CCT)
3. **D**=Dense or hyperdense cerebral artery sign on admission CT (Hyperdensens Mediazeichen)
4. **A**=Age (Alter)
5. **N**=NIHSS on admission (NIHSS bei Aufnahme)

Tabelle 2: SEDAN-Score (0-6) zur Beurteilung des Risikos einer sICB nach SIVT bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt (aus Strbian et al. 2012)

<i>Parameter</i>	<i>Kategorie</i>	<i>Punkte</i>
Blutglukosespiegel bei Aufnahme	≤ 144 mg/dl	0
	145 – 216 mg/dl	1
	> 216 mg/dl	2
Frühinfarktzeichen bei Aufnahme CCT	Nein	0
	Ja	1
Hyperdenses Mediazeichen bei Aufnahme CCT	Nein	0
	Ja	1
Alter	≤ 75 Jahre	0
	> 75 Jahre	1
NIHSS bei Aufnahme	0 – 9 Punkte	0
	≥ 10 Punkte	1

Abkürzungen: CCT, Cranial Computed Tomography, NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung, SIVT, systemische intravenöse Thrombolyse

Jede Erhöhung der Punktzahl in einem der Parameter des Scores erhöht das Risiko für eine sICB (84). In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die zwischen 1995 und 2008 eine systemische intravenöse Thrombolyse nach ischämischem Hirninfarkt in der Zentralklinik der Universität Helsinki/Finnland erhielten. Das absolute Risiko für eine symptomatische intrazerebrale Hirnblutung lag bei 1,4%, 2,9%, 8,5%, 12,2%, 21,7% und 33,3% bei einem SEDAN-Score von 1, 2, 3, 4 und 5. Keiner der Patienten hatte eine SEDAN-Score von 6. Mit höherem SEDAN-Score steigt die Wahrscheinlichkeit eine symptomatische intrazerebrale Hirnblutung zu entwickeln. Die gleichen Ergebnisse konnten in drei Schweizer Validierungskohorten gefunden werden.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den SEDAN-Score in einer monozentrischen Studie zu validieren und damit mehr Daten zu akquirieren, die eine zuverlässige Einschätzung des sICB-Risikos und der Prognose nach SIVT mit rt-PA ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war ein Teil des Benchmarking-Projektes Qualitätsgemeinschaft Schlaganfallversorgung Schleswig-Holstein (QugSSII) zum Schlaganfallmanagement in Schleswig-Holstein. QugSS wurde 2004 begonnen und befasste sich hauptsächlich mit der Qualität der Behandlung aller Schlaganfallsyndrome in Schleswig-Holstein. Ein Votum von der Ethikkommission zum QugSS-Projekt lag vor (Aktenzeichen: 4-147).

Über eine Studiendauer von 6 Jahren (01.12.2008 bis einschließlich 31.12.2014) wurden alle konsekutiven Patienten, die mit einer SIVT mit rt-PA in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Lübeck, behandelt wurden, in diese offene explorative monozentrische Studie eingeschlossen. Alle Patienten mit ischämischem Hirninfarkt des vorderen und hinteren Kreislaufs, die eine SIVT erhielten, wurden eingeschlossen. Patienten mit einer Basilaristhrombose wurden von der vorliegenden Analyse ausgeschlossen.

Die initiale Patientenselektion erfolgte mit Hilfe der QugSS Protokolle. Die anschließende Anonymisierung erfolgte mit Hilfe eines Daten-Schlüssels.

Mithilfe der Protokolle des Benchmarking-Projektes Qualitätsgemeinschaft Schlaganfallversorgung Schleswig-Holstein (QugSS) wurden folgende Parameter bei 700 Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, erfasst:

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Datum des Hirninfarkts
- Vorerkrankungen:
 - Arterieller Hypertonus
 - Diabetes mellitus
 - Hypercholesterinämie
 - Hirninfarkt
 - Vorhofflimmern
- Vormedikation:
 - Beta-Blocker
 - ACE-Hemmer
 - ASS oder Clopidogrel
 - Statine

- Marcumar
- Blutglukosespiegel bei Aufnahme
- Door-to-needle time
- NIHSS
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Aufnahme CCT-Befund:
 - Infarktfrühzeichen
 - hyperdenses Mediazeichen
- CT-Angiographie: Mediaverschluss
- Symptomatische intrazerebrale Hirnblutung nach Thrombolyse
- Infarktätiologie nach TOAST-Klassifikation
- Carotis-Revaskularisation:
 - Carotis-Endarteriektomie (TEA)
 - Stent-Anlage
- Orale Antikoagulation:
 - Marcumar
 - DOAK
- Komplikationen während des stationären Aufenthaltes
 - Krankenhausmortalität
 - Pneumonie

Alle Patienten, die eine SIVT erhielten, wurden routinemäßig mit einer CCT untersucht. Die CCT-Untersuchung wurde bei Aufnahme in das Krankenhaus, vor Durchführung der Thrombolyse, 24 Stunden danach und bei Verschlechterung der bestehenden neurologischen Symptome oder Auftreten neuer neurologischer Symptome durchgeführt. Diese diente zum Ausschluss einer neu auftretenden intrazerebralen Blutung. Der Befund wurde vom Bericht der Neuroradiologie übernommen. Im Falle eines Wake-up Strokes wurde zusätzlich eine MRT-Untersuchung durchgeführt.

Für die sICB wurde die ECASS II-Definition (European Cooperative Stroke Study) verwendet. Dabei handelt es sich um jegliche Form von intrazerebraler Blutung, die in der CCT bei Aufnahme nicht sichtbar war und mit einer Verschlechterung der Symptome von 4 Punkten auf der NIHSS einhergeht (27).

Mein Beitrag in der vorliegenden Arbeit bestand darin, die QugSS-Protokolle von Hirninfarktpatienten, die mit einer SIVT behandelt wurden, einzupflegen, die Parameter zusammenzutragen und die Daten zu analysieren und die Ergebnisse zu interpretieren.

Nach einer Zwischenanalyse, in der 542 Patienten von 2008-2013 erfasst wurden und aus der eine Publikation entstanden ist (Acta Neurol Scand. 2016 Apr;133(4):239-44), wurde die Datenakquisition bis einschließlich 2014 fortgesetzt, um eine starke statistische Aussage der Analyse zu ermöglichen.

In die vorliegende Arbeit sind Daten von 700 Patienten eingeflossen. Nach Ausschluss von drei Patienten flossen die Daten von 697 Patienten in die Analyse ein.

Der Verfasser dieser Arbeit war bis auf ein 3-wöchiges Praktikum auf der Stroke-Uni 2014, nicht in die Patientenbehandlung involviert.

Die Datenakquisition, Analyse, Interpretation der Ergebnisse, Vergleiche mit der vorhandenen bekannten Literatur und die Verfassung des vorliegenden Manuskripts, sind Eigenleistungen des Verfassers.

2.2 Statistische Methoden

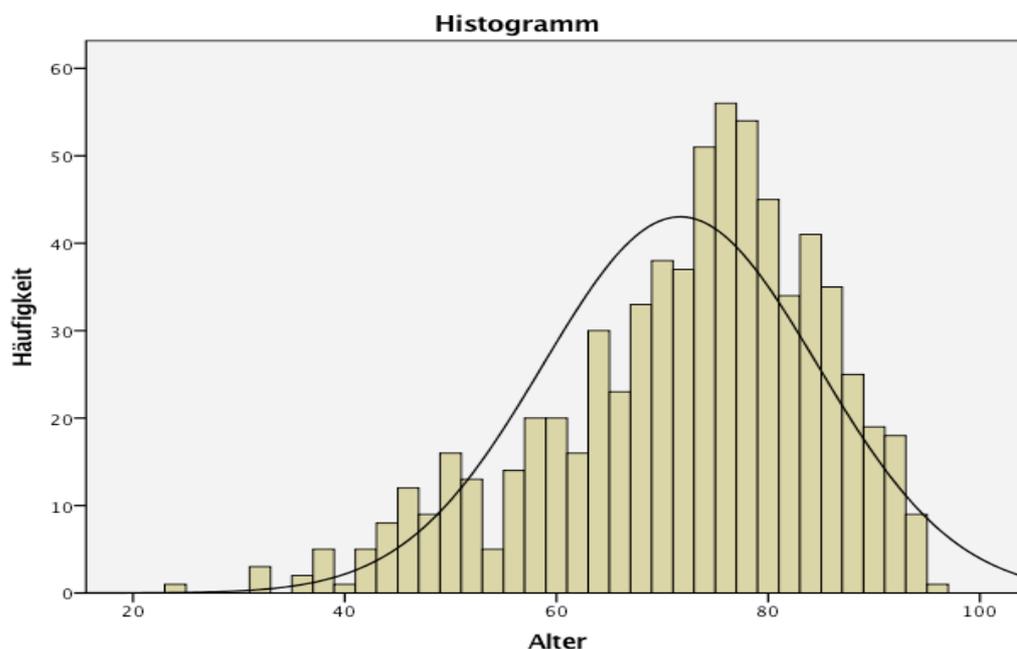
Zur Analyse der Daten wurde das statistische Datenanalyseprogramm IBM SPSS Statistics (Version 22) verwendet. Die Beschreibung der Daten erfolgte mittels Mittelwert und Standardabweichung für kontinuierliche Variablen, Median und Interquartilbereich für Scores und absolute Zahlen und Prozentzahlen für kategoriale Variablen. Nach Prüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests wurde der t-Test bei Normalverteilung und der Mann Whitney U Test bei nicht Normalverteilung genutzt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen in zwei unabhängigen Stichproben aufzudecken. Die Korrelationsprüfung bei kategorialen Variablen erfolgte mittels Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests. Bei mehreren Parametern wurde die Bonferroni-Korrektur eingesetzt, um die Differenzen zwischen den verschiedenen Parametern zu veranschaulichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt. Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um die Odds Ratio (OR) zu berechnen. Die Vorhersagekraft wurde mittels C-Statistik zur Ermittlung der AUC-ROC (Area Under the Curve-Receiver Operating Characteristic) ermittelt. Das Gesamtmodell wurde mithilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests geprüft.

3 Ergebnisse

Alter

Die Studie umfasste 700 Patienten. Drei Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, nachdem ein Hirninfarkt nach der Thrombolyse nicht bestätigt und ein Mimic-Stroke diagnostiziert wurde. Das durchschnittliche Alter betrug $73,7 \pm 12,9$ Jahre (Range: 24-95 Jahre). 26,0% des gesamten Kollektivs waren älter als 80 Jahre, während der Anteil der Patienten mit einem juvenilen Hirninfarkt (< 55 Jahre) bei 12,0% lag.

