Klinik für Neurologie

Abteilung mit dem Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen

Die Bedeutung der CT-Perfusionsbildgebung für die Identifikation geeigneter Kandidaten für eine Lysetherapie bei Schlaganfall mit geringem klinischem Defizit (NIHSS ≤ 5 Punkte) – eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Lingel, Mirjam Katharina

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Mengel
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Rath

Tag der Disputation: 24.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis - 1 -

1 Einleitung - 6 -

1.1 Einführung in die Thematik - 6 -

1.2 Akuter ischämischer Schlaganfall - 8 -

1.2.1 Therapiemöglichkeiten des akuten Schlaganfalls - 10 -

1.3 NIHSS - 11 -

1.4 Klassifikationssysteme des akuten ischämischen Schlaganfalls - 12 -

1.5 Multimodale CT-Bildgebung - 13 -

1.5.1 Penumbra - 14 -

1.5.2 Mismatch - 15 -

1.6 Fragestellung und Hypothesen - 15 -

2 Material und Methoden - 18 -

2.1 Gruppeneinteilung - 18 -

2.2 Patientenidentifikation - 18 -

2.3 Erhebung klinischer Daten mittels ärztlicher Dokumentation - 19 -

2.3.1 Allgemeine Patientendaten - 19 -

2.3.2 Bestimmung des NIHSS, mRS und eventuelle Symptomfluktuationen - 19 -

2.3.3 Objektiv behinderndes vs. nicht objektiv behinderndes Defizit - 20 -

2.3.4 Symptome bei Eintreffen in der Klinik - 20 -

2.3.5 Daten zur Lyse - 21 -

2.3.6 Vorerkrankungen - 21 -

2.3.7 Risikofaktoren/Kontraindikationen bei Lyse - 21 -

2.3.8 Aufgetretene Komplikationen - 22 -

2.3.9 Aufnahme- und Entlassmedikation - 22 -

2.3.10 Ätiologie - 23 -

2.3.11 Bilddaten - 23 -

2.4 Bilddatenauswertung aus Centricity - 23 -

2.4.1 CT-Nativbilder - 23 -

2.4.2 CT-Angiographie - 24 -

2.4.3 CT-Perfusionsbildgebung - 24 -
2.5 Ausschluss bestimmter Patienten - 29 -
2.5.1 Flowchart - 32 -
2.6 Sicherheitsergebnis - 33 -
2.7 Statistische Analyse - 33 -
3 Ergebnisse - 35 -
3.1 Primäre Analyse (Deskriptive Ergebnisse) - 35 -
3.2 Veränderungen des NIHSS - 38 -
3.2.1 Vollständigkeit der Variablen zu Veränderungen des NIHSS - 38 -
3.2.2 Bestimmung des primären Endpunktes – Analyse der Veränderungen des NIHSS mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests - 39 -
3.3 Veränderungen des mRS - 41 -
3.3.1 Vollständigkeit der Variablen Veränderungen des mRS - 41 -
3.3.2 Analyse der Variablen Veränderung des mRS - 41 -
3.3.3 Analyse der Variablen Demarkation im Kontroll-CT (CT2) - 42 -
3.4 Sekundäre Endpunkte - 43 -
3.4.1 Vollständigkeit der Variablen TOAST Kategorie - 43 -
3.4.2 Analyse der Variablen TOAST-Kategorie - 44 -
3.4.3 Analyse der bestehenden Vorerkrankungen - 45 -
3.4.4 Analyse der Symptomatik - 46 -
3.4.5 Gefäßverschlüsse in der CT-Angiographie - 48 -
3.5 Sicherheitsendpunkt - 50 -
3.6 Vergleich der Perfusionsdaten - 51 -
3.7 Daten zur Lysetherapie - 53 -
3.7.1 Risikofaktoren für Komplikationen nach Lysetherapie - 54 -
3.8 Analyse der Medikation - 55 -
3.9 Multivariate Regressionsanalyse - 56 -
3.9.1 Einfluss der unabhängigen Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis - 56 -
3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse - 58 -
4 Diskussion - 61 -
4.1 Nutzen der Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten - 61 -

4.1.1 Gefäßverschlüsse in der CT-Angiographie und frühe neurologische Verschlechterung - 64 -
4.1.2 Perfusionsdaten - 66 -
4.1.3 Demarkation - 67 -
4.2 TOAST Kategorien - 67 -
4.3 Sicherheitsergebnis - 69 -
4.4 Fazit und Ausblick - 70 -
4.5 Limitationen - 71 -
5 Zusammenfassung - 73 -
6 Literaturverzeichnis: - 76 -
7 Anhang - 85 -
7.1 Bestimmung des NIHSS - 85 -
7.2 SOP Datei Aufklärung zur Lyse-Therapie - 88 -
7.3 Fragebögen für das Telefoninterview - 92 -
8 Erklärung zum Eigenanteil - 96 -
9 Veröffentlichungen - 97 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vergleich Infarktkern (zerebraler Blutfluss, CBF) und Penumbra (TTP), Perfusionsbilder aus der multimodalen CT-Bildgebung des Patienten 301, durchgeführt am 15.03.2018. ..... - 26 -
Abbildung 2 CT-Perfusionsbildgebung eines CTP+ Patienten (Patient 338). Darstellung der Time to peak. Im Seitenvergleich verzögerte Perfusion im temporalen Anteil des rechtsseitigen Mediastromgebiets. ..... - 27 -
Abbildung 3 CT- Perfusionsbildgebung eines CTP+ Patienten (Patient 338). Darstellung des Cerebral Blood Flow. Blutfluss im Seitenvergleich normwertig. - 27 -
Abbildung 4 Einschlusskriterien und Gruppengrößen der AIS-Patienten mit erhaltender Lysetherapie. ..... - 32 -
Abbildung 5 Darstellung der Differenz des NIHSS-Wertes zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme in den Schockraum und 24 Stunden später, CTP+ Patienten n = 92, CTP- Patienten n = 115. ..... - 40 -
Abbildung 6 Neu aufgetretene Demarkation im Kontroll-CT (CT2), CTP+ Patienten n = 89, CTP- Patienten n = 97, Darstellung in Prozent. ..... - 43 -
Abbildung 7 Auftreten eines Gefäßverschlusses und Angabe der Lokalisation des Gefäßverschlusses bei insgesamt 99 CTP+ Patienten und 122 CTP- Patienten in der CTA-Bildgebung, alle Angaben in %. ..... - 49 -
Abbildung 8 Boxplot mit Darstellung des Gesamtvolumens des maximalen Perfusionsdefizits in ml, CTP+ Patienten, n = 99. ..... - 52 -
Abbildung 9 Darstellung der Odds Ratios (OR) mit 95%-KI für die Prädiktoren der binären logistischen Regression. Ein OR < 1 weist auf eine schützende Wirkung der Variable hin. Ein OR > 1 weist auf ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Therapieergebnis hin. Die vertikale Referenzlinie bei OR = 1 markiert den Punkt, an dem kein Effekt vorliegt. n = 190. ..... - 57 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Perfusionsverzögerung in Sekunden, farbkodierte Einteilung der CTP .... - 25 -
Tabelle 2 Mismatch Kriterien für die CTP. ..... - 28 -
Tabelle 3 Häufigkeiten der Gruppen NIHSS ≤ 5 und nicht geeigneter Patienten. .... - 35 -
Tabelle 4 Häufigkeiten CTP+ und CTP- Patienten, Patienten mit Wake-up Strokes und ZAVs nicht berücksichtigt. ..... - 35 -

Tabelle 5 Häufigkeit nicht dichotomer demografischer Daten und Risikofaktoren. Mittelwert; Median (IQR), CTP+ Patienten: n = 99, CTP- Patienten n = 122, Analysen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt, signifikante Ergebnisse (p≤0,05) fett gedruckt. ..... - 37 -
Tabelle 6 Häufigkeit dichotomer Daten für CTP+ und CTP- Patienten Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 38 -
Tabelle 7 Veränderungen des NIHSS in den Zeiträumen zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später, zwischen der Aufnahme und Entlassung und zwischen der Aufnahme und zwei Stunden später für CTP+ und CTP- Patienten aufgelistet. - 38 -
Tabelle 8 Analyse der NIHSS-Mittelwerte in den Zeiträumen zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später, zwischen der Aufnahme und Entlassung und zwischen der Aufnahme und zwei Stunden später, berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 40 -
Tabelle 9 Analyse der NIHSS-Mittelwerte der Patientengruppen Alter ≤ 65 und ≤ 70 Jahre, berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 41 -
Tabelle 10 Veränderungen des mRS über die Zeit (zwischen Aufnahme und Entlassung sowie zwischen Aufnahme und 90 Tage später) für CTP+ und CTP- Patienten. ..... - 41 -
Tabelle 11 Analyse Veränderung des mRS über die Zeit (zwischen Aufnahme und Entlassung sowie zwischen Aufnahme und 90 Tage später), berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. - 42 -
Tabelle 12 Analyse der Variablen Demarkation im Kontroll-CT, Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 89, CTP- Patienten n = 97, berechnet mit dem Pearson Chi Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 42 -
Tabelle 13 Häufigkeiten der Verteilung der TOAST-Kriterien zur Ätiologie des Schlaganfalls, Anzahl (%), 99 CTP+ Patienten, 122 CTP- Patienten. TOAST 1 (makroangiopathisch), TOAST 2 (kardioembolisch), TOAST 3 (mikroangiopathisch), TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung), TOAST 5 (ESUS). ..... - 44 -
Tabelle 14 Analyse der Häufigkeiten in der Ätiologie des Schlaganfalls für 99 CTP+ Patienten und 122 CTP- Patienten, Anzahl (%), Analyse durchgeführt mit dem

Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt, TOAST 1 (makroangiopathisch), TOAST 2 (kardioembolisch), TOAST 3 (mikroangiopathisch), TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung), TOAST 5 (ESUS). ..... - 44 -
Tabelle 15 Analyse der Häufigkeiten der bereits bestehenden Vorerkrankungen für 99 CTP+ und 122 CTP- Patienten, Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 46 -
Tabelle 16 Neu aufgetretene Symptomatik durch den Schlaganfall, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, Anzahl (%), berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 47 -
Tabelle 17 Neu aufgetretene Symptomatik durch den Schlaganfall, Einschränkungen mit Schweregrad, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, Anzahl (%), berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 48 -
Tabelle 18 Auftreten und Lokalisation eines Gefäßverschlusses in der CTA-Bildgebung. Anzahl (%), CTP+ Patienten: n = 99, CTP- Patienten: n = 122. ... - 50 -
Tabelle 19 Blutungskomplikationen nach systemischer Lyse mit rtPA, Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 51 -
Tabelle 20 Daten zur Perfusionsbildgebung der CTP+ Patienten (n = 99), das Volumen des Infarktkerns, die Größe des Mismatchs und die Ratio für das Mismatch wurden analog zu der Studie von Ma et al. (2019) berechnet. ..... - 53 -
Tabelle 21 Analyse der Daten zur Lysetherapie, Median (IQR), Angaben in Minuten, CTP+ Patienten n = 97, CTP- Patienten n = 122, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. Wilcoxon-Mann-Whitney- Test. ..... - 54 -
Tabelle 22 Analyse der Risikofaktoren für eine Komplikation nach Lysetherapie nach der SOP des Universitätsklinikums Tübingen. Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 55 -
Tabelle 23 Häufigkeiten und Analyse der Vormedikation und Entlassmedikation, Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 56 -
Tabelle 24 Ergebnisse der binären logistischen Regression zur Identifikation des Einflusses unabhängiger Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis. n = 190, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. ..... - 58 -

Abkürzungsverzeichnis

ACI: Arteria carotis interna

AIS: akuter ischämischer Schlaganfall

ASCO-Klassifikation: vollständige Typisierung jedes Schlaganfallpatienten in Ätiologiebereiche (Arteriosklerose, Mikroangiopathie, kardiale Embolie, andere bekannte Ursache)

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

BA: Arteria basilaris

CT: Computertomografie

CTA: Computertomografie-Angiographie

CTP: Computertomografie-Perfusion

DALYs: disability-adjusted life years

DWI: diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung

END: early neurological deterioration

ESUS: embolic stroke of undetermined source

ICCA: IntelliSpace Critical Care and Anesthesia

KI: Konfidenzintervall

LVO: large vessel occlusion, Großgefäßverschluss

MCA: Arteria cerebri media

mRS: modified Rankin Scale

MRT: Magnetresonanztomografie

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

OSCP: Oxfordshire Community Stroke Project

PCA: Arteria cerebri posterior

PFO: persistierendes Foramen ovale

rtPA: recombinant tissue-type plasminogen activator, Alteplase

TIA: transiente ischämische Attacke

TOAST: trial of ORG 10172 in acute stroke treatment

VA: Arteria vertebralis

WFST: Wortfindungsstörung(en)

ZAV: Zentralarterienverschluss

1 Einleitung

Im Folgenden wird aufgrund der besseren Lesbarkeit stets die männliche Form verwendet. Dies schließt die weibliche und diverse Form mit ein.