Abbildung 3: Altershistogramm des Patientenkollektivs



Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter war in der Studie relativ gleich (Frauen 50,6% vs. Männer 49,4%), wobei sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern fand. Das durchschnittliche Alter der Frauen mit 74,6 Jahren war signifikant höher, als das Alter der Männer (68,7 Jahre) ($P < 0,001$).

Mit Ausnahme des Vorhofflimmerns fand sich kein Unterschied bezüglich der Vorerkrankungen zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht: arterielle Hypertonie (79,0% vs. 74,0%; $P = 0,1$), Diabetes mellitus (28,0% vs. 26,0%; $P = 0,6$), Hypercholesterinämie (26,0% vs. 30,0%; $P = 0,2$) und Schlaganfall in der Anamnese (35,0% vs. 29,0%; $P = 0,1$). Frauen waren vom Vorhofflimmern häufiger betroffen als Männer (48,0% vs. 35,0%; $P < 0,001$). Gemessen an der NIHSS, waren Frauen sowie Männer gleich schwer vom Hirninfarkt betroffen (Median NIHSS: 10 vs. 10; $P=0,2$). Ein Unterschied bezüglich des Nachweises einer Frühinfarktdemarkation (40,0% vs.

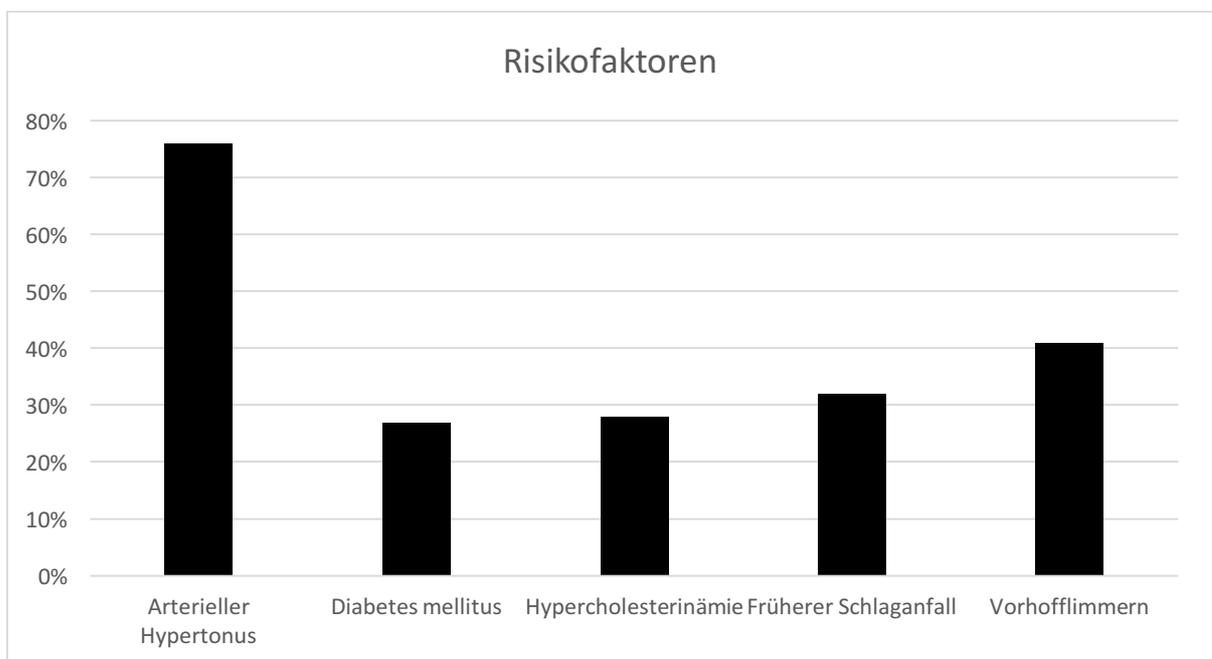
36,0%; $P = 0,2$), eines hyperdensen Mediazeichens (25,0% vs. 23,0%; $P = 0,5$) in der CCT oder Hauptstammverschluss der Arterie cerebri media in der CT-Angiographie (24,0% vs. 28,0%; $P = 0,1$) fand sich nicht zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht. Die Door-to-needle time war mit einer mittleren Dauer von 61 Minuten bei Frauen und Männern gleich ($P = 0,9$).

Risikofaktoren

Bei den Vorerkrankungen, welche auch gleichzeitig Risikofaktoren für den Hirninfarkt darstellen, war der arterielle Hypertonus mit 76,0% am häufigsten festzustellen.

Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Schlaganfall in der Anamnese und Vorhofflimmern traten etwa gleich häufig auf.

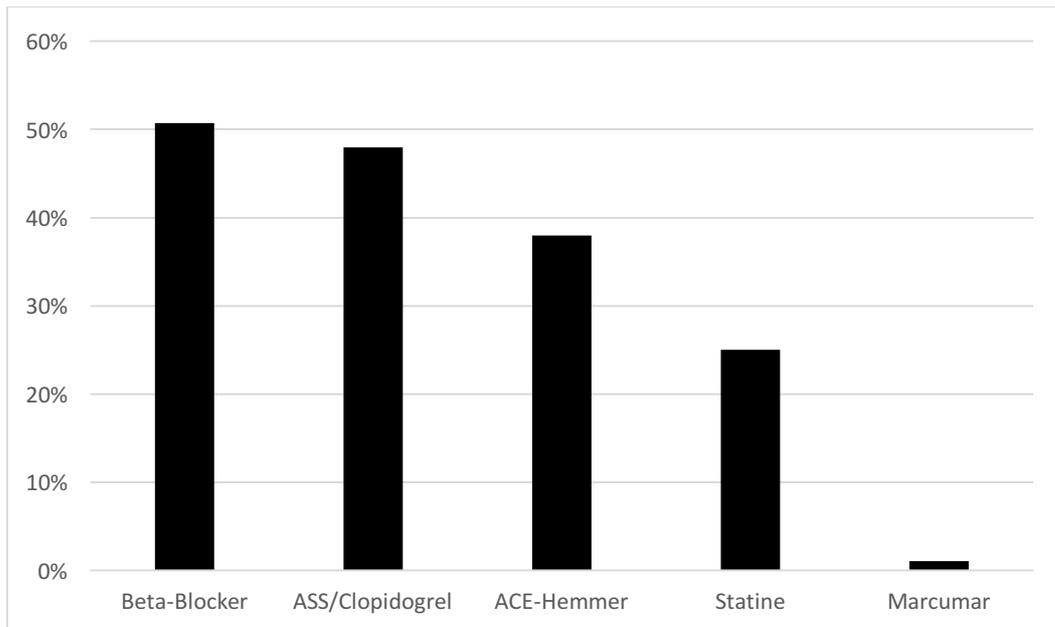
Abbildung 4: Häufigkeit der Risikofaktoren im gesamten Kollektiv



Häufige Vormedikation vor dem Hirninfarkt

Zu den häufigsten medikamentösen Vorbehandlungen vor dem Schlaganfall gehört die Vorbehandlung mit Betablockern (50,7%), gefolgt von einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (48,0%) und Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (38,0%). Zu den Thrombozytenaggregationshemmern gehören unter anderem ASS und Clopidogrel. Ein Viertel der Patienten (25,4%) nahm bei Aufnahme bereits ein cholesterinsenkendes Mittel (Statine) ein. Eine insuffiziente Marcumarbehandlung fand sich bei 1,1% der Patienten.

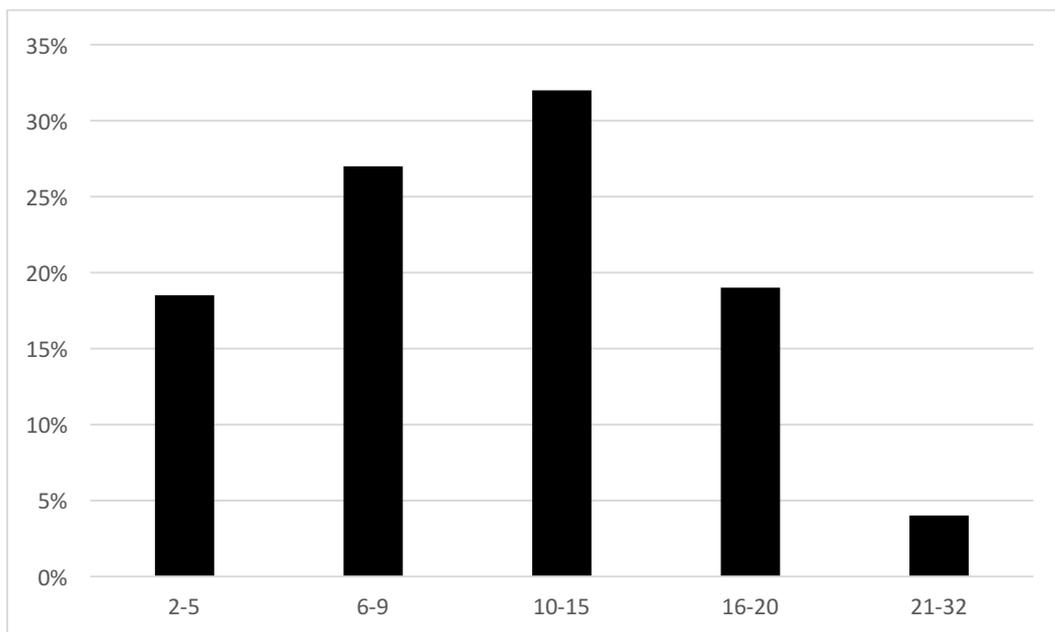
Abbildung 5: Häufigkeit der Vormedikation vor dem Hirninfarkt



Schwere des Hirninfarkts anhand der NIHSS.

Der mediane NIHSS betrug bei Aufnahme 10 Punkte (Range: 2-32) und lag bei 55,0% aller Patienten ≥ 10 .

Abbildung 6: Verteilung der NIHSS bei Aufnahme vor Therapie

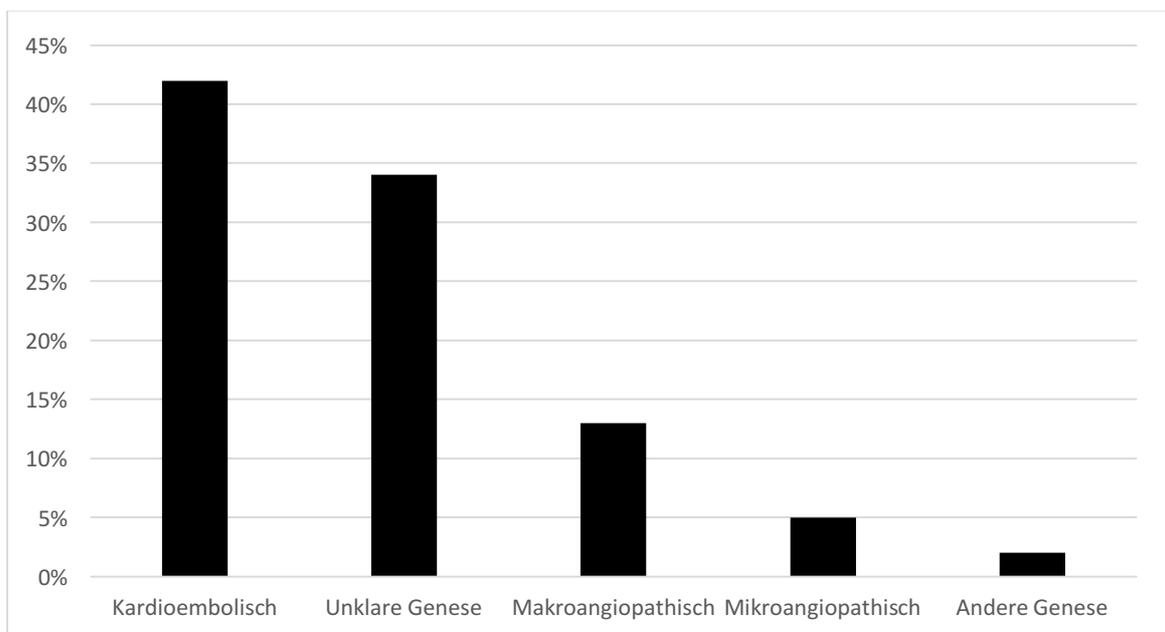


Abkürzungen: NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

Infarkt­t­etiologie nach TOAST-Klassifikation

Die kardioembolische Genese war am h­ufigsten festzustellen. Bei 42,0% der Patienten wurde eine kardiale Emboliequelle als Ursache f­ur den Hirninfarkt nachgewiesen, w­ahrend bei circa einem Drittel der Patienten die Ursache des Infarktes unklar blieb. Die Makroangiopathie und Mikroangiopathie fand sich bei 13,0% und 5,0% als Ursache des Hirninfarktes. Bei 2,0% zeigte sich eine andere Genese. Bei 42 Patienten (6,0%) wurde eine symptomatische Carotisstenose als Infarkt­t­etiologie festgestellt und mit einer Carotisrevaskularisation behandelt. Dabei wurde eine Carotis-Thrombendarteriektomie (TEA) bei 19 Patienten durchgef­uhrt, w­ahrend eine Stentanlage bei 24 Patienten zum Einsatz kam. Aufgrund der kardioembolischen Genese des Infarktes wurden 187 Patienten (27,0%) mit Marcumar (91 Patienten) oder den direkten oralen Antikoagulantien (mit Dabigatran 74 Patienten und mit Apixaban 22 Patienten) antikoaguliert.

Abbildung 7: H­ufigkeit der Infarkt­t­etiologie nach TOAST-Klassifikation



Abk­urzungen: TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Die symptomatische intrazerebrale Blutung (sICB)

Eine sICB ereignete sich bei 60 Patienten (8,6%, KI-95%; 6,6-10,6) nach einer systemischen intravenösen Thrombolyse mit rt-PA nach der ECASS II Definition.

Das Auftreten einer sICB zeigte keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen und Vormedikation der Patienten. Es fand sich jedoch eine Korrelation zwischen sICB und Schwere des Hirninfarkts, gemessen an der erhöhten NIHSS, verlängerter Dauer bis zur Thrombolyse (DTN-time) und erhöhten Blutzuckerwerten bei Aufnahme. Der Nachweis einer Infarktdemarkation oder hyperdensen Mediazeichens in der nativen CCT sowie der Nachweis eines Mediaverschlusses in der CT-Angiographie zeigten einen positiven Zusammenhang mit einem erhöhten Blutungsrisiko nach einer systemischen Thrombolyse (Tabelle 3).

Bezüglich der Infarktetiologie zeigte nur die kardioembolische Genese eine positive Assoziation mit einer sICB. Hirninfarktpatienten erlitten häufiger eine sICB, wenn die Infarkursache kardioembolischer Genese war. Die sICB führte signifikant zu einer verlängerten stationären Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer Pneumonie als Komplikation nach dem Schlaganfall (Tabelle 3). Die Krankenhausmortalität war deutlicher höher bei Patienten, welche eine sICB entwickelten. (28,0% vs. 7,0%, $P < 0,001$).

Tabelle 3: Vergleich der Patientenparameter mit versus ohne sICB

Patienten-Merkmale	sICB		P-Wert
	Nein (n=638)	Ja (n=60)	
Geschlecht:			0,16
Weiblich	326 (51)	25 (42)	
Durchschnittliches Alter, SD	71,6 (13)	72,7 (13)	0,52
Alter > 75 Jahre	215 (44)	22 (44)	0,9
NIHSS, Median (IQR)	10 (4-15)	15 (4-18)	<0,001
DTN-time in Minuten, Median (IQR)	51 (73-36)	59 (83-120)	0,049
Vorerkrankungen:			
Arterielle Hypertonie	484 (77)	46 (77)	0,9
Diabetes mellitus	166 (26)	20 (33)	0,24
Hypercholesterinämie	184 (29)	12 (20)	0,13
Schlaganfall in der Anamnese	206 (33)	18 (30)	0,67
Vorhofflimmern	258 (41)	28 (47)	0,40
Vormedikation:			

Beta-Blocker	318 (52)	32 (58)	0,38
ACE-Hemmer	244 (40)	21 (38)	0,8
ASS/Clopidogrel	302 (49)	35 (61)	0,055
Statine	163 (26)	14 (25)	0,82
Orale Antikoagulation	6 (1)	1 (1,7)	0,6
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen, Median (IQR)	9 (7-13)	12 (8-19)	0,001
CCT-Befunde bei Aufnahme:			
Infarktfrühzeichen	223 (35)	36 (62)	<0,001
Hyperdenseres Mediazeichen	142 (22)	23 (39)	0,003
Mediaverschluss in der CTA	149 (24)	28 (47,5)	<0,001
Infarktetiologie nach TOAST:			
Makroangiopathisch	80 (12)	6 (10)	
Mikroangiopathisch	30 (4,7)	3 (5)	
Kardioembolisch	260 (41)	33 (55)*	
Unbekannte Genese	222 (35)	15(15)	
Andere Genese	13 (2)	1 (1,7)	
Carotis-Revaskularisation			
- TEA	17 (2,7)	2 (3,4)	0,7
- Stent	20 (3,2)	4 (6,8)	0,15
Blutglukosewert bei Aufnahme in mg/dl, Median (IQR)	119 (106-141)	132 (108-158)	0,019
Pneumonie als Komplikation	178 (31)	40 (74)	<0,001
Krankenhausmortalität	47 (7)	17 (28)	<0,001

Legende: n=absolute Zahlen, Prozente in Klammern, wenn nicht anders angemerkt. Abkürzungen: ACE-Hemmer, Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer; ASS, Acetylsalicylsäure; CCT, Cranial Computed Tomography; CTA, Computed Tomography Angiography; DTN-time, Door-to-needle time; IQR, Interquartile Range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, Standard Deviation; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung; TEA, Thrombendarteriektomie; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; *Korrektur nach Bonferroni signifikant.

SEDAN-Score und sICB

Bei 19 Patienten konnte der SEDAN-Score nicht ermittelt werden, da entweder der Blutglukosewert bei Aufnahme oder NIHSS bei Aufnahme nicht bestimmt wurde.

Der mediane SEDAN-Score in dem gesamten Kollektiv betrug 2 (IQR; 1-3). Kein Patient erreichte einen SEDAN-Score über 5 Punkte.

Die meisten Punkte im SEDAN-Score wurden durch die hohen NIHSS Werte erreicht (Median 10; 55,0% aller Patienten hatten einen NIHSS ≥ 10). An zweiter Stelle lag das Alter (44,0% der Patienten waren älter als 75 Jahre). An dritter und vierter Stelle lagen Frühinfarktzeichen in der Aufnahme-CT mit 38,0% und erhöhte Blutglukosewert bei Aufnahme mit 24,8% von ≥ 145 mg/dl. Das hyperdense Mediazeichen lag mit 24,0% an fünfter Stelle.

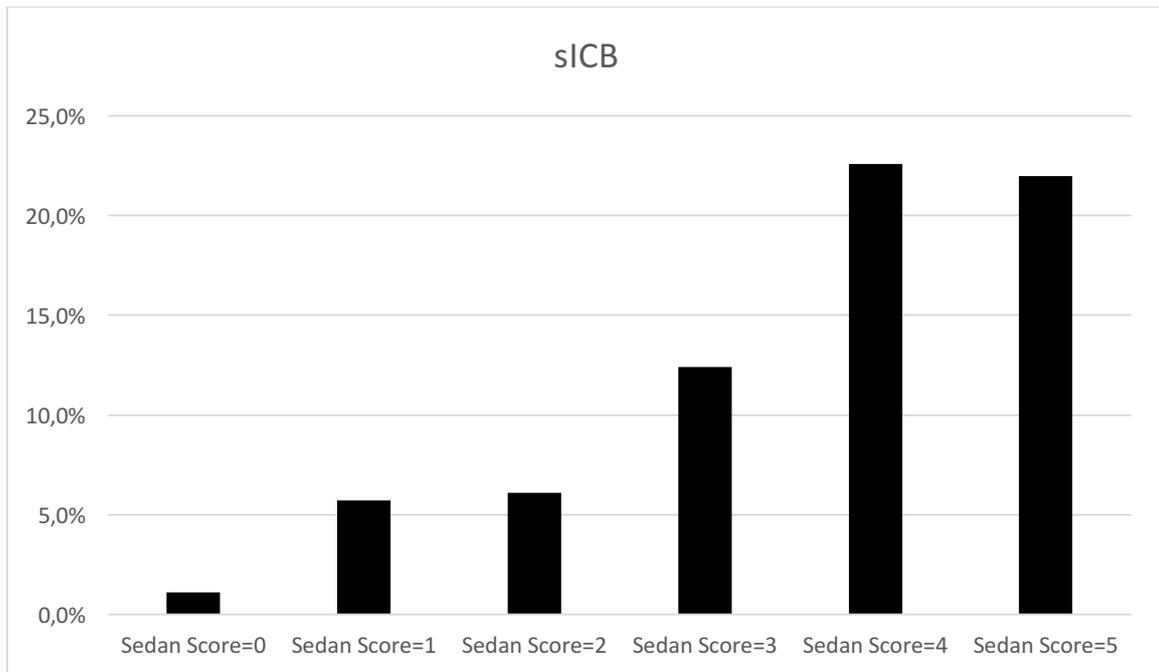
Tabelle 4: Häufigkeit des SEDAN-Scores

SEDAN-Score (0-5)	Alle Patienten (N=678)
0	92 (13,6)
1	181 (26,7)
2	194 (28,6)
3	129 (19)
4	62 (9,1)
5	20 (2,9)

Legende: n=absolute Zahlen, Prozente in Klammern, wenn nicht anders angemerkt.