1.1 Einführung in die Thematik

Schlaganfälle sind die weltweit führende Ursache für Morbidität und Mortalität. Sie sind zudem für die größte Anzahl der globalen neurologischen disability adjusted life years (DALYs), die Jahre „verlorener Gesundheit“ verantwortlich. Bis zum Alter von etwa 80 Jahren steigt die Belastung durch Schlaganfälle stark an, Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen (Collaborators, 2019). Die Hochrechnungen von Heuschmann et al. (2010) haben ergeben, dass in Deutschland jährlich etwa 200.000 Patienten von einem erstmaligen Schlaganfall und 70.000 Patienten von einem rezidivierenden Schlaganfall betroffen sind. Während die Neurology Collaborators (2019) aufführen, dass die Belastung des Gesundheitssystems durch neurologische Krankheiten wie Schlaganfälle eine Herausforderung darstellt, so bedeutet ein Schlaganfall auch für den betroffenen Patienten einen großen Einschnitt in dessen Leben. Wie bei kaum einer anderen Erkrankung wird der Betroffene plötzlich aus dem Alltag gerissen und muss sich mit den Ursachen und Folgen dieses Ereignisses auseinandersetzen. Markus A. Busch and Kuhnert (2017) zählen Symptome und resultierende Behinderungen eines Schlaganfalls auf. Hierzu gehören Lähmungen und Sensibilitätsstörungen von Gesicht, Armen und Beinen, die meist auf eine Körperhälfte beschränkt sind. Es können zudem Sprach-, Seh- und Gleichgewichtsstörungen sowie in der akuten Phase auch Bewusstlosigkeit und heftige Kopfschmerzen auftreten. Die Neurology Collaborators (2019) betonen daher die Relevanz der Reduktion von Risikofaktoren sowie die gute Behandlung bereits aufgetretener Schlaganfälle. Die Metaanalyse von Langhorne et al. (2020) zeigt, dass die Behandlung von Schlaganfällen in darauf spezialisierten Einrichtungen, den Schlaganfallstationen (Stroke-Units), zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität der Patienten beigetragen hat. Als Therapiemöglichkeiten steht neben der Standardtherapie der Schlaganfallstationen und der mechanischen Rekanalisation auch die intravenöse Lysetherapie für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall (AIS) zur Verfügung (Phipps and Cronin, 2020). Die

intravenöse Lysetherapie mit Alteplase ist für Patienten mit einem behindernden Defizit und einem NIHSS ≥ 5 Punkte im 4,5-Stunden-Zeitfenster bereits etabliert. Wie Emberson et al. (2014) in einer Metaanalyse gezeigt haben, verbessert sich das Therapieergebnis von Schlaganfallpatienten, die in diesem Zeitfenster mit Alteplase behandelt wurden, signifikant. Dies sei unabhängig vom Alter der Patienten und von der Schwere ihres Schlaganfalls. Es ist jedoch eine signifikant höhere Zahl von intrakraniellen Hämorrhagien, also Blutungen, aufgetreten und die Anzahl der Tode, in Folge dieser Blutungen, war in der Studiengruppe größer. Trotz der umfassenden Studienlage über die Effektivität und Sicherheit der Lysetherapie wird laut Steven R. Messé et al. (2016) etwa ein Viertel der AIS-Patienten, die im vorgesehenen Zeitfenster in die Klinik kommen, nicht mit dem recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA) behandelt. Der häufigste Grund für das Verzichten auf eine Lysetherapie ist ein Schlaganfall mit geringem klinischem Defizit („Minor Stroke“). Diese Patientengruppe macht mehr als die Hälfte aller Patienten mit AIS aus (Reeves et al., 2013, Khatri et al., 2018). Erschwerend kommt hinzu, dass der Begriff „Minor Stroke“ bzw. „low NIHSS“ nicht einheitlich definiert ist (Strambo et al., 2015). Die American Stroke Association bezieht Patienten mit einem NIHSS ≤ 5 Punkte mit ein.

Powers et al. (2018) empfehlen in den internationalen Leitlinien eine intravenöse Lysetherapie bei Patienten mit einem Minor Stroke und behinderndem Defizit. Für Minor-Stroke-Patienten mit nicht behinderndem Defizit und dem Verschluss eines großen Gefäßes (large vessel occlusion, LVO) empfehlen Berge et al. (2021) für die European Stroke Organisation (ESO) eine Lysetherapie, jedoch ist die Qualität der Evidenz gering. Für Patienten, die aktuell mit einem geringen klinischen Defizit durch einen AIS in die Klinik kommen, ist die Therapie also nicht eindeutig festgelegt. Es kann deshalb passieren, dass Patienten mit den gleichen oder ähnlichen Symptomen unterschiedliche Behandlungen erhalten. Jedoch deuten prospektive Daten von Khatri et al. (2012) sowie von Park et al. (2013) darauf hin, dass etwa ein Viertel bis ein Drittel der Minor-Stroke-Patienten trotz der geringen Symptomatik 90 Tage nach dem Ereignis noch eine funktionelle Einschränkung oder eine residuale Behinderung hat.

Die CT-Perfusionsbildgebung (CTP) bietet die Möglichkeit minderperfundiertes Gewebe (Penumbra) von irreversibel geschädigtem Gewebe (Infarktkern) beim ischämischen Schlaganfall zu unterscheiden (vgl. 1.5.1 und 1.5.2). Das sogenannte Mismatch-Konzept wurde für schwere Schlaganfälle bereits von Albers et al. (2018) und von Albers et al. (2016) etabliert. Das Mismatch-Konzept beschreibt also die fehlende Übereinstimmung von Penumbra und Infarktkern. Das Vorliegen eines Mismatchs in der CTP war für Minor-Stroke-Patienten in der Studie von Van den Wijngaard et al. (2015) der stärkste Vorhersagewert für eine Behinderung nach 90 Tagen. Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der CTP Minor-Stroke-Patienten zu identifizieren, die ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich einer Lysetherapie haben.

1.2 Akuter ischämischer Schlaganfall

Ein Schlaganfall verursacht eine Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff. In Deutschland sind jährlich etwa 270.000 Patienten von einem Schlaganfall betroffen (Heuschmann et al., 2010). Wie im National Institute of Neurological Disorders and Stroke beschrieben, werden Schlaganfälle in hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle unterschieden. Letztere machen etwa 80 % aller Schlaganfälle aus. Bei ischämischen Schlaganfällen kommt es durch den Verschluss einer Arterie, etwa durch einen Thrombus, zu einer Blutunterversorgung des abhängigen Gehirngewebes. Eine transiente ischämische Attacke (TIA) ist eine vorübergehende Episode neurologischer Dysfunktion ohne Gewebeschädigung und ein medizinischer Notfall. Innerhalb der folgenden 48 Stunden besteht ein hohes Risiko für einen AIS (Panuganti et al., 2023). In der vorliegenden Arbeit wird sich ausschließlich auf ischämische Schlaganfälle bezogen.

Die Klinik des Schlaganfalls ist durch das plötzliche Auftreten neurologischer Symptome gekennzeichnet. Zu den häufigsten gehören laut dem National Institute of Neurological Disorders and Stroke plötzliche Taubheit oder Schwäche, die sich meist auf eine Körperhälfte konzentrieren, plötzliche Sprach- und Sprechschwierigkeiten, plötzlich auftretender Schwindel und Gangstörungen sowie starke Kopfschmerzen. Mit dem NIHSS kann der Schweregrad eines

Schlaganfalls beurteilt werden (Kwah and Diong, 2014). Oft werden Patienten mit einem NIHSS ≤ 5 Punkte als Minor-Stroke- oder Low-NIHSS-Patienten bezeichnet. Die modified Ranking Scale (mRS) dient der Einteilung des Therapieergebnisses eines Schlaganfalls, zusätzlich können beispielsweise bei Re-Infarkten prämorbide Einschränkungen eingeteilt werden (van Swieten et al., 1988).

Es kann zusätzlich eine Einteilung der Symptomatik in ein behinderndes und nicht behinderndes Defizit vorgenommen werden, hierzu existiert keine festgelegte Bezeichnung. Khatri et al. (2018) nutzen in der PRISM-Studie folgende Definition des behindernden Defizits. Es handle sich um ein Defizit, das unverändert den Patienten daran hindern würde, alltägliche Dinge wie Körperhygiene, Toilettengang sowie Essen selbstständig auszuüben, oder das einen Wiedereinstieg in den Beruf verhindern würde.

Die Therapie eines Schlaganfalls umfasst laut dem National Institute of Neurological Disorders and Stroke einen Dreistufenplan: Prävention, Notfalltherapie und Rehabilitation.

Primär- und Sekundärprävention beinhalten die Therapie und Einstellung der Risikofaktoren mithilfe von Lifestyle-Interventionen und medikamentöser Therapie. Zu den Risikofaktoren gehören arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, eine stattgehabte TIA, Vorhofflimmern, stattgehabter Myokardinfarkt und Nikotinabusus (Donnan et al., 2008, Flach et al., 2020). Ein Vorhofflimmern kann zu einem Schlaganfall kardialer Ursache führen. Wie von Fuster et al. (2001) beschrieben, kommt es durch die Veränderung des Blutflusses zur Bildung von Thromben im Vorhof, speziell im Herzohr. Diese werden dann, mittels noch nicht vollständig verstandener Auslöser, durch die linke Herzkammer in den Blutkreislauf geschwemmt und können so ein großes Gefäß embolisieren. Bei einem persistierenden Foramen ovale (PFO) kann es auch zur Embolisierung eines Gefäßes mit einem Thrombus aus dem rechten Herzvorhof kommen.

Zur Notfalltherapie des ischämischen Schlaganfalls ist neben der Standardtherapie der Schlaganfallstationen und der mechanischen

Rekanalisation auch die intravenöse Lysetherapie für AIS-Patienten zugelassen (Phipps and Cronin, 2020).

Bei der frühen neurologischen Verschlechterung (early neurological deterioration, END) handelt es sich um eine Progression des Schlaganfalls in den ersten 48 bis 72 Stunden. END ist eine häufige Komplikation und für die betroffenen Patienten ein prognostischer Marker für ein schlechtes Therapieergebnis (Kwan and Hand, 2006). Definiert wird sie von Kwan and Hand (2006) als eine Verschlechterung der Symptome um mindestens zwei Punkte auf der NIHSS-Skala. Auch Minor-Stroke-Patienten sind nicht selten von einer END betroffen. Die retrospektive Studie von Saleem et al. (2020) definierte END als Verschlechterung um mindestens 4 NIHSS-Punkte, sie betraf ein Fünftel der Low- NIHSS-Patienten mit LVO.

Die Rehabilitation, die sich an die akute Schlaganfalltherapie anschließt, soll den Patienten dabei helfen, gestörte körperliche und geistige Funktionen wieder zu verbessern. Nach einem überlebten Schlaganfall beträgt die Re-Insult Rate innerhalb der nächsten fünf Jahre 25 % (National Institute of Neurological Disorders and Stroke).

1.2.1 Therapiemöglichkeiten des akuten Schlaganfalls

1.2.1.1 Intravenöse Lysetherapie

Für Patienten im 4,5-Stunden-Zeitfenster nach Eintreten der Symptomatik ist die intravenöse Lysetherapie mit Alteplase bei fehlenden Kontraindikationen die Standardtherapie bei AIS (Ringleb et al., 2022, Berge et al., 2021). Zur systemischen Thrombolyse wird Alteplase in entsprechender Dosis über 60 Minuten hinweg intravenös verabreicht. Die Dosis beträgt 0,9 mg/kg und maximal 90 mg. Initial werden 10 % der Dosis als Bolus innerhalb einer Minute verabreicht (Ringleb et al., 2022). Emberson et al. (2014) konnten in ihrer Metaanalyse die positive Wirkung der Behandlung auf das Therapieergebnis zeigen, in der Studiengruppe traten jedoch signifikant öfter intrakranielle Blutungen auf. Auch die Anzahl der Tode, in Folge dieser Blutungen, war größer. In der Metaanalyse von Qiu et al. (2023) hat sich gezeigt, dass Blutungen nach einer Lysetherapie selten auftreten, aber mit einem schlechten funktionellen

Therapieergebnis und einer höheren Mortalität assoziiert sind. Die häufigsten Gründe für eine Vorenthaltung der Lysetherapie in der retrospektiven Analyse von Steven R. Messé et al. (2016) waren milde oder sich rasch verbessernde Symptome, fortgeschrittenes Alter und Ablehnung der Therapie durch den Patienten oder seine Angehörigen. Die optimale Therapie für Patienten mit geringem klinischen Defizit ist bisher nicht endgültig festgelegt und das Verfahren mit diesen Patienten variiert je nach Zentrum und Land (Tsivgoulis et al., 2021).

1.2.1.2 Mechanische Rekanalisation/Thrombektomie

Für AIS-Patienten mit klinisch relevantem Defizit und LVO empfehlen Ringleb et al. (2022) in den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie die mechanische Thrombektomie. Dabei wird das Blutgerinnsel intraarteriell mithilfe eines Katheters mechanisch entfernt, um das Gefäß rasch wiederzueröffnen (Berkhemer et al., 2015). Die MR-CLEAN-Studie konnte die Sicherheit und Effektivität dieser intraarteriellen Therapie für Schlaganfallpatienten im 6-Stunden-Zeitfenster bestätigen (Berkhemer et al., 2015). Eine Bridging-Therapie, eine überbrückende Therapie mit intravenöser Alteplase, soll für geeignete Patienten zusätzlich durchgeführt werden. Bei dieser rekanalisierenden Kombinationstherapie sollen sich beide Therapien gegenseitig nicht verzögern (Ringleb et al., 2022). Die DAWN- und die DEFUSE-Studie untersuchten die Wirksamkeit der mechanischen Rekanalisation für Schlaganfallpatienten im erweiterten Zeitfenster bis 24 Stunden nach Symptombeginn. Patienten mit potenziell rettbarem Gewebe in der Bildgebung (Mismatch, 1.5.2) hatten mit einer mechanischen Rekanalisation ein besseres Therapieergebnis als ausschließlich mit der Standardtherapie behandelte Patienten (Nogueira et al., 2018, Albers et al., 2018).