Patienten mit sICB zeigten einen höheren SEDAN-Score als Patienten ohne sICB (Median 3 vs. Median 2, $P < 0,001$). Das absolute Risiko für eine sICB nach SIVT erhöht sich mit steigendem SEDAN-Score. Bei einem SEDAN-Score von 0 Punkten beträgt das Risiko für eine sICB 1,1% und steigt sukzessiv auf 22,0% bei einem Score von 5 Punkten.

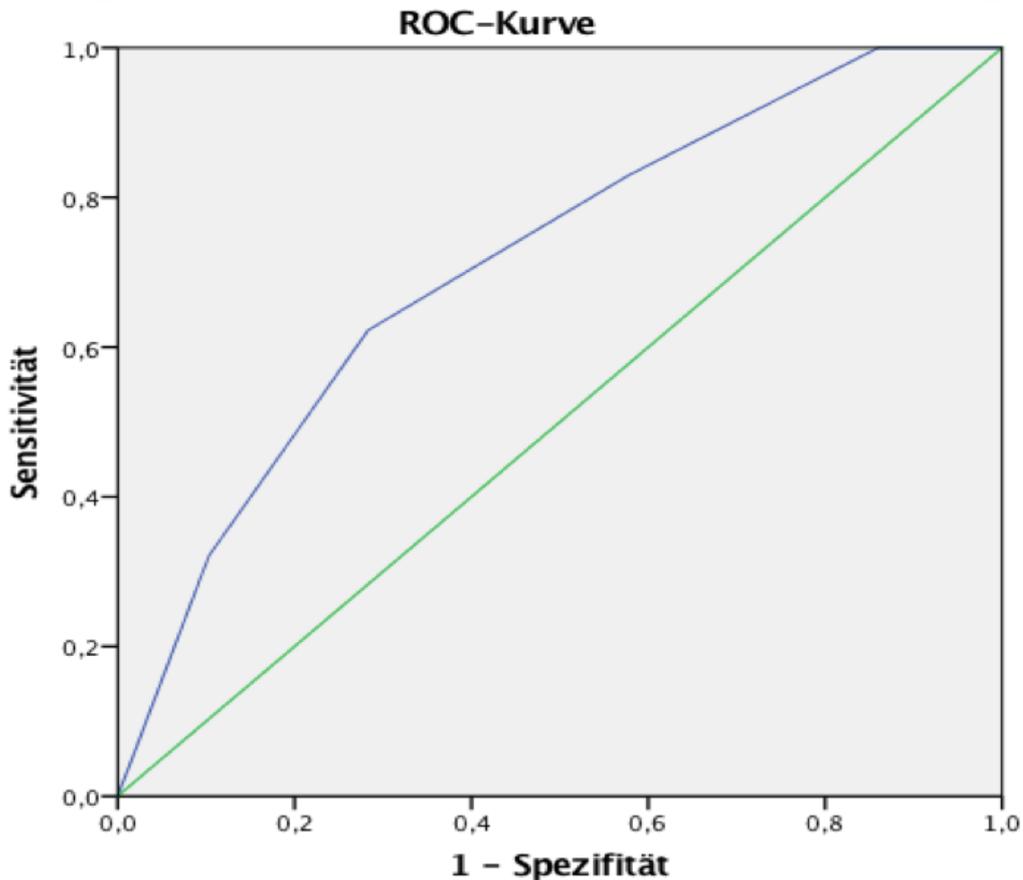
Abbildung 8: sICB-Rate im Zusammenhang mit SEDAN-Score



Abkürzungen: sICB: symptomatische intrazerebrale Blutung

Die AUC-ROC mit einem Wert von 0,741 konnte die hohe Vorhersagekraft des SEDAN-Scores zur Abschätzung einer symptomatischen intrazerebralen Hirnblutung zeigen (95,0%-KI 0,64-0,78; $p < 0,001$).

Abbildung 9: ROC-Kurve des SEDAN-Scores zur sICB Wahrscheinlichkeitsabschätzung



Das Gesamtmodell wurde mithilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests geprüft. Der beobachtete Wert liegt bei 17,0 und der erwartete bei 17,5. Damit liegen erwarteter und beobachteter Wert zu 91,5% gleich und das Modell erweist sich als gut (3,03; df=3, p=0,386).

Die logistische Regressionsanalyse konnte zeigen, dass der SEDAN-Score die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse prognostizieren kann. Das Odds Ratio liegt bei 1,83 und das 95,0%- Konfidenzintervall bei 1,46 - 2,3. Die Signifikanz beträgt $p < 0,001$ mit jedem Punkt auf dem SEDAN-Score.

Krankenhausmortalität

Während eines mittleren stationären Aufenthaltes von 11 ± 6 Tagen verstarben 64 Patienten (9,5%, KI-95%; 7,3-11,9%) in dieser Studie.

Die Krankenhausmortalität zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit zunehmendem Alter, Schwere des Hirninfarkts anhand NIHSS und Vorhofflimmern in der Anamnese als kardiale Emboliequelle des Infarktes (Tabelle 5).

Insgesamt 71,0% der verstorbenen Patienten waren älter als 75 Jahre und 93,0% erlitten eine Pneumonie nach dem Hirninfarkt.

Tabelle 5: Mortalität innerhalb des stationären Aufenthaltes

Patienten-Merkmale	Krankenhausmortalität		P-Wert
	Nein (n=629)	Ja (n=64)	
Geschlecht:			0,08
Weiblich	312 (50)	40 (61)	
Mittleres Alter, SD	71 (13)	80 (10)	<0,001
Alter > 75 Jahre	199 (41)	38 (71)	<0,001
DTN-time in Minuten, Median (IQR)	51 (36-74)	55 (40-74)	0,6
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR)	10 (6-15)	15 (11-18)	0,001
Vorerkrankungen:			
Arterielle Hypertonie	482 (77)	46 (73)	0,51
Diabetes mellitus	166 (27)	19 (31)	0,48
Hypercholesterinämie	184 (29)	11 (18)	0,053
Schlaganfall in der Anamnese	203 (32)	20 (32)	0,99
Vorhofflimmern	250 (40)	37 (58)	0,004
Vormedikation:			
Beta-Blocker	322 (53)	28 (54)	0,8
ACE-Hemmer	242 (40)	21 (40)	0,9
ASS/Clopidogrel	304 (50)	31 (56)	0,3
Statine	163 (26)	13 (23)	0,6
Orale Antikoagulation mit Marcumar	8 (1,3)	0 (0)	0,4

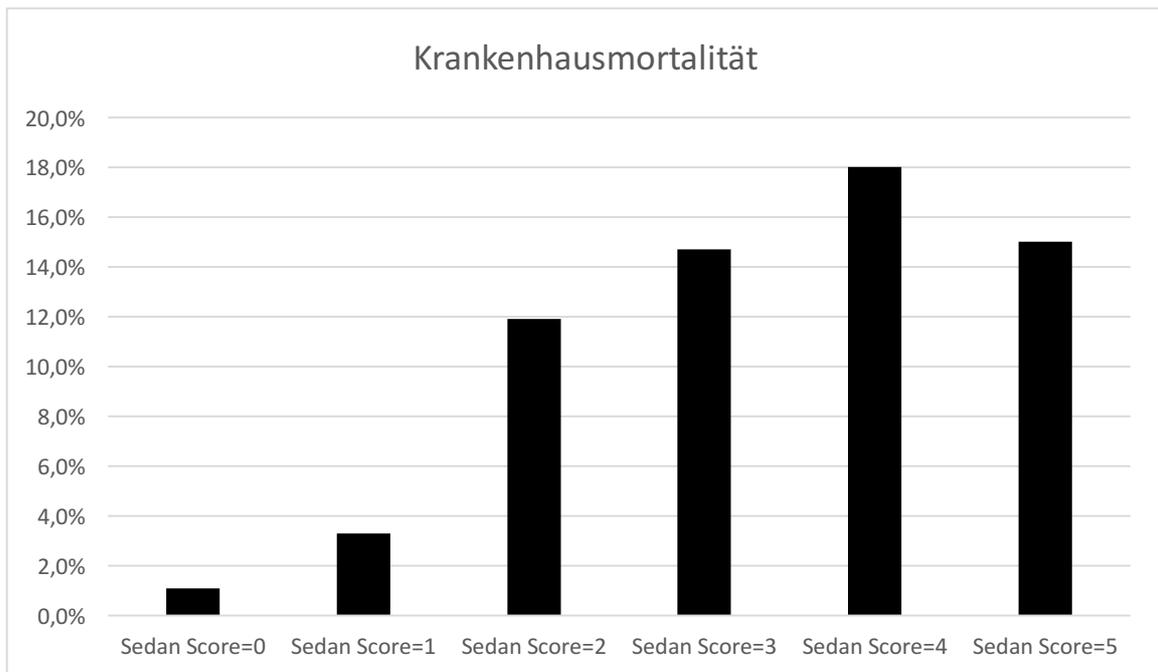
Stationäre Aufenthaltsdauer in Tagen, Median (IQR)	9 (7-14)	6,5 (3-10)	0,001
CCT-Befunde bei Aufnahme:			
Infarktfrühzeichen	228 (36)	31 (48)	0,07
Hyperdenses Mediazeichen	147 (24)	18 (28)	0,45
Mediaverschluss in der CTA	155 (25)	22 (34)	0,11
Blutglukosewert bei Aufnahme in mg/dl, Median (IQR)	119 (105-142)	124 (108-158)	0,33
Infarktätiologie nach TOAST:			
Makroangiopathisch	85 (14)	3 (4,7)*	0,16
Mikroangiopathisch	32 (5)	1 (1,6)	
Kardioembolisch	256 (41)	36 (56)*	
Unbekannte Genese	213 (34)	21 (33)	
Andere Genese	13 (2)	1 (1,6)	
Carotis-Revaskularisation			
- TEA	18 (3)	1 (1,6)	0,57
- Stent-Anlage	22 (3,5)	2 (3)	0,9
Orale Antikoagulation			
Marcumartherapie	90 (14)	1 (2)	0,01
Dabigatran	72 (12)	2 (4)	0,08
Apixaban	21 (3,5)	1 (1)	0,5
Komplikation nach Hirninfarkt			
sICB	43 (6,9)	17 (26,6)	<0,001
Pneumonie	166 (29)	52 (93)	<0,001

Legende: n=absolute Zahlen, Prozente in Klammern, wenn nicht anders angemerkt. Abkürzungen: ACE-Hemmer, Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer; ASS, Acetylsalicylsäure; CCT, Cranial Computed Tomography; CTA, Computed Tomography Angiography; DTN-time, Door-to-needle time; IQR, Interquartile Range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, Standard Deviation; sICB, symptomatische intrazerebrale Blutung; TEA, Thrombendarteriektomie; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; *Korrektur nach Bonferroni signifikant.

Gleichzeitig fand sich eine Korrelation zwischen SEDAN-Score und Krankenhausmortalität. Je höher der SEDAN-Score, desto höher ist das Risiko während des stationären Aufenthaltes an dem Hirninfarkt zu sterben.

Das Mortalitätsrisiko betrug 1,1%, 3,3%; 11,9%, 14,4%, 18,0% und 15,0% bei einem SEDAN-Score von 0, 1, 2, 3, 4, und 5.

Abbildung 10: Krankenhausmortalitätsrate im Zusammenhang mit SEDAN-Score

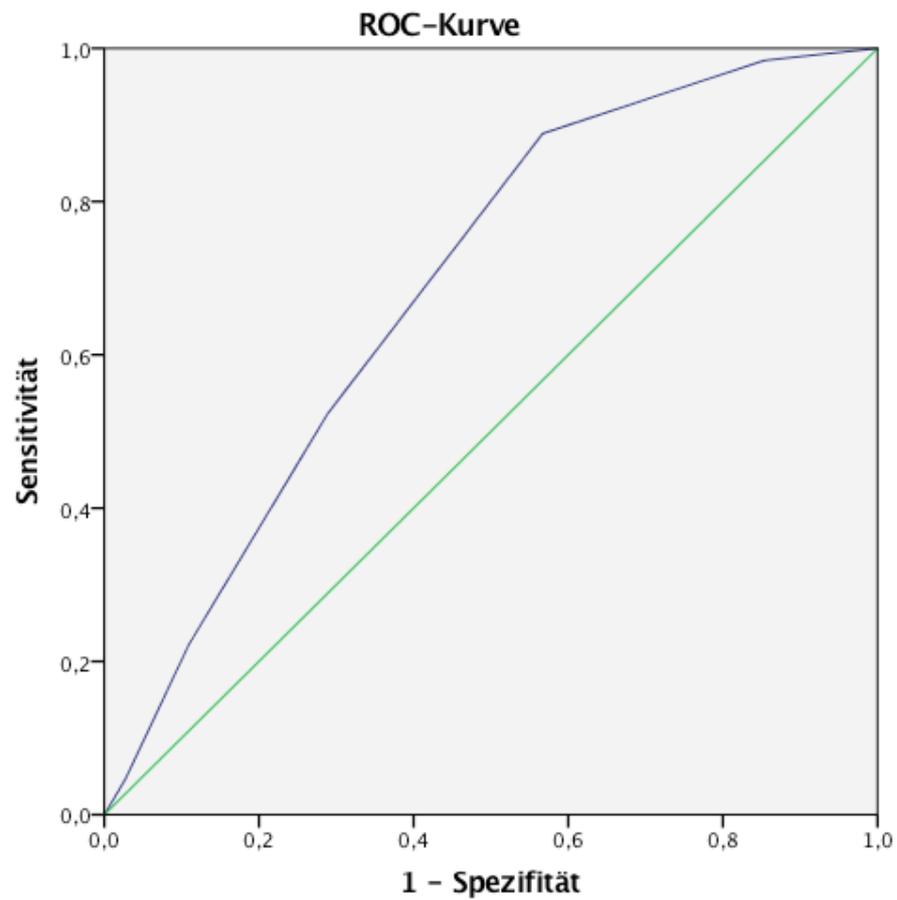


Die logistische Regression zeigte eine Assoziation zwischen der Krankenhausmortalität und SEDAN-Score OR =1,63 (95%-KI; 1,3-2,0; $p < 0,001$). Das Risiko der Mortalität nimmt kontinuierlich mit steigendem SEDAN-Score zu.

Der Hosmer-Lemeshow-Test bestätigte den Zusammenhang. Die beobachtete und erwartete Wahrscheinlichkeit lag bei 90,7%. ($df=3$, $P=0,063$).

Die Fläche unter der Kurve (AUC-ROC) mit 0,69 zeigte eine starke Leistungsvorhersage des SEDAN-Scores bei Abschätzung der Krankenhausmortalität.

Abbildung 11: ROC-Kurve des SEDAN-Scores zur Abschätzung der Krankenhausmortalität



4 Diskussion

Symptomatische intrazerebrale Blutung

Die SIVT mit rt-PA stellt bislang die einzig effektive medikamentöse Therapie beim ischämischen Hirninfarkt dar. Der größte Benefit ist hierbei möglichst bei frühzeitiger Anwendung und gründlicher Evaluation der möglichen Komplikationen bei Anwendung dieser medikamentösen Therapie zu erzielen. Die am meisten gefürchtetste Komplikation stellt die sICB dar. Diese tritt zwar selten auf, kann aber dann fatale Folgen für den Patienten hinsichtlich Mortalität und Morbidität haben. Das Auftreten einer sICB ist in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit 8,6% vergleichbar zu anderen monozentrischen Studien mit ähnlichen Studiendesigns (84). Im Vergleich zu groß angelegten, internationalen multizentrischen Studien mit einem Einschluss von 34.251 Patienten, war die Rate einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse in dieser Studie höher (52, 53). Mazya et al. verzeichneten das Auftreten einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse mit lediglich 1,8% der Patienten und in einer weiteren Studie mit 5,1% der Patienten (52, 53). Die unterschiedliche Häufigkeit der Blutungsrate kann mit der verwendeten Definition der Blutung zusammenhängen. In vielen Studien erfolgte die Definition einer sICB in Anlehnung an die ECASS II Kriterien, wobei die Interpretation der klinischen Verschlechterung von mindestens 4 Punkten auf der NIHSS neben dem Nachweis einer Blutung in der CCT nach der Thrombolyse-Therapie große Unterschiede aufweist. Die monozentrische Studie von Muengtawepongsa et al. zeigte eine Blutungsrate von 4,4% (57). Jedoch muss beachtet werden, dass es sich dabei im Vergleich zu den genannten Studien, um das Kollektiv mit der geringsten Anzahl an Patienten in einer monozentrischen Studie handelt (57).

In der Analyse sind durchschnittlich mehr Männer als Frauen von einer sICB betroffen. Die Beobachtungen zeigten, dass das Alter bei der Entwicklung einer sICB keine Rolle zu spielen scheint. Die Patienten mit sICB waren nicht signifikant älter als die Patienten, die keine sICB erlitten hatten. Weder das Alter, noch das Geschlecht spielten eine Rolle in dieser Studie bei der Entwicklung einer sICB nach SIVT. Interessanterweise waren die Frauen mit sICB um 11 Jahre älter als die Männer mit sICB (79 vs. 68 Jahre, $p < 0.001$). Auch der Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikante Korrelation zwischen einer sICB und eines dichotomisierten Alters >75 versus ≤ 75 . Diese Erkenntnis findet Einklang zu den Ergebnissen von Sylaja et al. und Sandercock et al., welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter und Risiko einer sICB feststellen konnten (34, 86).

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten fand sich keine Assoziation mit bekannten Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Hirninfarkt in der Anamnese und Einnahme medikamentöser Sekundärprophylaxe in der Anamnese. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der monozentrischen Studie von Strbian et al. Dort konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer sICB und den Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und angeborenen Herzfehlern gezeigt werden. Als Strbian et al. jedoch eine Validierung an drei Schweizer Zentren vorgenommen haben, erkannten sie eine signifikante Korrelation zwischen arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und angeborenen Herzfehlern, jedoch keinen Zusammenhang zu Vorhofflimmern (84). Muengtaweepongsa et al. beschrieben in einer monozentrischen Studie eine enge Korrelation zwischen Vorhofflimmern und sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse. Dieser Effekt konnte in dieser Studie im Einklang mit der Studie von Strbian et al., nicht nachgewiesen werden (84). Es ist jedoch sicher, dass es eine Korrelation von Vorhofflimmern mit dem Auftreten eines ischämischen Hirninfarkts und schlechter Prognose gibt (97, 98). Bei Betrachtung der großen internationalen Studie von Mazya et al. wird dort hingegen eine signifikante Korrelation zwischen den genannten Vorerkrankungen und dem sICB-Risiko festgestellt. Möglicherweise liegt das an den Studiendesigns und vor allem an der Schwere der neurologischen Defizite bei Erleiden des Schlaganfalls.

Der mediane NIHSS lag in diesem Kollektiv bei 10 (IQR 15-10) und war bei Patienten mit sICB signifikant höher als bei Patienten ohne sICB (15 vs. 10, $P < 0,001$). Je schwerer die Schlaganfallpatienten im neurologischen Untersuchungsbefund anhand der NIHSS betroffen waren, desto höher war das Risiko, nach einer systemischen intravenösen Thrombolyse eine sICB zu erleiden. Neben der Schwere des Hirninfarkts war der Nachweis einer Infarktdemarkation und/oder eines hyperdensen Mediazeichens in der CCT verbunden mit dem Risiko einer sICB. Dies galt auch für die Blutglukosewerte bei Aufnahme. Ähnliches Ergebnis fand sich bei der Studie von Strbian et al. (84). In der vorliegenden Untersuchung betrug die mediane stationäre Aufenthaltsdauer bei Patienten mit sICB 12 Tage, während dies bei Patienten ohne sICB mit 9 Tagen deutlich kürzer war. Damit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass das Auftreten einer sICB zu einer verlängerten stationären Aufenthaltsdauer führt.

Die Pneumonierate steigt in der Altersgruppe der >75-Jährigen und ist signifikant erhöht in dieser Altersklasse. Die Entwicklung einer Pneumonie kann als Komplikation des Hirninfarkts gesehen werden. Begründet werden kann dies durch die Aspirationsgefahr bei Dysphagie als Symptom des Hirninfarkts, die Bettlägerigkeit, die verminderte

Immunreaktion nach dem Hirninfarkt und durch die nosokomialen Infektionen während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation/Stroke-Unit (48, 91).