1.3 NIHSS

Der NIHSS dient der Beurteilung des Schweregrades eines Schlaganfalls. Mit ihm wird, sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag, die Entscheidung über eine Therapie mit Alteplase getroffen und deren Therapieergebnis überprüft. Durch die in vorangegangenen Studien, unter anderem von Brott et al. (1989), validierte (Interrater-)Reliabilität und Validität sowie die schnelle Durchführung

auch an kognitiv und sprachlich beeinträchtigten Patienten ist der NIHSS ein nützlicher Score im Notfallmanagement von Schlaganfallpatienten. Außerdem gilt er als guter Prädiktor des Therapieergebnisses eines Schlaganfalls und ist deshalb unter anderem Teil der Prädiktionsmodelle iScore und ASTRAL.

Mit dem NIHSS können je nach Version 15, 11, 8 oder 5 funktionelle Teilbereiche abgefragt werden. In dieser Arbeit wurde die Version mit 11 funktionellen Bereichen verwendet. Die Teilbereiche umfassen Bewusstseinslage, Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Blickbewegungen, Vollständigkeit des Gesichtsfelds, intakte Gesichtsmuskulatur, Motorik der Arme und Beine, vorhandene Ataxien, Sprache und Sprechen, Sensibilität und Neglect. Jeder dieser Teilbereiche wird auf einer ordinalen Skala bewertet. Es können jeweils 0–2, 0–3 oder 0–4 Punkte erreicht werden. Somit sind auf dieser Skala 0–42 Punkte möglich, wobei ein höherer Wert eine ausgeprägtere Beeinträchtigung durch den Schlaganfall anzeigt (Kwah and Diong, 2014). Patienten werden zur Entscheidung einer Therapie meist in die Gruppen NIHSS > 5 und NIHSS ≤ 5 eingeteilt, wie auch in der Studie von Khatri et al. (2018). Dabei gelten Patienten meist mit einem NIHSS ≤ 5 als sogenannte Low-NIHSS- oder Minor-Stroke-Patienten. Ein Minor Stroke wird bei der American Stroke Association definiert als ein Schlaganfall mit einem NIHSS ≤ 5 Punkte.

1.4 Klassifikationssysteme des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die Ätiologie eines ischämischen Schlaganfalls kann nach Adams HP (1993) mithilfe der TOAST-Kriterien (Trail of Org 10,172 in Acute Stroke Treatment) in fünf Kategorien klassifiziert werden. Der TOAST-Kategorie-1 liegt eine Makroangiopathie, eine Atherosklerose großer Arterien, zugrunde. Die Kategorie 2 hat eine kardiale Embolie als Ursache. Mikroangiopathien und lakunäre Infarkte führen zu einem Schlaganfall der TOAST-Kategorie-3. Andere nachgewiesene Ätiologien wie Dissektionen und Vaskulitiden werden der Kategorie 4 zugeordnet. Kann keine eindeutige Ätiologie des Schlaganfalls bestimmt werden oder liegen mehrere, miteinander konkurrierende Ursachen vor, so wird die Kategorie 5 (embolic stroke of undetermined source, ESUS) festgelegt. Die ätiologische Einteilung des AIS kann bei der Risikoeinschätzung für einen wiederholten

Schlaganfall sowie bei der Therapieauswahl zur Sekundärprävention helfen (Flach et al., 2020).

Neben den TOAST-Kategorien existieren zur Zuordnung einer Ätiologie eines Schlaganfalls noch weitere Klassifikationssysteme wie die Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP-)Klassifikation und die ASCO-Klassifikation. Mit dem OCSP entwickelten Bamford et al. (1991) ein System für die Identifikation von vier Subtypen eines ischämischen Schlaganfalls. Die klinische Präsentation der Patienten ermöglicht hier eine Einteilung nach betroffenem Stromgebiet, die die Behandlung sowie die Sekundärprävention für den einzelnen Patienten verbessern soll. Die ASCO Klassifikation, beschrieben von Amarenco et al. (2009), typisiert jeden Patienten in die vier Ätiologiebereiche A (Atherosklerose), S (small vessel disease, Mikroangiopathie), C (kardioembolisch) und O (other, andere bekannte Ursache). Die vorhandenen Erkrankungen werden nach Schweregrad eingeteilt, eine Beteiligung mehrerer Kategorien wird berücksichtigt.

1.5 Multimodale CT-Bildgebung

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen für Schlaganfallpatienten, bei denen die Möglichkeit einer Reperfusionstherapie besteht, eine sofortige Bildgebung des Gehirns mit Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT). Falls dies nicht infrage kommt, soll die Bildgebung laut Ringleb et al. (2022) bei Verdacht auf einen Schlaganfall zeitnah erfolgen. Die Durchführung eines Nativ-CT dient dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen für plötzliche neurologische Defizite wie Blutungen oder Tumore. Zusätzlich können damit das Alter und das Ausmaß des Schlaganfalls bestimmt werden (Dzialowski et al., 2009). Zur Beurteilung von frühen Veränderungen im Mediastromgebiet in der Bildgebung kann der Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) verwendet werden (Vaclavik et al., 2022, Barber et al., 2000). Die CT-Angiographie (CTA) und die CTP erfordern für die Durchführung geschultes Personal, ein Spiral-CT mit Nachbearbeitungssoftware und die intravenöse Applikation von Kontrastmittel. Mit der multimodalen CT-Bildgebung werden territoriale Ischämien mit einer ähnlichen Zuverlässigkeit

erkannt wie mit einer MRT-Untersuchung (Dzialowski et al., 2009). Die Durchführung der CTA und der CTP benötigt Zeit sowie eine optimale Patientenführung, liefert aber auch zusätzliche Informationen. Mit der CTA können ein Gefäßverschluss oder eine Stenose, mit der möglichen Therapieoption der mechanischen Rekanalisation, lokalisiert werden (Dzialowski et al., 2009). Für Patienten mit einem schweren Schlaganfall ermöglicht die CTP seit der DAWN- und der DEFUSE-Studie eine mechanische Rekanalisation außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters (Nogueira et al., 2018, Albers et al., 2018). Auch für Minor-Stroke-Patienten könnte die multimodale CT-Bildgebung die Identifizierung von denjenigen Patienten, die von der Lyse profitieren, unterstützen.

1.5.1 Penumbra

Eine Perfusionsbildgebung ermöglicht durch die Bereitstellung verschiedener Parameter Rückschlüsse über den aktuellen Stand der Hirndurchblutung. Wie bereits bei Zhu et al. (2013) ausgeführt, kann mit der CT-Perfusionsbildgebung das irreversibel geschädigte Hirngewebe, der Infarktkern, von potenziell rettbarem Hirngewebe, der Penumbra, unterschieden werden. Hier wurde gezeigt, dass es sich bei der Penumbra, im Gegensatz zum Infarktkern, um einen Parameter handelt, der sich nicht mithilfe von klinischen Parametern oder Bildgebung, wie dem Nativ CT oder der CTA, vorhersagen lässt. Es handelt sich somit um eine unabhängige und neue Information. Gleichzeitig unterstützen die Eigenschaften der Penumbra die Vorhersage des klinischen Therapieergebnisses nach 90 Tagen sowie die Vorhersage des mRS nach 90 Tagen.

Eine weitere Erkenntnis dieser Studie besteht darin, dass bei gleicher Größe des Infarktkerns eine große Variabilität bei der Ausdehnung der Penumbra herrscht. Es besteht also keine Möglichkeit, sie mittels des ASPECTs vorherzusagen. Aus der Ausdehnung der Penumbra abzüglich der Größe des Infarktkerns lässt sich das Mismatch bestimmen.

1.5.2 Mismatch

Die Bezeichnung „Mismatch“ wird verwendet, wie auch bereits in der Studie von Baumgarten et al. (2016) erläutert, wenn die Größe des irreversibel zerstörten Infarktkerns nicht mit der Größe des Perfusionsdefizits, das in der Bildgebung dargestellt wird, übereinstimmt. Hierbei wird das absolute Mismatch vom relativen Mismatch unterschieden und wie folgt definiert: Beim absoluten Mismatch wird die Größe des Infarktkerns von der Größe des Perfusionsdefizits abgezogen und bei einem relativen Mismatch wird der Prozentsatz des Perfusionsdefizits ohne den Infarktkern berechnet. Eine andere Möglichkeit, das Mismatch zu berechnen, wurde von Albers et al. (2018) in der DEFUSE-Studie genutzt. Hier wurde die Ratio ischämisches Gewebe – Infarktkern ≥ 1,8 als Voraussetzung für das Mismatch definiert. Zusätzlich mussten hier ein Infarktvolumen < 70 ml und eine Penumbra ≥ 15 ml vorhanden sein, um den Patienten als Mismatch-Patienten in die Studie aufnehmen zu können.

Das Mismatch spielt nach den Ergebnissen von Ma et al. (2019) eine große Rolle in Bezug auf das klinische Therapieergebnis. Falls es gelingt, den Teil des Gehirns, der noch nicht irreversibel zerstört ist, innerhalb einer bestimmten Zeitspanne zu reperfundieren, verbessert sich das Therapieergebnis der Patienten drastisch. Van den Wijngaard et al. (2015) identifizierten in einer prospektiven Analyse von Minor-Stroke-Patienten ein CTP-Mismatch als den stärksten Vorhersagewert für eine Behinderung nach 90 Tagen.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Eine intravenöse Lysetherapie mit Alteplase wird für Patienten mit AIS und behinderndem Defizit im 4,5-Stunden-Zeitfenster empfohlen. Trotzdem erhält etwa ein Viertel der Patienten diese Therapie nicht (Berge et al., 2021, Ringleb et al., 2022, Steven R. Messé et al., 2016). Häufigster Grund für das Verzichten auf eine systemische Lysetherapie ist ein Schlaganfall mit einem geringen klinischen Defizit oder eine sich rasch verbessernde Symptomatik (Cappellari et al., 2016). Trotzdem ist eine relevante Anzahl dieser Patienten nach 90 Tagen noch von funktionellen Einschränkungen bzw. einer residualen Behinderung betroffen (Khatri et al., 2012, Park et al., 2013, Cucchiara et al., 2019). Die CTP

und das Konzept des Mismatchs mit der potenziell rettbaren Penumbra und dem irreversibel zerstörten Infarktkern ist für schwere Schlaganfälle bereits in den großen Studien von Albers et al. (2016) und von Albers et al. (2018) etabliert worden. Für Minor-Stroke-Patienten ist die Rolle der CTP noch nicht abschließend geklärt.

Die Frage nach der Effektivität und Sicherheit der Lysetherapie für Patienten mit einem geringen klinischen Defizit wurde bereits in Studien untersucht. In der PRISM-Studie von Khatri et al. (2018) konnte bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall und einem NIHSS ≤ 5 Punkten kein positiver Effekt einer Lysetherapie mit Alteplase gegenüber einer Therapie mit Aspirin nach 90 Tagen festgestellt werden. Emberson et al. (2014) prüften den Nutzen einer Lysetherapie im Placebo-Vergleich. Bei Patienten mit einem NIHSS ≤ 4 Punkten und einem behindernden Defizit war ein sichtbarer Nutzen bei der Therapie mit rtPA zu verzeichnen (Odds Ratio 1,48 (1,07–2,06, 95 % CI)). Es gab insbesondere keinen Hinweis darauf, dass Alteplase bei den Patienten mit den geringsten Defiziten weniger effektiv ist. In der nicht randomisierten Metaanalyse von You et al. (2018) hatten Minor-Stroke-Patienten mit einem NIHSS ≤ 6 Punkten ein besseres funktionelles Therapieergebnis, wenn sie eine Lysetherapie erhalten hatten. Es wurde in diesen Studien keine Selektion der Patienten mithilfe einer Perfusionsbildgebung durchgeführt. In der Fallserie von Ng et al. (2016) konnte für Minor-Stroke-Patienten (NIHSS ≤ 3) mit Penumbra ein Vorteil der Lysetherapie gegenüber der Standardtherapie festgestellt werden. Diese Studie soll die Ergebnisse von Ng et al. (2016) bestätigen und für alle Patienten mit einem geringen klinischen Defizit (NIHSS ≤ 5) erweitern.

Demzufolge besagt die primäre Hypothese (I.), dass Patienten mit Penumbra (CTP+) einen größeren Benefit von der Lysetherapie haben als Patienten ohne Penumbra (CTP-). Als primärer Endpunkt dient die tatsächliche Verbesserung des NIHSS-Wertes, der zum Aufnahmezeitpunkt und 24 Stunden nach der Aufnahme bestimmt worden war. Bei der Frage, welche Patientengruppe stärker von einer Lysetherapie mit Alteplase profitiert, wird erstens davon ausgegangen, dass dies für Patienten mit offensichtlichem Mismatch in der radiologischen

Bildgebung der Fall sein würde, da sie eine potenziell rettbare Penumbra besitzen.

Zweitens (II.) nehmen wir an, dass die CT-Perfusionsbildgebung Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls geben kann.