Neben der sICB als Komplikation nach systemischer intravenöser Thrombolyse haben einige Studien gezeigt, dass es noch eine weitere schwerwiegende Komplikationen mit möglichem letalen Verlauf gibt: das orolinguale Angioödem (33, 64). Hill et al. stellten fest, dass das orolinguale Angioödem als Komplikation nach rt-PA Behandlung im Rahmen einer systemischen intravenösen Thrombolyse vor allem dann auftritt, wenn die Patienten zuvor mit ACE-Hemmern behandelt worden waren und ausgedehnte Infarktfrühzeichen in der CCT aufwiesen (33).

Deshalb ist es wichtig, beide Komponenten zu beachten: die Verbesserung des Outcomes des Patienten auf der einen Seite und die symptomatische intrazerebrale Blutung als beträchtliche Nebenwirkung auf der anderen Seite. Diese schwerwiegende Nebenwirkung kann den Benefit der systemischen intravenösen Thrombolyse komplett aufheben oder sogar zu einer Verschlechterung mit erhöhter Mortalität und Morbidität des Patienten führen. Diese mögliche Nebenwirkung ist relevant. In der Metaanalyse von Emberson et al. mit einer Anzahl von 6.756 Patienten lag die Number needed to harm bei 18 (76, 14). Es ist also wichtig, die Patienten herauszufiltern, die von einer systemischen intravenösen Thrombolyse nicht nur profitieren können, sondern bei Durchführung des Verfahrens auch ein überschaubares/vertretbares Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufweisen.

SEDAN-Score

Strbian et al. entwickelten den SEDAN-Score zur Abschätzung des sICB-Risikos nach einer systemischen intravenösen Thrombolyse anhand von Befunden der klinischen Untersuchung, Labor und Bildgebung. Dazu gehörten: Alter, NIHSS, Blutzuckerspiegel bei Aufnahme, frühe Infarktdemarkation und hyperdenses Mediazeichen in der CCT (84). Sowohl in der Validationskohorte als auch in der ersten externen multizentrischen Validierung zeigten sich vielversprechende Ergebnisse.

Im Einklang zum Ergebnis der Studie bei Strbian et al., wiesen circa 88,0% der Patienten in dieser Arbeit einen SEDAN-Score ≤ 3 auf. Nur 2,9% der Patienten hatten einen SEDAN-Score von 5. Kein Patient erreichte einen SEDAN-Score von 6 Punkten. Unterschiedlich waren die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Verteilung bei einem Score von 0 und ≥ 5 . Bei Strbian et al. hatten circa 10,0% mehr Patienten einen Score von 0 und circa 2,0% weniger Patienten einen Score von ≥ 5 als in der vorliegenden Arbeit. Jedoch ist die Verteilung des SEDAN-Scores in der von Strbian et al. durchgeführten externen Validierung

in mehreren Schweizer Zentren mit einem Kollektiv von insgesamt 828 Patienten zur Verteilung des SEDAN-Scores mit dieser Studie vergleichbar. Im Vergleich zu Mazya et al. und Strbian et al. wurden im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit deutlich häufiger Infarktfrühzeichen und hyperdense Mediazeichen festgestellt, wobei der NIHSS der Parameter ist, der den größten Beitrag zur Erhöhung des SEDAN-Scores leistet. Diese Studie zeigte, dass 55,0% der Patienten in diesem Kollektiv einen NIHSS ≥ 10 hatten. In den großen internationalen multizentrischen Studien lag der mediane NIHSS um 2 Punkte höher als in den monozentrischen Studien (52, 53, 84). Dies könnte durch die in multizentrischen Studien häufig durchgeführte Kollektivselektion begründet sein. Den zweitgrößten Beitrag zur Erhöhung des SEDAN-Scores stellte das Alter >75 (44,0% der Patienten in diesem Kollektiv sind >75) dar.

In der ersten Vorstellung des SEDAN-Scores bei Strbian et al. und in den externen Validierungsstudien von Mazya et al. und Muengtawepongsa et al. wurde eine signifikante Korrelation in der univariaten Analyse der Parameter des SEDAN-Scores mit dem Risiko einer sICB gefunden. Dies konnte in diesem Kollektiv mit Ausnahme des Alters bestätigt werden. Eine Korrelation zwischen Alter und sICB konnte in dieser Studie hingegen nicht festgestellt werden, weder in der Analyse mittels metrischer Variable noch als dichotomisierte Variable (Alter >75 und ≤ 75). Unterstützt wurde diese Feststellung von weiteren Arbeiten, die das Risiko einer sICB bei >80 -Jährigen Patienten nach SIVT untersuchten (15, 86). Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen deshalb keine Altersbegrenzung zur Verabreichung der systemischen intravenösen Thrombolyse, die früher bis zu einem Alter von 80 Jahren zugelassen war.

Dies gilt es genauer zu untersuchen. Jeder über 75-Jährige hat damit einen SEDAN-Score von mindestens 1 und damit ein 5,0% Risiko für eine sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse. Anhand der logistischen Regression steigt das Risiko einer sICB mit jedem Punkt auf der SEDAN-Score um 1,8-Fache. Betrachtet man jedoch die von Strbian et al. und Mazya et al. durchgeführten Studien, erkennt man Unterschiede zu den Ergebnissen dieser Studie. Dort steigt das Risiko um 1,5% bzw. 1,7%. Allerdings ist das Risiko in den beiden Studien bei einem SEDAN-Score von 0 bereits bei 1,4% bzw. 1,6%. Dadurch wird in dieser Studie ein hoher Risikoanstieg erweckt, obwohl das Alter in dieser Studie nicht signifikant mit dem Auftreten einer sICB korreliert.

Die hohe Vorhersagekraft des SEDAN-Scores bezüglich der Entwicklung einer sICB mittels Berechnung der AUC-ROC von 0,74 war deutlich und vergleichbar mit der Fläche von 0,77, die Strbian et al. berechnet haben (84).

Ntaios et al. konnten die Wichtigkeit des SEDAN-Scores hervorheben, in dem sie in ihrer Studie Ärzte das Risiko einer sICB bei Patienten einschätzen ließen und gleichzeitig mithilfe des SEDAN-Scores das Risiko einer sICB berechneten. Ärzte lagen bei der Risikoeinschätzung signifikant niedriger genau als der SEDAN-Score (61,2% versus 90,6%) (62). Eine Untersuchung bei Ntaios et al. konnte herausfinden, dass der SEDAN-Score das funktionelle Outcome voraussagen kann. Ein Vergleich des SEDAN-Scores mit dem ASTRAL- und DRAGON-Score zeigte ähnliche Ergebnisse zur Abschätzung der Prognose nach einem Hirninfarkt (62).

In dieser Arbeit zeigte sich eine Korrelation zwischen dem SEDAN-Score und der Krankenhausmortalität, die kontinuierlich mit steigendem SEDAN-Score zunahm.

Es gibt noch weitere Scores, die entwickelt wurden, um das Risiko einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse berechnen zu können. Dazu gehört unter anderem der HAT-Score (50). Dieser Score beinhaltet die Parameter: Diabetes mellitus in der Vorgeschichte oder einen Blutglukosewert von >200 mg/dl bei Aufnahme, NIHSS bei Aufnahme, Ausmaß der Hypodensität in der CCT bei Aufnahme. Auch mit diesem Score konnte eine hohe Vorhersagekraft bezüglich einer sICB erreicht werden. Anzumerken ist, dass sämtliche im HAT-Score enthaltenen Parameter auch im SEDAN-Score enthalten sind. Ein weiterer Score ist der THRIVE-Score (20). Dieser Score kommt ohne Einsatz von Bildgebung aus und beinhaltet folgende Parameter: Alter, NIHSS, Bluthochdruck, Vorhofflimmern und Diabetes mellitus in der Anamnese. Flint et al. konnten zeigen, dass mit erhöhtem THRIVE-Score ein höheres Risiko besteht, eine sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse zu entwickeln. Da aber in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus in der Anamnese und einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse gezeigt werden konnte, wäre es denkbar, dass die Erhöhung des THRIVE-Scores lediglich auf erhöhten NIHSS-Werten beruht. Dafür spricht, dass eine Erhöhung des THRIVE-Scores vor allem über einen erhöhten NIHSS bedingt ist.

Ein weiterer Score ist der SITS-SICH von Klemperer et al., der 2014 publiziert wurde. Dieser umfasst lediglich klinische Parameter des Patienten (Medikamente: ASS, Clopidogrel, Vorerkrankungen: Arterieller Hypertonus, Alter, Vitalparameter: Systolischer Blutdruck, Blutglukosespiegel, NIHSS, Gewicht, Onset-to-treatment Zeit) (92).

Saposnik et al. entwickelten 2015 einen neuen Score, der einfach zu generieren ist und Parameter enthält, die bei Aufnahme eines Patienten mit potentielltem Hirninfarkt routinemäßig erfasst werden. Der NIHSS wird mit dem Alter des Patienten addiert. Ist diese Summe ≥ 100 hat der Patient einen SPAN-100 positiven Index und damit ein erhöhtes Risiko für eine sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse (74).

Zusammenfassend beinhalten einige der vorgenannten Scores umständlich zu ermittelnde Parameter.

Der SEDAN-Score scheint ein einfach zu ermittelndes Tool zu sein, dessen Parameter grundsätzlich bei jedem Patienten bei Aufnahme zügig ermittelt werden. So gehören die Bestimmung des NIHSS, die Durchführung einer CCT, sowie die Blutentnahme zur Primärdiagnostik eines Patienten mit einem Hirninfarkt.

Da es zum Teil noch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Risikofaktoren gibt, die eine sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse begünstigen, soll diese Studie dabei helfen, einerseits weitere Erkenntnisse zu sammeln und andererseits Ärzten die Möglichkeit der objektiven Einschätzung des Risikos einer sICB zu geben. Vor allem sollten die Vorerkrankungen als Risikofaktoren weiter untersucht werden, da zum Teil noch unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Vorerkrankungen herausgefunden wurden (3, 52, 57). Zudem gilt es den Aspekt des erhöhten Alters als Risikofaktor einer sICB nach systemischer intravenöser Thrombolyse weiter zu untersuchen, da die derzeitige Studienlage darüber noch unterschiedliche Ergebnisse aufweist. Der SEDAN-Score und dessen Höhe sollten nicht grundsätzlich als Kontraindikation verstanden werden, da nicht jeder Parameter den Nutzen der SIVT mit rt-PA aufhebt. Wichtig ist, neben der objektiven Risikoabschätzung durch den SEDAN-Score, den gesamten klinischen Blick des Patienten als maßgebliches Handlungskriterium beizubehalten.