Als weitere Hypothese (III.) gehen wir davon aus, dass es bei CTP+ Patienten, öfter zu Symptomfluktuationen und sekundären Verschlechterungen kommen wird, als bei CTP- Patienten. In diesem Fall sind die CTP+ Patienten bei Symptombeginn des Schlaganfalls häufiger stärker und deutlich behindernd betroffen, bei ihrem Eintreffen in der Klinik sind diese Symptome aber bereits rückläufig. Wenn sich die Patienten wieder verschlechtern, kann es sein, dass sie sich nicht mehr im 4,5-Stunden-Zeitfenster befinden, sodass die Lysetherapie nicht durchgeführt werden kann. Die Hypothese stützt sich auf die Ergebnisse von Darwish et al. (2020), die zeigten, dass es bei Patienten mit Mismatch oft zu einer Progression des Schlaganfalls mit Infarktexpansion kommt. Die Ergebnisse von Nakajima et al. (2010) haben verdeutlicht, dass es bei etwa 30 % der Patienten mit einer TIA zu einer Symptomprogression oder -fluktuation kommt. Auch die END tritt nicht selten bei Minor-Stroke-Patienten auf und ist mit einem schlechten Therapieergebnis assoziiert (Coutts et al., 2012).

Für das Sicherheitsergebnis wird, wie auch bei Albers, Marks et al. (2018), das Gesamtüberleben der behandelten Patienten nach 90 Tagen betrachtet. Zudem werden auch Informationen über aufgetretene Komplikationen erhoben, wie beispielsweise Blutungen und hämorrhagische Transformationen, die nach einer intravenösen Lysetherapie gehäuft auftreten (Emberson, Lees et al., 2014)

2 Material und Methoden

Die Studie „Die Bedeutung der CT-Perfusionsbildgebung für die Identifikation geeigneter Kandidaten für eine Lysetherapie bei Schlaganfall mit geringem klinischem Defizit (NIHSS ≤ 5 Punkte) – eine retrospektive Studie“ (Ethiknummer: 189/2019BO2) wurde als retrospektive Datenanalyse in der Abteilung für Neurologie mit dem Schwerpunkt vaskuläre Erkrankungen entworfen und durchgeführt. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten aus dem lokalen prospektiven Schlaganfallregister des Universitätsklinikums Tübingen mit akutem ischämischem Schlaganfall, die zum Zeitpunkt der Aufnahme einen NIHSS von 5 oder weniger Punkten aufwiesen und im Zeitraum zwischen 10/2006 und 03/2019 in der Universitätsklinik Tübingen mit einer intravenösen Lysetherapie behandelt wurden.

2.1 Gruppeneinteilung

Patienten mit einem sichtbaren Perfusionsdefizit in der CT-Bildgebung, sogenannte CTP+ Patienten, die eine systemische Lysetherapie erhalten hatten, stellten die Studiengruppe dar. Diejenigen Patienten ohne sichtbares Perfusionsdefizit, im Folgenden als CTP- Patienten bezeichnet, die ebenfalls eine systemische Lysetherapie bekommen hatten, wurden der Kontrollgruppe zugeteilt.

Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, die entweder einen NIHSS von mehr als 5 Punkten bei der Aufnahme aufwiesen oder keine systemische Lysetherapie erhalten hatten. Patienten mit einem Wake-up Stroke und Patienten, die einen Zentralarterienverschluss aufwiesen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Bei einem Wake-up Stroke handelt es sich um einen Schlaganfall, bei dem der Betroffene mit den Symptomen erwacht.

Informationen zum Ausschluss der Patienten sind unter 2.5 aufgeführt.

2.2 Patientenidentifikation

Die Patientenidentifikation erfolgte anhand des lokalen, prospektiven Schlaganfallregisters des Universitätsklinikums Tübingen. Hierbei wurden folgende Patienten eingeschlossen: Alter ≥ 18 Jahre, Aufnahmediagnose

ischämischer Schlaganfall, NIHSS-Wert ≤ 5 Punkte bei der initialen Untersuchung bei Aufnahme im Schockraum, intravenöse Lysetherapie mit Alteplase. Patienten mit ausschließlich lokaler Lysetherapie wurden nicht berücksichtigt.

Auch wenn das Zeitfenster für eine intravenöse Lysetherapie in den Leitlinien nur 4,5 Stunden nach dem Schlaganfall umfasst, wurden in diese Studie auch Patienten mitaufgenommen, die sich erst nach dieser Zeit vorstellten und dann behandelt wurden. Dies geht auf Ma et al. (2019) zurück, die gezeigt haben, dass Patienten, nach vorheriger Auswahl durch Perfusionsbildgebung, auch über dieses Zeitfenster hinaus, genauer bis zu neun Stunden nach Symptombeginn, von der Lysetherapie profitieren.

2.3 Erhebung klinischer Daten mittels ärztlicher Dokumentation

Die klinischen Parameter der Patienten wurden aus der elektronischen Patientenakte ICCA, SAP und Centricity erhoben.

2.3.1 Allgemeine Patientendaten

Von allen Patienten wurden die Parameter Name, Vorname und Geburtsdatum, Gruppennummer (siehe 2.2), Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses und das Aufnahmedatum erhoben. Für die anonymisierte statistische Auswertung erhielt jeder dieser Patienten eine Nummer.

2.3.2 Bestimmung des NIHSS, mRS und eventuelle Symptomfluktuationen

Der NIHSS-Wert bei Aufnahme der Patienten im Schockraum war von den zuständigen Neurologen bestimmt worden und wurde für diese Studie der klinischen Patientenakte entnommen. Für die korrekte Bestimmung des NIHSS Wertes war ein standardisiertes Erhebungssystem genutzt worden, das mit den internationalen Kriterien zur Beurteilung des NIHSS-Wertes übereinstimmt (siehe Anhang Tabelle 1).

Zudem wurde der NIHSS Wert nach zwei und nach 24 Stunden sowie bei Entlassung der ärztlichen Dokumentation der Schlaganfallstation aus dem Klinikarchiv entnommen.

Der mRS-Wert bei Aufnahme und Entlassung wurde ebenfalls aus der dokumentierten Anamnese und dem jeweiligen Untersuchungsbefund bestimmt und mit dem im IQ80_1 (Dokumentation des ischämischen Schlaganfalls) dokumentierten Wert verglichen.

2.3.3 Objektiv behinderndes vs. nicht objektiv behinderndes Defizit

Wichtig war die Einteilung der Defizite der Patienten in objektiv, also aus ärztlicher Sicht behindernd, oder nicht objektiv behindernd. Dabei wurden folgende Einteilungskriterien für ein nicht objektiv behinderndes Defizit festgelegt: Faziale Mundastschwäche bzw. Asymmetrie, latente oder leichtgradige Parese (NIHSS 0 oder 1 bei Motorik), leichtgradige aber noch verständliche Dysarthrie, einzelne Wortfindungsstörungen, Quadrantenanopsie, leichte Hypästhesie, vertikale Blickparese und ein Verschwommensehen nach links oder rechts.

Demgegenüber wurde bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden neu aufgetretenen Symptome ein objektiv behinderndes Defizit des Patienten festgelegt: mittelgradige bzw. unverständliche Dysarthrie, Fazialisparese, Hemianopsie, mittelgradige oder schwere Parese (NIHSS 2–4 bei Motorik), Aphasien mit mehr als Wortfindungsstörungen (WFST), (leichte) Dysphagie, distale Paresen, Erbrechen mit Schwindel und torsionellem Nystagmus, Visusminderung oder Amaurose eines Auges, Gangunsicherheit mit internukleärer Ophtalmoplegie (INO), feinmotorische Störungen bzw. Ataxie, (Dreh-)Schwindel mit Fallneigung, Doppelbilder, Neglect, Sprachverständnisstörungen, Aphasien mit reduzierter Sprachproduktion und Benennstörungen sowie phonematischen Paraphrasien, schwere Hemihypästhesien (NIHSS 2 bei Sensibilität) und schwere Desorientiertheit, falls keine Demenz oder ähnliche kognitive Probleme in der Vorgeschichte bekannt waren.

2.3.4 Symptome bei Eintreffen in der Klinik

Die Daten zu den Symptomen wurden aus den Aufnahmebefunden in der ärztlichen Dokumentation entnommen. Hierbei sind Daten zu den Symptomen Parese, Sensibilitätsstörungen, Aphasie, Neglect, Dysarthrie und Schwindel aufgenommen worden.

2.3.5 Daten zur Lyse

In Bezug auf die Lyse mit Alteplase wurden folgende Parameter erhoben: Lyse (ja/nein), Uhrzeit des Symptombeginns, Ankunftszeit im Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen, Startzeit der Lyse, Zeitfenster zwischen Schlaganfallbeginn und Lyse, Tür-Lyse Zeit, Lysedosis systemisch (hier Unterscheidung 0,9mg/kg KG, 0,6mg/kg KG und abgebrochene/vorzeitig beendete Lyse, lokale Lyse (intraarteriell), mechanische Rekanalisation und der Erfolg der mechanischen Rekanalisation.

Falls es sich um einen Schlaganfall handelte, bei dem der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht bekannt war, so wurde dieser als Wake-up Stroke beschrieben. Als Symptombeginn wurde die Uhrzeit eingetragen, zu der der Patient zuletzt asymptomatisch gesehen worden war.

2.3.6 Vorerkrankungen

Die untersuchten Vorerkrankungen gelten alle als Risikofaktoren für das Ereignis eines Schlaganfalls. Dazu gehörten die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus (Typ 2), Vorhofflimmern und Nikotinabusus. Es wurde festgelegt, dass ein aktueller Nikotinabusus sowie ein Ex-Nikotinabusus innerhalb der letzten fünf Jahre als Vorerkrankung gewertet wird. Zusätzlich wurden noch die Vorerkrankungen früherer Schlaganfall, maligne Erkrankungen, auch maligne Erkrankungen in Remission und genetisch bedingte Gerinnungsstörungen ausgewertet.

2.3.7 Risikofaktoren/Kontraindikationen bei Lyse

Für eine Lyse jeglicher Art bestehen Risikofaktoren, die für jeden Patienten eruiert werden müssen. Die erfassten Risikofaktoren in dieser Studie orientieren sich an den Faktoren, die im Universitätsklinikum Tübingen standardmäßig mithilfe der SOP-Aufklärung für eine Lysetherapie vom Patienten oder seinen Angehörigen/gesetzlichem Vertreter erfragt werden. (siehe Anhang SOP-Aufklärung und Einwilligung zur Lysetherapie bei akutem Hirninfarkt).

Folgende Risikofaktoren für eine Lysetherapie wurden in der Exceltabelle erfasst: Alter > 80 Jahre, Blutdruck > 185/110 mmHg, Hyperglykämie > 400mg/dl, Hypoglykämie < 50mg/dl, Thrombozyten < 100.000/µl, sonstige

Blutungsneigung, Zustand nach cerebraler Blutung, Zustand nach sonstiger Blutung, Zustand nach cerebraler/spinaler OP, bekannte Aneurysmata, arteriovenöse Malformation (AVM) intrakraniell, Endokarditis, Pankreatitis, Varizen, aktuell bestehende maligne Tumore, schwere Lebererkrankung, Zustand nach Biopsie, Zentraler Venenkatheter (ZVK), Punktion < 10 Tage, Zustand nach Entbindung < 10 Tage, Zustand nach größerer OP/größerem Trauma < 3 Monate, Zustand nach Stroke/TIA < 3 Monate, Zustand nach gastrointestinalen Ulzera < 3 Monate.

2.3.8 Aufgetretene Komplikationen

Unter dem Punkt Lysekomplikationen wurden Komplikationen, die nach einer Lysetherapie auftreten können, erfasst. Dazu gehören, wie bei Emberson et al. (2014) beschrieben, zum einen cerebrale Blutungen, bei denen, falls vorhanden, zusätzlich auch die Größe der Blutung bestimmt wurde. Außerdem können hämorrhagische Transformationen, sonstige Blutungen und jegliche Art von Thrombembolien auftreten. Unter dem Punkt sonstige Komplikationen wurden alle Komplikationen erfasst, die nicht in den vorigen Kategorien vermerkt werden konnten.

Auch nach einer mechanischen Rekanalisation besteht das Risiko einer Blutung, die dann nicht eindeutig der Lyse oder der Rekanalisation zugeordnet werden kann. Daher wurde als weiterer Punkt Blutung nach Rekanalisation erfasst, falls die Patienten nach einer Doppeltherapie (Lyse und Rekanalisation) eine cerebrale Blutung bekamen.

2.3.9 Aufnahme- und Entlassmedikation

Die Aufnahme- und Entlassmedikation, die in Bezug auf den aktuellen Schlaganfall relevant war, wurde anhand der Entlassbriefe, aufgelistet. Hier wurden die Daten für Plättchenhemmung einfach, Plättchenhemmung dual, OAK/Clexane, NOAK sowie Statine zum Zeitpunkt der Aufnahme und zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben. Die Auswahl der Medikation wurde in Anlehnung an die S3-Leitlinie „Schlaganfall“ von Mader and Schwenke (2020) getroffen. Hier wird die Standardmedikation nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke erläutert.

2.3.10 Ätiologie

Für die Einteilung der Ätiologie der Schlaganfälle wurde die TOAST-Klassifizierung genutzt. Hierbei wurde wieder auf die Dokumentation der behandelnden Ärzte im jeweiligen Entlassbrief beziehungsweise auf die im Brief genannten Diagnosen zurückgegriffen. War die Ätiologie in den Briefen nicht erwähnt, wurde als Ursache die TOAST-Klassifizierung 5, ESUS, gewählt. Folgende Punkte wurden im Exceldokument erhoben: TOAST (1–5), Ätiologie makroangiopathisch, Ätiologie kardioembolisch, Ätiologie mikroangiopathisch, Ätiologie paradox embolisch/PFO Ätiologie paraneoplastische Gerinnungsneigung, Ätiologie septische Embolien Ätiologie ESUS (embolic stroke of undetermined source).

2.3.11 Bilddaten

Die Dokumentation der Bilddaten (CT-Bilder) wird unter dem nächsten Punkt erläutert. Die Bilddaten wurden von zwei unabhängigen Befundern bewertet (ML und AM). Bei Unstimmigkeiten erfolgte eine zusätzliche neuroradiologische Beurteilung.

2.4 Bilddatenauswertung aus Centricity

Radiologische Bilddaten, die CT- und die MRT-Bilder, wurden aus dem Klinikdokumentationssystem Centricity entnommen.

2.4.1 CT-Nativbilder

Bei den CT-Nativbildern war für die aktuelle Studie vor allem eine Demarkation in der ersten Bildgebung bei der Aufnahme und in der Bildgebung nach der Lyse relevant. Im Nativ-CT wurden folgende Parameter erhoben: alte Ischämie, Subduralhämatom (SDH), intrazerebrale Blutung (ICB), Subarachnoidalblutung (SAB) und der ASPECTs, beschrieben von Barber et al. (2000). Der ASPECTs-Score beschreibt die Größe der Demarkation nach einem Mediainfarkt, auch alte Infarktareale werden beim ASPECTS berücksichtigt. Bei einem Patienten kam es zu einer Demarkation in Folge eines Posteriorinfarktes, hierbei wurde der pcASPECTS, beschrieben in der Studie von Puetz et al. (2008), in der Spalte Anmerkungen hinzugefügt.

Im Kontroll-CT wurde evaluiert, ob es zu einer (weiteren) Demarkation gekommen war und welche Lokalisation diese hatte.

2.4.1.1 Blutungen

In der Spalte „asymptomatische Blutungen“ wurden alle cerebralen Blutungen und hämorrhagischen Transformationen ohne klinische Symptomatik, im Sinne einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, aufgeführt. Im Gegenzug dazu wurden alle cerebralen Blutungen (und hämorrhagischen Transformationen) mit klinischem Korrelat in die Spalte „symptomatische Blutung“ eingetragen.

Die Blutungsgröße wurde analog zur MISTIE III Studie, durchgeführt von Hanley et al. (2019), mit folgender Formel berechnet: a*b*c/2.
Es wurde das Schnittbild verwendet, auf dem die maximale Ausdehnung der Blutung zu sehen war. Die Variablen wurden in dieser Berechnung wie folgt definiert: a = Länge, b = Breite, c = Anzahl der Schichten * 4mm (Schichtdicke).

2.4.2 CT-Angiographie

Die bei Aufnahme in die Klinik durchgeführte CT-Angiographie der CTP+ und CTP- Gruppe wurde ebenfalls hinsichtlich der Aspekte symptomatische Gefäßstenose sowie Gefäßverschluss beurteilt.

2.4.3 CT-Perfusionsbildgebung

Die CT-Perfusionsbildgebung war laut Definition nur für die CTP+ Patienten positiv und konnte nur für diese Patienten beurteilt werden. Zuerst wurde erhoben, ob im CT-Bild eine Penumbra vorhanden und wo diese lokalisiert war. Falls eine Penumbra vorlag, wurde diese mithilfe folgender Formel berechnet:

a * b * c / 1000 * 4mm (entspricht Schichtdicke).

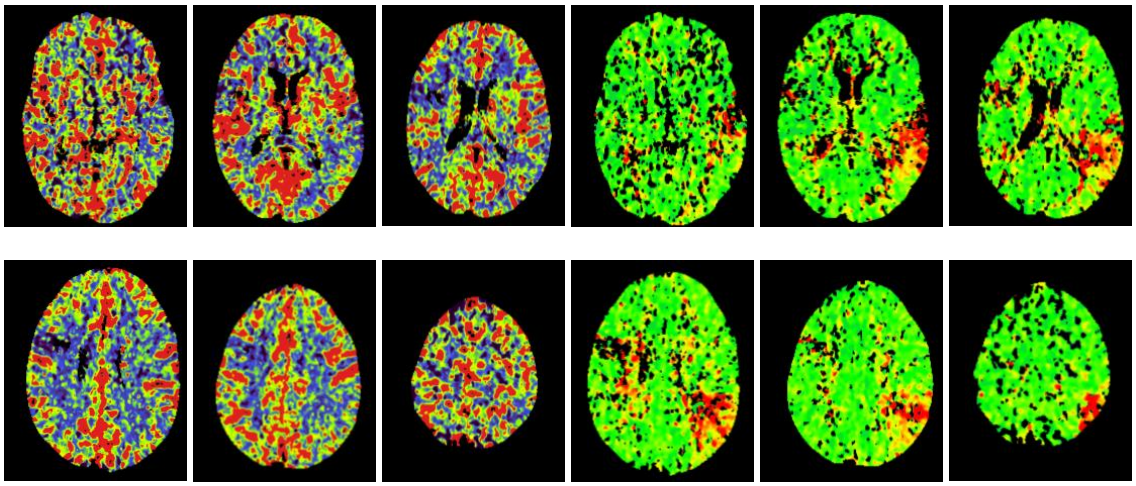
Das hiermit berechnete Volumen wurde für eine Darstellung in ml durch die Zahl 1000 geteilt. Für die Berechnung der Penumbra wurde das Schnittbild verwendet, in dem das größte Ausmaß des Perfusionsdefizits zu sehen war. Die Variablen sind wie folgt definiert: a = Länge, b = Breite, c = Anzahl der Schichten, in denen das Perfusionsdefizit sichtbar war. Das Volumen des Infarktkerns wurde auf dieselbe Weise berechnet.

Um zu bewerten, ob die Parameter TTP (Time to peak), CBF (cerebral blood flow), CBV (cerebral blood volume) und TTD (Time to drain) bei den jeweiligen Patienten als positiv oder negativ einzuschätzen waren, wurden auch diese Bilder, die automatisch farbig generiert worden waren, bewertet. Dies wurde unabhängig durch ML und AM durchgeführt. Zusätzlich diente auch der jeweilige Bericht, abgezeichnet von Frau Prof. Ernemann, bei Uneinigkeiten zur Unterstützung der Entscheidungsfindung.

Die Verzögerung der TTP wird durch verschiedene Farben angezeigt, daher wurden hier Einteilungskriterien ermittelt. Diese übertrugen die Verzögerung der TTP von Farben in Sekunden. Hellgrün entsprach vier Sekunden, Gelb fünf Sekunden, Orange sechs Sekunden und Rot acht Sekunden. Wie auch in der DEFUSE-3-Studie von Albers et al. (2018) wurde eine signifikante Perfusionsverzögerung auf ≥ sechs Sekunden festgelegt.

Farbe	***Verzögerung in Sekunden***
hellgrün	4
gelb	5
orange	6
rot	8

Tabelle 1 Perfusionsverzögerung in Sekunden, farbkodierte Einteilung der CTP.



Zerebraler Blutfluss (CBF), Volumen Infarktkern: 12,2 ml

Perfusionsdefizit (TTP), Volumen Penumbra: 139,8 ml

Abbildung 1 Vergleich Infarktkern (zerebraler Blutfluss, CBF) und Penumbra (TTP), Perfusionsbilder aus der multimodalen CT-Bildgebung des Patienten 301, durchgeführt am 15.03.2018.

Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, hat der sogenannte Infarktkern (CBF) in der Perfusionsbildgebung ein deutlich kleineres Volumen als der Bereich des Perfusionsdefizit (TTP > 6s). Aus diesen beiden Parametern wurde daher das Mismatch berechnet.

Die CTP-Bildgebung des Patienten 338 ist beispielhaft in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt. Nach Berechnung des Perfusionsdefizits des Patienten in der TTP wurde nach Veränderungen des CBF gesucht. Während in der TTP eine im Seitenvergleich verzögerte Perfusion im temporalen Anteil des rechtsseitigen Mediastromgebiets sichtbar war, ist der CBF unauffällig, es liegt noch kein Infarktkern vor. Dies führt zu einem Mismatch von insgesamt 244,5 ml, da alle betroffenen Schichten mit in die Berechnung einfließen.

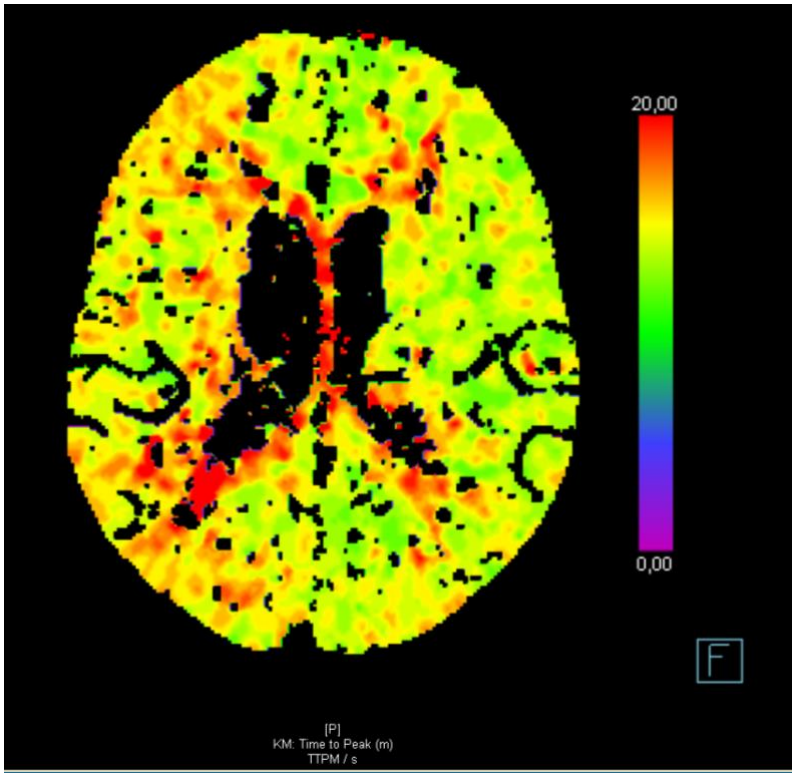


Abbildung 2 CT-Perfusionsbildgebung eines CTP+ Patienten (Patient 338). Darstellung der Time to peak. Im Seitenvergleich verzögerte Perfusion im temporalen Anteil des rechtsseitigen Mediastromgebiets.

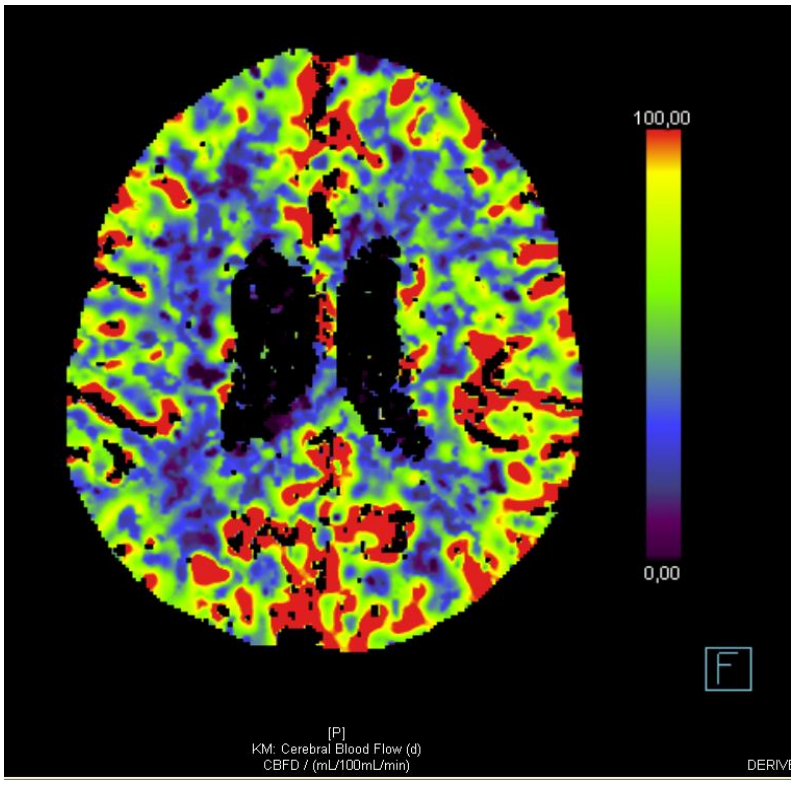


Abbildung 3 CT- Perfusionsbildgebung eines CTP+ Patienten (Patient 338). Darstellung des Cerebral Blood Flow. Blutfluss im Seitenvergleich normwertig.

2.4.3.1 Berechnung des Mismatch

Die Berechnungen und Aussagen zum Mismatch gehen auf die Studie von Campbell et al. (2019) zurück.