5 Zusammenfassung

Zur medikamentösen Behandlung des Hirninfarktes stellt die SIVT mit rt-PA die einzige medikamentöse Therapieoption dar, die die Prognose der Patienten nach dem Hirninfarkt deutlich verbessert.

Die am meisten gefürchtetste Nebenwirkung dieser Therapie ist das Auftreten einer sICB. Diese tritt selten auf, kann jedoch dann eine erhebliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten bewirken und den potentiellen Benefit durch die SIVT vollständig aufheben. Seit Zulassung der SIVT wurden mehrere Scores entwickelt um das Risiko einer sICB nach der Therapie einzuschätzen. Wegen der kurzen Zeitspanne zwischen dem Eintreffen des Patienten und dem Beginn der Therapie unter dem Motto: „Time is Brain“ hat sich kein Score im klinischen Alltag etabliert. 2012 wurde zur Abschätzung der sICB ein vielversprechender Score (SEDAN-Score: Sugar, Early infarktdemarcation, Dense-artery signs, Age >75 years and NIHSS at admission) vorgestellt, der folgende Parameter vereint: Blutzucker, frühe Infarktdemarkation in der CCT, hyperdenses Mediazeichen in der CCT, Alter und NIHSS beim Eintreffen.

Ziel der vorliegenden Studie war, das Blutungsrisiko nach einer SIVT beim ischämischen Hirninfarkt zu untersuchen und den SEDAN-Score in einer monozentrischen Studie zu validieren.

Über eine Studiendauer von 6 Jahren wurden alle konsekutiven Patienten, die mit einer SIVT in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Lübeck, behandelt wurden, in diese Studie im Rahmen des Benchmarking-Projektes: QugSS II (Qualitätsgemeinschaft Schlaganfallversorgung Schleswig-Holstein) zum Schlaganfallmanagement in Schleswig-Holstein eingeschlossen. Es handelt sich dabei um Patienten, die einen akuten ischämischen Hirninfarkt erlitten haben und mit einer SIVT behandelt wurden.

Insgesamt wurden 700 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Bei 60 von 697 Patienten (8,6%) trat eine sICB auf. Der SEDAN-Score zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten der sICB. Patienten, die eine sICB erlitten haben, zeigten einen höheren SEDAN-Score, als Patienten ohne sICB (Median 3 vs. Median 2, $P < 0,001$). Das absolute Risiko für eine sICB nach einer SIVT erhöht sich mit steigendem SEDAN-Score. Bei einem SEDAN-Score von 0 Punkten betrug das Risiko für eine sICB 1,1% und stieg sukzessiv bis zu 22,0% bei einem SEDAN-Score von 5 Punkten.

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die Blutungswahrscheinlichkeit um das 1,8-Fache (Odds Ratio: 1,83, 95,0% KI 1,46-2,3, $p \leq 0,001$) mit jedem Punkt auf dem SEDAN-

Score steigt. Die AUC-ROC mit einem Wert von 0,74 konnte die hohe Vorhersagekraft des SEDAN-Scores bezüglich einer sICB nachweisen. Die Ergebnisse dieser Studie waren vereinbar mit denen von anderen Studien mit ähnlichen Studiendesigns. Während eines mittleren stationären Aufenthaltes von 11 Tagen verstarben 64 Patienten (9,5%) in dieser Studie. Die Krankenhausmortalität zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit zunehmendem Alter, Schwere des Hirninfarkts gemessen an der NIHSS und dem bekannten Vorhofflimmern als kardiale Emboliequelle, sowie mit der Entwicklung einer sICB und Pneumonie. Hier fand sich auch eine signifikante Korrelation zwischen dem SEDAN-Score und der Krankenhausmortalität (OR =1,63; $p < 0,001$). Die Mortalität nimmt kontinuierlich mit steigendem SEDAN-Score zu.

Der SEDAN-Score scheint eine verlässliche Vorhersagegenauigkeit der Entwicklung einer sICB nach einer Thrombolyse mit rt-PA und der Krankenhausmortalität zu haben.

Da es zum Teil noch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Risikofaktoren gibt, die eine sICB nach einer SIVT begünstigen, soll diese Studie helfen, die Möglichkeit der objektiven Einschätzung der Prognose beim ischämischen Hirninfarkt nach einer Thrombolyse zu geben.

Der SEDAN-Score und dessen Höhe sollten nicht grundsätzlich als Kontraindikation für eine Thrombolyse verstanden werden, da nicht jeder Parameter den Nutzen der SIVT aufhebt. Wichtig ist, neben der objektiven Risikoabschätzung durch den SEDAN-Score, den klinischen Blick als maßgebliches Handlungskriterium beizubehalten.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35-41 (1993)
- (2) Al-Khaled M, Brüning T, Gottwald C, Roessler F, Roysl G, Eckey T. Comparing outcome and recanalization results in patients with anterior circulation stroke following endovascular treatment with and without a treatment with rt-PA: A single-center study. *Brain Behav*, 8, e00974 (2018)
- (3) Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellmann J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 37, 440-446 (2006)
- (4) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators: A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 11-20 (2015)
- (5) Berlit P, Klötzsch C, Röther J, Grond M, Rudolf J, Ringelstein EB, Koennecke H-C, Kurre W, Chapot R, Nahser H-C, Stracke CP: Vaskuläre Erkrankungen. In: Berlit P (Hrsg): *Klinische Neurologie*. 3. Auflage, 1055-1195, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011
- (6) Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM: Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 41, 2254-2258 (2010)

- (7) Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864-870 (1989)
- (8) Brunström M, Carlberg B, Thrombolysis in acute stroke. *Lancet* 385, 1394-1395 (2015)
- (9) Budde T: Kardiale Erkrankungen. In: Berlit P (Hrsg): *Klinische Neurologie*. 3. Auflage, 1381-1140, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011
- (10) Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland, *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 5/6, 656-660 (2013)
- (11) Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372, 1009-1018 (2015)
- (12) Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuck AM, Kasner S: A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 17, 331-333 (2008)
- (13) Dörfler A, Forsting M, Rijntjes M, Weiller C: Neuroradiologische Diagnostik. In: Berlit P (Hrsg): *Klinische Neurologie*. 3. Auflage, 179-206, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011
- (14) Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 384, 1929-1935 (2014)
- (15) Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA: Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 35, 572-580 (2006)

- (16) European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 25, 457-507 (2008)
- (17) Ezzeddine MA, Lev MH, McDonald CT, Rordorf G, Oliveira-Filho J, Aksoy FG, Farkas J, Segal AZ, Schwamm LH, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke* 33, 959-966 (2002)
- (18) Ferrannini E, Cushman WC: Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 380, 601-610 (2012)
- (19) Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5: Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 35, 502-506 (2004)
- (20) Flint AC, Gupta R, Smith WS, Kamel H, Faigeles BS, Cullen SP, Rao VA, Bath PM, Wahlgren N, Ahmed N, Donnan GA: THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA. *Stroke* 44, 3365-3369 (2013)
- (21) Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, Rabilloud M, Ong E, Riva R, Gherasim DN, Turjman A, Nighoghossian N, Turjman F: Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87, 520-525 (2016)
- (22) Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators: Randomized assesment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 1019-1030 (2015)
- (23) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL,

- Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387, 1723-1731 (2016)
- (24) Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German stroke data bank. *Stroke* 32, 2559-2566 (2001)
- (25) Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363, 768-774 (2004)
- (26) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359, 1317-1329 (2008)
- (27) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Dávalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 352, 1245-1251 (1998)
- (28) Häusler KG, Endres M, Jungehülsing GJ, Haverkamp W: I Internistische und allgemeinmedizinische Komplikationen. In: Jungehülsing GJ, Endres M (Hrsg.): *Komplikationen und Folgeerkrankungen nach Schlaganfall*, 1. Auflage, 18-54, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York, 2015
- (29) Hennerici MG, Kern R et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 07.02.2019)
- (30) Herold G und Mitarbeiter: Arterielle Verschlusskrankheit (AVK) der Hirnarterien und Schlaganfall. In Herold G (Hrsg): *Innere Medizin*, 808-813, Gerd Herold, Köln 2015
- (31) Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Frequency and Care of Stroke Germany. Akt Neurol* 37, 333-340 (2010)

- (32) Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzer M, Biegler M, Buecker-Nott HJ, Berger K; German Stroke Registers Study Group: Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 292, 1831-1838 (2004)
- (33) Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM: Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 60, 1525-1527 (2003)
- (34) IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A: The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 379, 2352-2363 (2012)
- (35) Jansen O und Brückmann H: Ischämische Hirnerkrankungen. In: Sartor K (Hrsg): *Neuroradiologie 3. korrigierte Auflage*, 140-155, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006
- (36) Johnston SC, Mendis S, Mathers CD: Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 8, 345-354 (2009)
- (37) Joos A, Hetzel A: Schlaganfall und Epilepsie, *Akt Neurol* 32, 524-532 (2005)
- (38) Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372, 2296-2306 (2015)
- (39) Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW: The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 60, 620-625 (2003)
- (40) Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S: Comparison of MRI

- and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 292, 1823-1830 (2004)
- (41) Köhrmann M, Jüttler E, Huttner HB, Nowe T, Schellinger PD: Acute Stroke Imaging for Thrombolytic Therapy-An Update, *Cerebrovasc Dis* 24, 161-169 (2007)
- (42) Kolominsky-Rabas P: Schlaganfall in Deutschland, Anhaltzahlen zum Schlaganfall aus dem bevölkerungs-basierten Erlanger Schlaganfall Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Stand 01.06.2005). Zugriff: 09.11.2016. URL: http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/fileadmin/download/hintergrundinfos/02-06-2005_KNS_Anhaltzahlen-Schlaganfall2.pdf
- (43) Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR: 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* 29, 2501-2506 (1998)
- (44) Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU: Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32, 2735-2740 (2001)
- (45) Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU: Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 Years: The Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology* 44, 24-29 (2015)
- (46) Kompetenznetz Schlaganfall: Diagnostik beim Schlaganfall. Zugriff: 02.02.2019, URL: <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/50.0.html>
- (47) Kucinski T, Majumder A, Knab R, Naumann D, Fiehler J, Väterlein O, Eckert B, Röther J, Zeumer H: Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 46, 716-722 (2004)
- (48) Kumar S, Selim MH, Caplan LR: Medical complications after stroke. *Lancet Neurol* 9, 105-118 (2010)
- (49) Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760-1764 (1996)
- (50) Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, Searls D, Selim M: The HAT Score. *Neurology* 71, 1417-1423 (2008)