Als Mismatch gilt der Bereich im Gehirn, der sich aus dem Gesamtperfusionsdefizit (Verzögerung > 6s) abzüglich des Volumens des Infarktkerns berechnen lässt. Der Infarktkern wurde mithilfe des Parameters CBF berechnet. Das Ausmaß des stark reduzierten cerebralen Blutflusses (< 30% als normal) wurde hierbei in der Schicht der größten Ausdehnung vermessen. Wenn der CBF nicht berechnet oder gespeichert worden war, wurde analog der Parameter CBV für die Berechnung des Infarktkerns genutzt. Das Mismatch sowie der Infarktkern wurden wie in der DEFUSE-Studie von Albers et al. (2018) definiert. Die Einteilungskriterien für das Mismatch sind kongruent mit den Kriterien, die bereits von Campbell et al. (2019) verwendet worden waren. Das Perfusionsdefizit entspricht einem Mismatch, wenn das betroffene Gebiet > 10ml ist. Der Infarktkern muss < 70ml sein und die Ratio: Perfusionsdefizit max./Volumen Infarktkern muss > 1,2 sein.

Mismatch Kriterien:
Ratio > 1,2
Volumen Perfusionsdefizit > 10ml
Volumen Infarktkern < 70ml

Tabelle 2 Mismatch Kriterien für die CTP.

Die Einteilungskriterien der DEFUSE-Studie von Albers et al. (2018) konnten nicht für diese Studie übernommen werden, da hier mehr als 15 ml Mismatchvolumen für eine Einteilung in die CTP+ Gruppe gefordert waren. Da aufgrund von Speicherkapazitäten oft nur wenige Bilder für einen Patienten abgespeichert worden waren, war es notwendig, einen kleineren Betrag für diese Studie auszuwählen.

Bei fünf Patienten wurde aus Gründen der Speicherkapazität – und da sie bereits vor mehr als fünf Jahren in der Universitätsklinik behandelt worden waren – nur je ein Bild für jeden Perfusionsparameter abgespeichert. Dementsprechend klein war dadurch auch das Volumen des Perfusionsdefizits und das Volumen des

Infarktkerns, das sich aber in der Realität über deutlich mehr als eine Schicht erstreckt hat. Um diesen Faktor nicht zu vernachlässigen und um diese Patienten ebenfalls in die Berechnungen zum Mismatch miteinbeziehen zu können, wurde in den Fällen, in denen nur ein Bild mit dem Perfusionsdefizit gespeichert worden war, das Volumen dieses Defizits mit drei multipliziert. Auch das Volumen des dort gefundenen Infarktkerns ist mit drei multipliziert worden.

2.5 Ausschluss bestimmter Patienten

Nach der initialen Identifikation der Patienten aus dem lokalen, prospektiven Schlaganfallregister wurden zunächst 527 Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach Abschluss der Datenerhebung entsprachen 360 Patienten den Einschlusskriterien NIHSS ≤ 5 Punkten und durchgeführte systemische Lysetherapie. Aus den folgenden Gründen wurde die jeweilige Anzahl der initialen 527 Patienten aus der Studie ausgeschlossen:

- Patienten, die bei Aufnahme einen NIHSS von mehr als 5 Punkten aufwiesen, wurden bei den Berechnungen nicht berücksichtigt (61 Patienten).
- Patienten, die die Lysetherapie in einem externen Klinikum erhalten hatten und dann nach dem „drip-and-ship“-Prinzip mit dem Auftrag zur mechanischen Rekanalisation in die Uniklinik Tübingen gebracht worden waren, oder Patienten, die erst sekundär lysiert worden waren, wurden ausgeschlossen. Hier war es nicht möglich alle wichtigen klinischen Daten, vor allem die Schlaganfallbeginn-Lyse-Zeit und die Tür-Lyse-Zeit, aus der Dokumentation zu erfassen. Bei zwei der extern lysierten Patienten war es umsetzbar, trotzdem alle relevanten klinischen Daten zu ermitteln, daher wurden diese beiden Patienten in die Studie eingeschlossen (14 Patienten).
- Patienten ohne intravenöse Lysetherapie sind ausgeschlossen worden (12 Patienten).
- Patienten(briefe), die fälschlicherweise im Schlaganfallregister registriert waren, wurden ausgeschlossen (20 Patienten).
- Patienten mit einer TIA sind ausgeschlossen worden (11 Patienten).

- Patienten, bei denen die intravenöse Lysetherapie vorzeitig abgebrochen worden war, bzw. Patienten, die nur die halbe Lysedosis erhalten haben sind ausgeschlossen worden (3 Patienten).
- Patienten, die sich mit Migräne mit Aura vorstellten und keinen Schlaganfall erlitten hatten sind ebenfalls ausgeschlossen worden (7 Patienten).
- Patienten, die einen Verschluss einer extrakraniellen Arterie (außer der A.carotis interna), eine Venenthrombose oder eine Blutung erlitten hatten wurden nicht berücksichtigt (10 Patienten).
- Bei Patienten, deren Befunde sowohl als vorläufiger als auch als endgültiger Brief von der Software ausgewählt worden waren, wurde nur der endgültige Brief für die Studie verwendet, die vorläufigen Briefe wurden verworfen (10 Patienten).
- Einige der von der Software ausgewählten Briefe der Patienten waren nur als leere Dokumente bzw. als Dokumente ohne Informationen abrufbar und wurden daher ebenfalls ausgeschlossen (10 Patienten).
- Ein Patient wurde ausgeschlossen, da im ausgewählten Dokument zwar ein ischämischer Schlaganfall erwähnt worden war, der Patient jedoch zu diesem Zeitpunkt nur zu einem Absetzen der zuvor angesetzten Studienmedikation in die Klinik kam (1 Patient).
- Ebenfalls ausgeschlossen worden sind ein Patient, der zwar eine intravenöse Lysetherapie bei Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall erhielt, bei dem aber im Nachhinein die Diagnose einer Todd´schen Parese im Zusammenhang mit einer Epilepsie gestellt worden war, sowie ein Patient mit einem Speech Arrest bei einem fokal klonischen Anfall (2 Patienten).
- In einem Fall wurde als Ätiologie des Schlaganfalls eine Somatisierungsstörung genannt. Da es sich hier nicht um einen tatsächlichen Schlaganfall handelte, wurde auch dieser Patient aus der Auswertung ausgeschlossen (1 Patient).

- Ein Patient wurde ausgeschlossen, da es sich beim aktuellen Ereignis im Brief um eine schlaganfallähnliche Symptomatik mit funktioneller Ursache (Hyponatriämie) handelte (1 Patient).
- Durch die Teilnahme an einer anderen Studie erhielten zwei Patienten entweder ein Studienmedikament oder eine verblindete Behandlung und mussten daher ebenfalls ausgeschlossen werden (2 Patienten).
- Bei einer Patientin wurde kein cCT, sondern ein cMRT angefertigt. (1 Patient).
- Bei einem Patienten konnte der NIHSS bei der Aufnahme in den Schockraum nicht aus den Briefen und der Dokumentation in ICCA eruiert werden. (1 Patient).

2.5.1 Flowchart

Patientenauswahl:

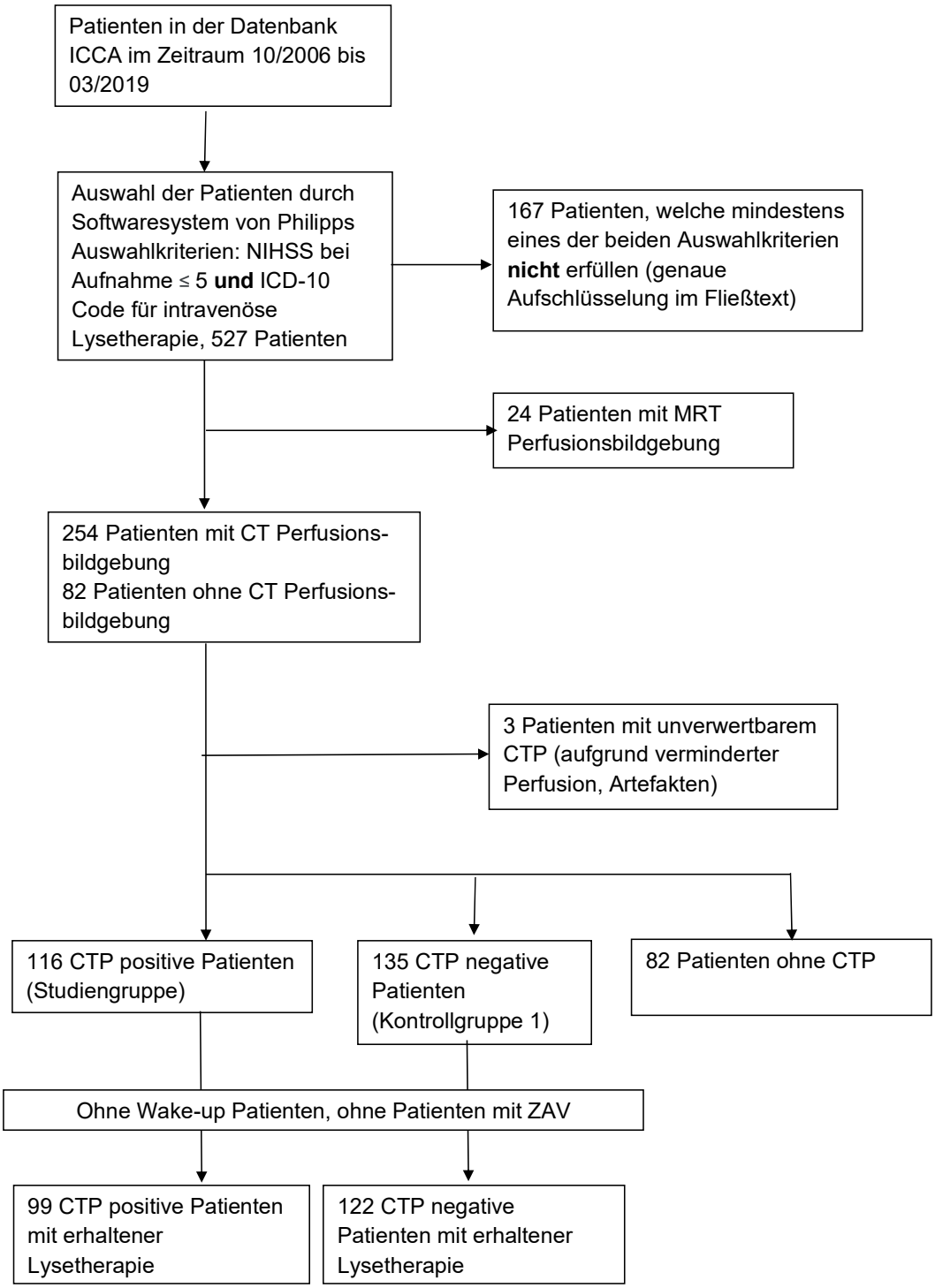


Abbildung 4 Einschlusskriterien und Gruppengrößen der AIS-Patienten mit erhaltender Lysetherapie.

2.6 Sicherheitsergebnis

Zur Beurteilung des primären Sicherheitsergebnisses wurde zunächst das Gesamtüberleben der Patienten nach 90 Tagen betrachtet. Aufgrund der retrospektiven Gestaltung der Studie war bei den meisten Patienten keine Nachbeobachtung nach 90 Tagen erfolgt. Daher wurde als Referenzwert der wahrscheinlichste mRS-Wert der Patienten aus dem folgenden Arztbrief bestimmt. Das heißt, hier wurde die ärztliche Dokumentation untersucht, die sich auf einen weiteren Aufenthalt in der Klinik oder auf den Kontrolltermin nach dem in der Studie beurteilten Schlaganfall bezog. Hier wurde die Dokumentation gewählt, die am nächsten am Zeitpunkt „90 Tage nach Ereignis“ lag. Falls der mRS-Wert nicht aus der ärztlichen Dokumentation ermittelt werden konnte, erfolgte ein standardisiertes Telefoninterview mit den Patienten oder auch mit den nahen Angehörigen der Patienten, in dem sie genau zu den damaligen und jetzigen Symptomen befragt wurden. Genau erfragt wurde außerdem ihr subjektives Gefühl der Einschränkung im Alltag.

Weiterhin wurden noch folgende Punkte untersucht, um die Sicherheit der Patienten nach der intravenösen Lysetherapie zu definieren:

Ein Anstieg von mehr als 4 Punkten auf der NIHSS-Skala, innerhalb von 36 Stunden nach der Intervention, wurde, wie auch bei Albers et al. (2018), als Gefährdung der Patientensicherheit definiert. Ebenfalls als gefährdend eingestuft wurde eine signifikante Hirnblutung nach der Intervention, die höchstwahrscheinlich auf die stattgefundene Lysetherapie zurückzuführen war. Als signifikant galt die Blutung, falls sie eine klinische Symptomatik hervorrief. Der Zeitraum, in dem die Blutung auftreten musste, um sie auf die Lyse zurückführen zu können, wurde wie von Albers et al. (2018) beschrieben auf 36 Stunden festgelegt.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mithilfe des Software Statistikprogramms BM SPSS® Statistics für das Macbook (IBM Corp., Armonk, NY, United States) von SPSS durchgeführt. Es wurden dabei die von der Universität bereitgestellten SPSS-Versionen 26–29 verwendet.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsbereich (IQR) oder als Mittelwert angegeben. Kategoriale Daten wurden mit Proportionen angeführt. Nach der Prüfung auf Normalverteilung mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests und des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die statistischen Analysen für die einzelnen Parameter durchgeführt. Je nach Eigenschaften der Daten wurden für die darauffolgenden Analysen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und der Pearson Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Für Analysen von metrischen und ordinalen Daten, wurde bei nicht vorhandener Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test eingesetzt und für den Vergleich von kategorialen Daten der Pearson Chi-Quadrat-Test.

Ein Ergebnis galt als statistisch signifikant bei einem zweiseitigen p-Wert von $< 0{,}05$.

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener unabhängiger Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis, den mRS nach 90 Tagen, wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Als abhängige Variable diente hierfür der mRS nach 90 Tagen, dichotomisiert in ein gutes Therapieergebnis, entsprechend einem mRS von null oder eins, versus ein schlechtes Therapieergebnis, entsprechend einem mRS von zwei bis sechs. Als unabhängige Variablen wurden die Veränderung des NIHSS zwischen Aufnahme und 24 Stunden später, das Vorliegen einer Symptomfluktuation, in diesem Fall ein höherer NIHSS bei Symptombeginn als bei Eintreffen in der Notaufnahme, und das Zeitfenster vom ersten Auftreten von Schlaganfallsymptomen bis hin zum Beginn der Lysetherapie verwendet. Die Ergebnisse wurden mittel Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt, die Modellgüte wurde anhand von Nagelkerkes R^2 und dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft.

Hier angeführte Tabellen und Grafiken wurden mit Microsoft Excel und Microsoft Word erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Primäre Analyse (Deskriptive Ergebnisse)

Aus der Datenbank ICCA wurden mithilfe des ICD-10 Code für eine systemische Lyse und mit der Voraussetzung NIHSS bei Aufnahme ≤ 5 diejenigen Patienten extrahiert, die diese Therapie im Zeitraum 10/2006 bis 03/2019 in der Universitätsklinik Tübingen erhalten hatten. Dies traf für 527 Patienten zu. Nach manueller Suche blieben in der Gruppe der NIHSS ≤ 5 Patienten noch 221 Patienten (42 %) übrig. Patienten, die mit den Symptomen eines Schlaganfalls erwacht waren (Wake-up Stroke), und Patienten, die einen Zentralarterienverschluss (Auge) diagnostiziert bekamen, wurden in der Auflistung in Tabelle 3 nicht berücksichtigt. Die Gründe für den jeweiligen Ausschluss von insgesamt 306 Patienten (58 %) aus der Studie sind unter 2.5 und 2.5.1 aufgeschlüsselt.

	Verteilung (n)	*Prozent*
NIHSS ≤ 5	221	42 %
Nicht geeignete Patienten	306	58 %
Gesamt	527	100 %

Tabelle 3 Häufigkeiten der Gruppen NIHSS ≤ 5 und nicht geeigneter Patienten.

Die Gruppe der Patienten mit einem NIHSS ≤ 5 wurde für die Analyse wiederum in zwei Untergruppen aufgeteilt. Die Häufigkeiten der Gruppen CTP positiv (CTP+) und CTP negativ (CTP-) sind in Tabelle 4 dargestellt. In der Auflistung der Häufigkeiten wurden in dieser Tabelle die Patienten mit einem Wake-up Stroke oder einem Zentralarterienverschluss nicht mit abgebildet.

Gruppen	*Verteilung (n)*	*Prozent*
CTP+	99	44,8 %
CTP-	122	55,2 %
Gesamt	221	100 %

Tabelle 4 Häufigkeiten CTP+ und CTP- Patienten, Patienten mit Wake-up Strokes und ZAVs nicht berücksichtigt.

In Tabelle 5 finden sich die Häufigkeiten der nicht dichotomen Daten. Die dichotomen Daten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Informationen über das Alter lagen für alle Patienten vor, die Spannbreite reichte von 21 bis 100 Jahren. Der Median lag in der CTP+ Gruppe bei 76 Jahren und in der CTP- Gruppe bei 75 Jahren (p = 0,827). Zudem befand sich der Median des NIHSS bei Aufnahme in beiden Gruppen bei drei Punkten (± 2) mit einer Variationsbreite von 0–5 Punkten (p = 0,18). Bei Entlassung lag der Median des NIHSS in beiden Gruppen bei null Punkten mit einer Variationsbreite von 0–10 Punkten (p = 0,481). Bezüglich der NIHSS-Werte zwei Stunden und 24 Stunden nach der Aufnahme zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Zwei Stunden nach der Aufnahme lag der Median in der CTP+ Gruppe bei zwei Punkten (±2) und in der CTP- Gruppe bei drei Punkten (±3) (p = 0,891), nach 24 Stunden war er in beiden Gruppen bei einem Punkt (±2) (p = 0,223).

Der mRS war in beiden Gruppen bei der Aufnahme und 90 Tage nach der Entlassung bestimmt worden. Bei Aufnahme in den Schockraum lag der Median sowohl in der Gruppe der CTP+ Patienten als auch in der Gruppe der CTP- Patienten bei drei (±1, Variationsbreite 0–5), der p-Wert war mit 0,469 nicht signifikant. Nach 90 Tagen hatten beide Gruppen einen mRS-Median von null. Der 90-Tage-mRS war zuvor als Sicherheitsendpunkt festgelegt worden, bei einer Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,723). Die Variationsbreite in der CTP+ Gruppe lag bei 0–4 und in der CTP- Gruppe bei 0–6.

Der ASPECT wurde aus den Nativ-cCTs bestimmt, wenn eine Demarkation zu sehen oder nicht vollständig auszuschließen war. Dies wurde für die aufgetretenen Mediainfarkte durchgeführt. Analog dazu wurde für Posteriorinfarkte der pASPECT bestimmt. In der Gruppe der CTP+ Patienten lag der Median des ASPECT bei 10 mit einer Variationsbreite von 8–10. Auch in der Gruppe der CTP- Patienten konnte ein Median von 10 mit einer Variationsbreite von 8–10 bestimmt werden. Der p-Wert in dieser Analyse war mit 0,225 nicht signifikant.

	nCTP+	*CTP+*	*nCTP-*	*CTP-*	*P-Wert*
Alter in Jahren	99	72; 76 (±18)	122	72; 75 (±16)	0,827
NIHSS Aufnahme	99	3; 3 (±2)	122	3; 4 (±2)	0,180
NIHSS Entlassung	99	1; 0 (±1)	121	1; 0 (±1)	0,481
NIHSS 2h	94	3, 2 (±2)	116	3; 3 (±3)	0,891
NIHSS 24h	92	2; 1 (±2)	115	2; 1 (±2)	0,223
mRS Aufnahme	99	2; 3 (±1)	122	3; 3 (±1)	0,469
mRS 90 Tage	91	1; 0 (±1)	114	1; 0 (±1)	0,723
ASPECT	99	9,96; 10 (±0)	122	9,98; 10 (± 0)	0,225

Tabelle 5 Häufigkeit nicht dichotomer demografischer Daten und Risikofaktoren. Mittelwert; Median (IQR), CTP+ Patienten: n = 99, CTP- Patienten n = 122, Analysen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt, signifikante Ergebnisse (p≤0,05) fett gedruckt.

Die Analyse der dichotomen Daten erfolgte mithilfe des Chi Quadrat-Tests. 47,5 % der CTP+ Patienten waren weiblich, in der Gruppe der CTP- Patienten waren es 45,1 % (p = 0,723). Bei allen Patienten konnte der NIHSS bei erstem Auftreten der Symptomatik aus der Anamnese und Fremdanamnese bestimmt werden. Dieser wurde mit dem NIHSS, der bei Aufnahme im Schockraum der Universitätsklinik Tübingen erhoben worden war, verglichen. Ein NIHSS, der zu Beginn der Symptomatik größer war als bei der Aufnahme in den Schockraum, konnte bei 34,3 % der CTP+ Patienten und bei 14,8% der CTP- Patienten bestimmt werden. Diese Analyse war mit einem p-Wert von 0,001 hochsignifikant und unterstützt die Hypothese (III.). Bei CTP+ Patienten kommt es häufiger zu Symptomfluktuationen als bei CTP- Patienten.

Das Signifikanzniveau <0,001 zeigt zudem einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Gefäßverschluss und einer Perfusionsverzögerung in der CTP-Bildgebung. Insgesamt waren 42,4% der CTP+ Patienten und nur 6,6% der CTP- Patienten davon betroffen. Eine Gefäßstenose trat dagegen bei 26,3% der CTP+ Patienten und bei 23,1% der CTP- Patienten auf, der p-Wert 0,592 zeigte hier keinen signifikanten Zusammenhang. Eine Rekanalisation zusätzlich zu der Lysetherapie mit Alteplase erhielten 8,1% der CTP+ und 0,8% der CTP- Patienten, dieser Unterschied war in der Analyse mit einem p-Wert von 0,007 signifikant.

	nCTP+	*CTP+*	*nCTP-*	*CTP-*	*P-Wert*
Geschlecht weibl.	99	47 (47,5)	122	55 (45,1)	0,723
NIHSS Symptombeginn > Aufnahme	99	34 (34,3)	122	18 (14,8)	**0,001**
Rekanalisation	99	8 (8,1)	122	1 (0,8)	**0,007**
Gefäßverschluss	99	42 (42,4)	121	8 (6,6)	**<0,001**
Gefäßstenose	99	26 (26,3)	121	28 (23,1)	0,592

Tabelle 6 Häufigkeit dichotomer Daten für CTP+ und CTP- Patienten Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.2 Veränderungen des NIHSS

3.2.1 Vollständigkeit der Variablen zu Veränderungen des NIHSS

Für die NIHSS-Werte bei Aufnahme sowie bei Entlassung lag insgesamt ein fehlender Wert vor. Die NIHSS-Werte nach zwei Stunden und nach 24 Stunden konnten für 11 Patienten bzw. für 14 Patienten nicht bestimmt werden. Die Werte sind in Tabelle 5 aufgelistet. Mithilfe dieser Werte wurden für alle Patienten die Veränderungen des NIHSS über die Zeit bestimmt. Hierfür sind die Variablen NIHSSAuf24h, NIHSSAufEntl und NIHSSAuf2h jeweils als Mittelwert beider Gruppen berechnet worden. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 7 einzusehen.

	nGesamt	*nCTP+*	*Mittelwert CTP+*	*n*CTP-	*Mittelwert CTP-*
NIHSSAuf24h	207	92	1,21	115	1,76
NIHSSAufEntl	220	99	2,21	121	2,54
NIHSSAuf2h	210	94	0,37	116	0,54

Tabelle 7 Veränderungen des NIHSS in den Zeiträumen zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später, zwischen der Aufnahme und Entlassung und zwischen der Aufnahme und zwei Stunden später für CTP+ und CTP- Patienten aufgelistet.

3.2.2 Bestimmung des primären Endpunktes – Analyse der Veränderungen des NIHSS mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests

Die anschließende Analyse der drei Variablen aus Tabelle 7 erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Das Analysieren der Variable NIHSSAuf24h zeigt, dass sich der NIHSS-Wert in der Zeit zwischen der Aufnahme in den Schockraum und einer erneuten klinischen Untersuchung 24 Stunden später in der Gruppe der CTP- Patienten signifikant mehr verbessert hatte (p = 0,019). Dies ist der primäre Endpunkt dieser Arbeit. Den Daten kann zudem entnommen werden, dass sich der Mittelwert in der Gruppe der CTP- Patienten deutlicher verändert hat (1,76 Punkte) (Median 2, IQR 2) als der Mittelwert in der Gruppe der CTP+ Patienten (1,21 Punkte) (Median 1, IQR 2,75). Die klinische Verbesserung der ursprünglichen Symptomatik der CTP- Patienten war signifikant größer.

Diese Ergebnisse widerlegen die Haupthypothese (I.), nämlich „CTP positive Patienten haben einen größeren Benefit durch eine frühzeitige Lysetherapie als CTP negative Patienten“, dieser Dissertation.

Der NIHSS zwischen der Aufnahme in den Schockraum und der Entlassung der Patienten verbesserte sich in der Gruppe der CTP+ Patienten im Mittel um 2,21 Punkte und in der Gruppe der CTP- Patienten im Mittel um 2,54 Punkte. In der Analyse war dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,076 nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant war die Differenz in der Veränderung des NIHSS zwischen der Aufnahme in den Schockraum und der klinischen Untersuchung zwei Stunden später (p = 0,12). Die CTP+ Patienten verbesserten sich im Mittel um 0,37 Punkte und die CTP- Patienten um 0,54.

Die Daten hierzu finden sich in Tabelle 8 und Abbildung 5.