- (51) Mast H, Koennecke H-C, Hartmann A, Stapf C, Marx P: Assoziation von Hypertonie und Diabetes mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarktmustern, *Der Nervenarzt* 68, 129-134 (1997)
- (52) Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, Wahlgren N, Ahmed N; SITS Investigators: Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 43, 1524-1531 (2012)
- (53) Mazya MV, Bovi P, Castillo J, Jatuzis D, Kobayashi A, Wahlgren N, Ahmed N: External validation of the SEDAN score for prediction of intracerebral hemorrhage in stroke thrombolysis. *Stroke* 44, 1595-1600 (2013)
- (54) Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soenne L, Wahlgren N, Lees KR, SITS and VISTA collaborators: Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology* 77, 1866-1872 (2011)
- (55) Möhlenbruch M, Stampfl S, Behrens L, Herweh C, Rohde S, Bendszus M, Hametner C, Nagel S, Ringleb PA, Pham M: Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 959-964 (2014)
- (56) Moulin T, Cattin F, Crépin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, Viel JF, Rumbach L, Bonneville JF: Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 47, 366-375 (1996)
- (57) Muengtawepong S, Prapa-Anantachai P, Dharmasaroja PA, Rukkul P, Yodvisitsak P: External validation of the SEDAN score: The real world practice of a single center. *Ann Indian Acad Neurol* 18, 181-186 (2015)
- (58) Murray CJ, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1269-1276 (1997)
- (59) National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333, 1581-1587 (1995)
- (60) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NIH Stroke Scale, Zugriff am 07.02.2019. URL: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf
- (61) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI,

- Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378, 11-21 (2018)
- (62) Ntaios G, Gioulekas F, Papavasileiou V, Strbian D, Michel P: ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians. *Eur J Neurol* 23, 1651-1657 (2016)
- (63) Oppenheimer SM: Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 7, 20-24 (1994)
- (64) Pancioli A, Brott T, Donaldson V, Miller R: Asymmetric angioneurotic edema associated with thrombolysis for acute stroke. *Ann Emerg Med* 30, 227-229 (1997)
- (65) Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S; VISTA Investigators: Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke* 38, 2295-2302 (2007)
- (66) Reinhard M, Hetzel A, Meckel S, Spreer J: Zerebrale Ischämie: In Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S (Hrsg.): *Neurologie compact; Für Klinik und Praxis*, 6. Auflage, 68-98, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart • New York, 2013
- (67) Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 38, 967-973 (2007)
- (68) Ringelstein EB, Nabavi DG, Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H (Hrsg): *Der ischämische Schlaganfall. Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie (Klinische Neurologie)*, 171-190, W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart (2007)
- (69) Ringleb P, Möhlenbruch M: Neurothrombektomie – eine neue Ära der Schlaganfallbehandlung. *Intensivmed.up2date* 11, 333-340 (2015)
- (70) Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W: Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W (Hrsg): *Neurologie*. 14. Auflage, 183 - 206, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015
- (71) Ringleb PA, Veltkamp R et al. S2k Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.03.2018)

- (72) Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015) Gesundheit in Deutschland. Reihe Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin
- (73) Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L: Twenty-four-year trends in the Incidence of ischemic stroke in Sweden From 1987 to 2010. *Stroke* 44, 2388-2393 (2013)
- (74) Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC: Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100, *Neurology* 80, 21-28 (2013)
- (75) Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372, 2285-2295 (2015)
- (76) Saver JL: Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. *Stroke* 38, 2279-2283 (2007)
- (77) Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusionweighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 35, 1652-1658 (2004)
- (78) Schulz JG, Hajjar K, Bozkurt B, Müller D, Huhn JI, Brenck J, Diener H-C: Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult. *Arzneimitteltherapie* 32, 125-132 (2014)
- (79) Seet RC, Rabinstein AA: Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis* 34, 106-114 (2012)
- (80) Sitzer M, Neumann-Haefelin T, Berkefeld J, Steinmetz H: Der Schlaganfall- eine Herausforderung für die klinische Forschung. *Forschung Frankfurt* 3-4, 19-26 (2003)
- (81) Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Demografischer Wandel in Deutschland, Heft 1, 2011
- (82) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Todesursachen in Deutschland erschienen am 15.12.2015, aktualisiert am 06.01.16.

- (83) Statistisches Bundesamt, Zugriff: 17.06.2017. URL:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/LebenserwartungDeutschland.html>
- (84) Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, Mustanoja S, Kuzmanovic I, Sairanen T, Forss N, Cordier M, Lyrer P, Kaste M, Tatlisumak T: Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN Score. *Ann Neurol* 71, 634-641 (2012)
- (85) Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (2007)
- (86) Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 826-829 (2006)
- (87) Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Röther J: Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 36, 354-367 (2009)
- (88) Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE-UP Investigators: MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 379, 611-622 (2018)
- (89) Thomalla G: MR-Bildgebung beim akuten ischämischen Insult-Multiparametrische MRT ist die Diagnostik der Wahl beim akuten ischämischen Insult-Pro, *Akt Neurol* 42, 161-163 (2015)
- (90) Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M: Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 26, 361-367 (1995)
- (91) Veltkamp R: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. In: Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, Hacke W, Hufs Schmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch CW, Weller M (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der

- Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 307-323, Thieme Verlag, Stuttgart September 2012
- (92) Von Klemperer A, Bateman K, Owen J, Bryer A: Thrombolysis risk prediction: applying the SITS-SICH and SEDAN scores in South African patients. *Cardiovasc J Afr* 25, 224-227 (2014)
 - (93) Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (2014)
 - (94) Warlow CP: Epidemiology of stroke, *Stroke* 352, Suppl 3: SIII 1-4 (1998)
 - (95) Weimar C, Roth MP, Zillessen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC; German Stroke Data Bank Collaborators: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 48, 133-140 (2002)
 - (96) Wiedmann S, Heuschmann PU, Hillmann S, Busse O, Wiethölter H, Walter GM, Seidel G, Misselwitz B, Janssen A, Berger K, Burmeister C, Matthis C, Kolominsky-Rabas P, Hermaneks P; German Stroke Registers Study Group (ADSR): The quality of acute stroke care-an analysis of evidence-based indicators in 260 000 patients. *Dtsch Arztebl Int* 111, 759-765 (2014)
 - (97) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study, *Stroke* 22, 983-988 (1991)
 - (98) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 147, 1561-1564 (1987)
 - (99) Wolff S, Nedeltchev K: Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. Rasche ätiologische Einteilung oberstes Ziel in der Schlaganfall-Akutbehandlung. *PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE* 3, 3-6 (2010)
 - (100) World Health Organization: Stroke, Cerebrovascular accident. Zugriff 19.08.2017. URL: https://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/
 - (101) World Health Organization: The top 10 causes of death 24.05.2018. Zugriff 06.11.2016, URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risiken für kardioembolische Ereignisse (aus Adams et al. 1993)	8
Tabelle 2:	SEDAN-Score (0-6) zur Beurteilung des Risikos einer sICB nach SIVT bei Patienten mit ischämischem Hirnfarkt (aus Strbian et al. 2012)	17
Tabelle 3:	Vergleich der Patientenparameter mit versus ohne eine sICB	25
Tabelle 4:	Häufigkeit des SEDAN-Scores	27
Tabelle 5:	Mortalität innerhalb des stationären Aufenthaltes	30

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	CCT-Schnitt mit Infarktdemarkation	10
Abbildung 2:	Infarktdemarkation im Schädel-MRT	11
Abbildung 3:	Altershistogram des Patientenkollektivs	21
Abbildung 4:	Häufigkeit der Risikofaktoren im gesamten Kollektiv	22
Abbildung 5:	Häufigkeit der Vormedikation vor dem Hirninfarkt	23
Abbildung 6:	Verteilung der NIHSS bei Aufnahme vor Therapie	23
Abbildung 7:	Häufigkeit der Infarktetiologie nach TOAST-Klassifikation	24
Abbildung 8:	sICB-Rate im Zusammenhang mit SEDAN-Score	28
Abbildung 9:	ROC-Kurve des SEDAN-Scores zur sICB Wahrscheinlichkeitsabschätzung	28
Abbildung 10:	Krankenhausmortalitätsrate im Zusammenhang mit SEDAN-Score	32
Abbildung 11:	ROC-Kurve des SEDAN-Scores zur Abschätzung der Krankenhausmortalität	33

9 Danksagungen

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Professor Dr. med. Thomas F. Münte, Direktor der Klinik für Neurologie, für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Außerdem bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben. Insbesondere danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Mohamed Al-Khaled, der mir die Anfertigung dieser Dissertation ermöglichte und mich dabei unterstützte.

Weiteren Dank gilt dem gesamten Team der Stroke Unit und allen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie, die beim QugSS Projekt involviert waren.

10 Lebenslauf



Bettina Kinga Langner

Persönliche Daten

Name	Langner
Vorname	Bettina Kinga
Geburtsdatum/-ort	28. Juli 1992 in Bremen
E-Mail	bettinalangner92@gmail.com
Nationalität	Deutsch

Ausbildung

seit 12/17	Assistenzärztin in der Klinik für Plastische Chirurgie am UKSH Lübeck
11/2017	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität zu Lübeck
10/2016	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität zu Lübeck
09/2013	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Universität zu Lübeck
10/2011 bis 11/2017	Medizinstudium, Universität zu Lübeck
6/2011	Abitur, Gymnasium St.-Johannis Schule Bremen

Bettina Kinga Langner

Lübeck, Dezember 2018

11 Publikationen

Aus der vorliegenden Arbeit entstanden eine Publikation und ein Abstract:

- 1- Al-Khaled M, Langner B, Brüning T. Predicting risk of symptomatic intracerebral hemorrhage and mortality after treatment with recombinant tissue-plasminogen activator using SEDAN score. *Acta Neurol Scand.* 2016 Apr;133(4):239-44.

- 2- Al-Khaled M, Langer B, Brüning T. Predicting the Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk and Prognosis After a Therapy with rt-PA using SEDAN and HAT Scores in a Monocenter Study. European Stroke Organization Congress, Göteborg, 2018

12 Erklärung

Gemäß §9 Abs. 1 der Promotionsordnung.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe in der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck unter Betreuung durch Herrn PD Dr. med.

Mohamed Al-Khaled angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe weder anderweitig versucht, eine Dissertation einzureichen oder eine Doktorprüfung durchzuführen, noch habe ich diese Dissertation oder Teile derselben einer anderen Prüfungskommission vorgelegt.

Bettina Langner

Lübeck, den 14.12.2018