	Mittelwert CTP+	*Mittelwert CTP-*	*p-Wert*
NIHSSAuf24h (fehlende Werte: 14)	1,21	1,76	**0,019**
NIHSSAufEntl (fehlende Werte: 1)	2,21	2,54	0,076

NIHSSAuf2h	0,37	0,54	0,12
(fehlende Werte: 11)			

Tabelle 8 Analyse der NIHSS-Mittelwerte in den Zeiträumen zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später, zwischen der Aufnahme und Entlassung und zwischen der Aufnahme und zwei Stunden später, berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

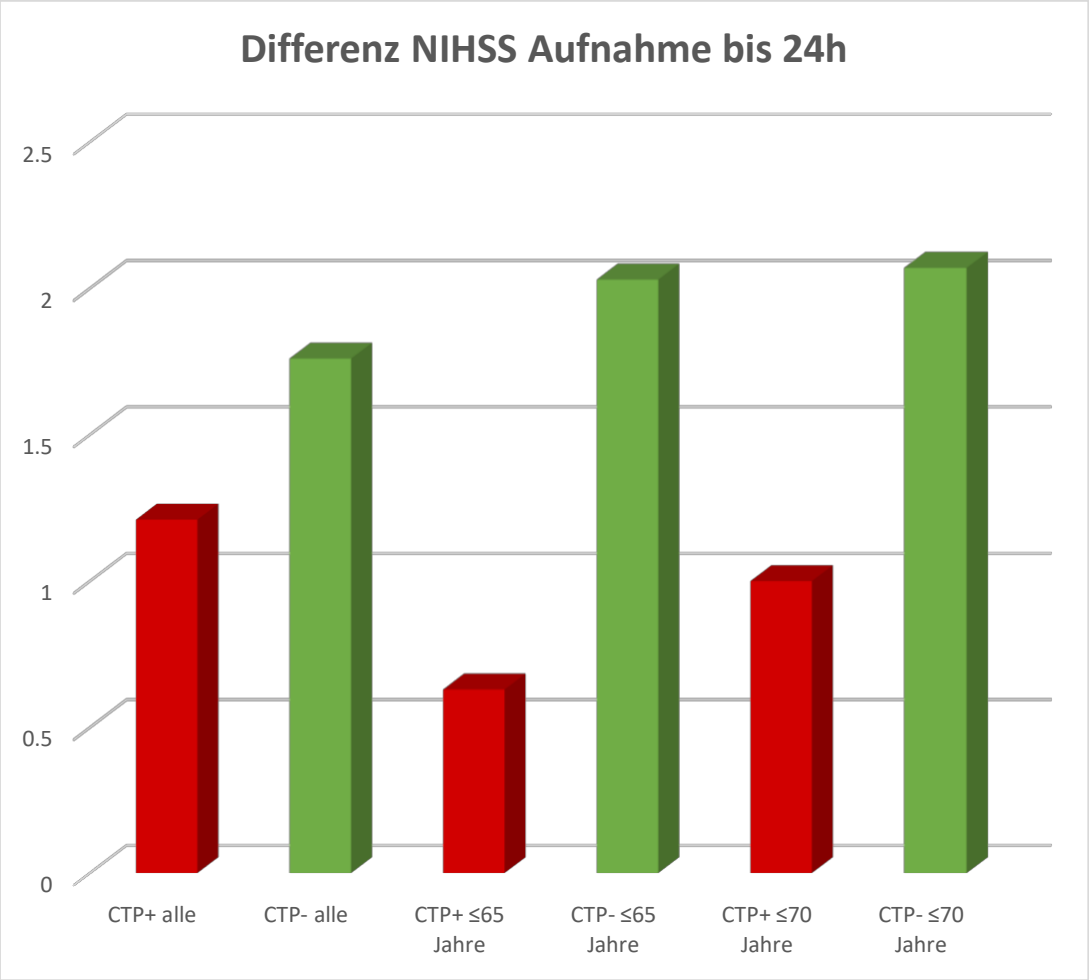


Abbildung 5 Darstellung der Differenz des NIHSS-Wertes zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme in den Schockraum und 24 Stunden später, CTP+ Patienten n = 92, CTP- Patienten n = 115.

Für die Analyse der NIHSS-Mittelwerte wurden zudem einzelne Subgruppen (≤ 65 Jahre, ≤ 70 Jahre) betrachtet. Auch hier blieb der p-Wert für die Variable NIHSSAuf24h stets signifikant. Der p-Wert für die Subgruppe ≤ 65 Jahre beträgt 0,005, für die Gruppe ≤ 70 Jahre liegt er bei 0,017. Die CTP- Patienten zeigten innerhalb dieses Zeitraums also eine deutlichere klinische Besserung. In Tabelle 9 sind die mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test erfolgten Analysen aufgeführt. Alter und Geschlecht sind auch in diesen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

	nCTP+	*Mittelwert CTP+*	*nCTP-*	*Mittelwert CTP-*	*p-Wert*
NIHSSAuf24h ≤65 Jahre	27	0,63	29	2,03	**0,005**
NIHSSAuf24h ≤70 Jahre	35	1,00	46	2.07	**0,017**

Tabelle 9 Analyse der NIHSS-Mittelwerte der Patientengruppen Alter ≤ 65 und ≤ 70 Jahre, berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.3 Veränderungen des mRS

3.3.1 Vollständigkeit der Variablen Veränderungen des mRS

Der mRS-Wert lag bei der Aufnahme bei 100 % der Patienten vor, für den mRS-Wert bei Entlassung lag ein fehlender Wert (0,5 %) vor. Für den mRS-Wert nach 90 Tagen gab es 16 fehlende Werte (7,2 %), dies ist in Tabelle 10 dargestellt. Die Nachverfolgung konnte bei diesen Patienten nicht durch weitere Arztbriefe und auch nicht durch ein von der Verfasserin durchgeführtes Telefoninterview vorgenommen werden („lost to follow up“).

	nGesamt	*nCTP+*	*Mittelwert CTP+*	*nCTP-*	*Mittelwert CTP-*
mRSAufEntl	220	98	1,30	122	1,22
mRSAuf90d	205	91	1,78	114	1,68

Tabelle 10 Veränderungen des mRS über die Zeit (zwischen Aufnahme und Entlassung sowie zwischen Aufnahme und 90 Tage später) für CTP+ und CTP- Patienten.

3.3.2 Analyse der Variablen Veränderung des mRS

Errechnet wurde die Veränderung des mRS über die Zeit mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Für die beiden Variablen mRSAufEntl (p = 0,75) und mRSAuf90d (p = 0,972) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden (CTP+ und CTP- Gruppe: Median 1, IQR 2). Die schnellere Besserung des NIHSS in der Gruppe der CTP- Patienten, zwischen der Aufnahme und 24 Stunden danach, konnte im weiteren Verlauf sowie im Therapieergebnis nicht weiter beobachtet werden. Es wurde keine weitere Analyse durchgeführt.

Werte zu dieser Analyse können Tabelle 11 entnommen werden.

	Mittelwert CTP+	*Mittelwert CTP-*	*p-Wert*
mRSAufEntl (fehlende Werte: 1)	1,30	1,22	0,75
mRSAuf90d (fehlende Werte: 16)	1,78	1,68	0,972

Tabelle 11 Analyse Veränderung des mRS über die Zeit (zwischen Aufnahme und Entlassung sowie zwischen Aufnahme und 90 Tage später), berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.3.3 Analyse der Variablen Demarkation im Kontroll-CT (CT2)

	CTP+	*CTP-*	*p-Wert*
Demarkation im CT2 (%) (fehlende Werte: 35)	39 (43,8)	22 (22,7)	**0,002**

Tabelle 12 Analyse der Variablen Demarkation im Kontroll-CT, Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 89, CTP- Patienten n = 97, berechnet mit dem Pearson Chi Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

Für 89 CTP+ Patienten (90 %) und für 97 CTP- Patienten (79,5 %) konnte ein Kontroll-CT (CT2) bezüglich einer, mit dem aktuellen Ereignis in zeitlichem Zusammenhang stehenden, neu aufgetretenen Demarkation ausgewertet werden. Es traten somit insgesamt 35 fehlende Werte auf. Die Analyse wurde mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei konnte, im direkten Vergleich mit der CT-Bildgebung bei der Aufnahme in den Schockraum, bei 39 Patienten (43,8 %) aus der CTP+ und bei 22 Patienten (22,7 %) aus der CTP- Gruppe eine neue Demarkation ausgemacht werden. Das häufigere Auftreten einer Demarkation bei CTP+ Patienten war signifikant (p = 0,002). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

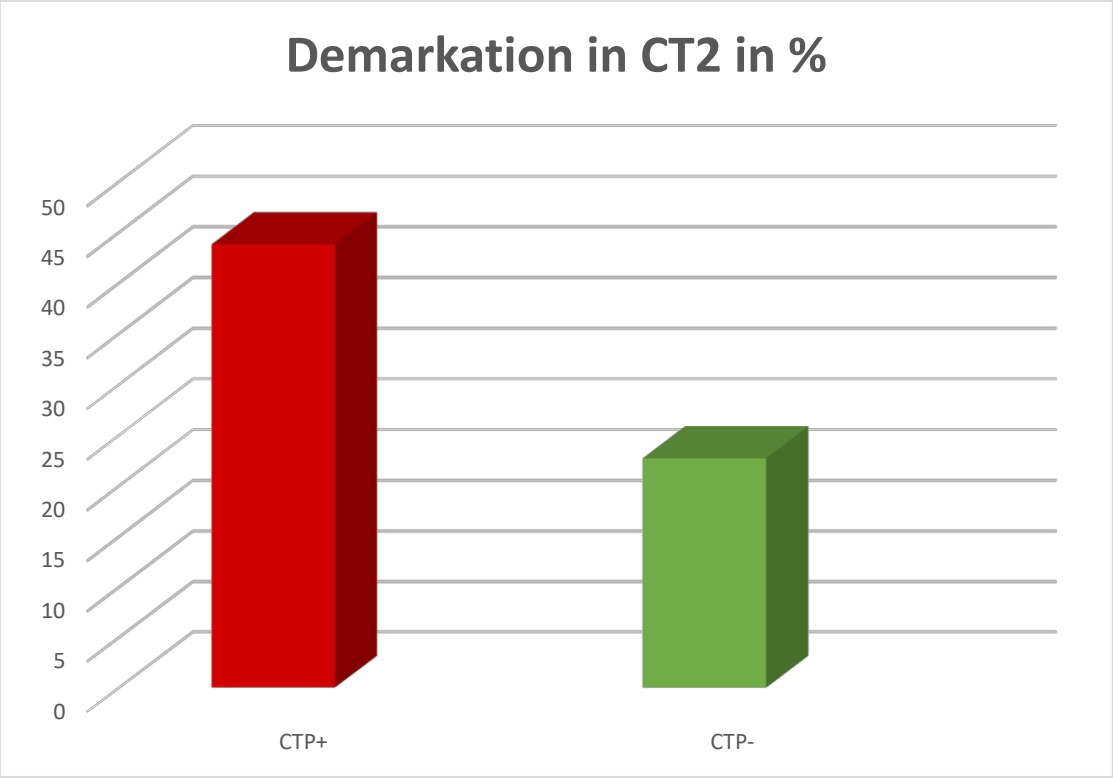


Abbildung 6 Neu aufgetretene Demarkation im Kontroll-CT (CT2), CTP+ Patienten n = 89, CTP- Patienten n = 97, Darstellung in Prozent.

3.4 Sekundäre Endpunkte

3.4.1 Vollständigkeit der Variablen TOAST Kategorie

Die Variable TOAST-Kategorie lag für 221 Patienten (100 %) vor. Bei unklarer ursprünglicher Ursache war das TOAST-Kriterium TOAST 5 (ESUS) ausgewählt worden. CTP+ Patienten waren mit 42,4 % am häufigsten von einem Schlaganfall der Kategorie TOAST 2 (kardioembolisch) betroffen. Dann folgten in absteigender Reihenfolge die Kategorien TOAST 5 (ESUS) mit 32,3 %, TOAST 1 (makroangiopathisch) mit 19,2 %, TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung) mit 4,0 % und TOAST 3 (mikroangiopathisch) mit 2,0 %. Die häufigste Ursache für einen Schlaganfall bei den CTP- Patienten war mit 32 % die Kategorie TOAST 5 (ESUS). Dann folgten mit 29,5 % die Kategorie TOAST 2 (kardioembolisch) und TOAST 1 (makroangiopathisch) und TOAST 3 (mikroangiopathisch) mit jeweils 17,2 %. Am seltensten waren die CTP- Patienten mit 4,1 % von einem Schlaganfall der Kategorie TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische

Gerinnungsneigung) betroffen. Die Verteilung der TOAST-Kriterien ist in Tabelle 13 dargestellt.

Ätiologie	*CTP+*	*CTP-*
TOAST 1	19 (19,2)	21 (17,2)
TOAST 2	42 (42,4)	36 (29,5)
TOAST 3	2 (2,0)	21 (17,2)
TOAST 4	4 (4,0)	5 (4,1)
TOAST 5	32 (32,3)	39 (32,0)

Tabelle 13 Häufigkeiten der Verteilung der TOAST-Kriterien zur Ätiologie des Schlaganfalls, Anzahl (%), 99 CTP+ Patienten, 122 CTP- Patienten. TOAST 1 (makroangiopathisch), TOAST 2 (kardioembolisch), TOAST 3 (mikroangiopathisch), TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung), TOAST 5 (ESUS).

3.4.2 Analyse der Variablen TOAST-Kategorie

Die Variable TOAST-Kategorie wurde für beide Gruppen zunächst nach Geschlechtern getrennt und dann für die gesamten beiden Kohorten mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test analysiert. Tabelle 14 zeigt den Vergleich der Ätiologie in beiden Gruppen.

Ätiologie	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
TOAST 1	19 (19,2)	21 (17,2)	0,801
TOAST 2	42 (42,4)	36 (29,5)	**0,046**
TOAST 3	2 (2,0)	21 (17,2)	**<0,001**
TOAST 4	4 (4,0)	5 (4,1)	0,983
TOAST 5	32 (32,3)	39 (32,0)	0,492

Tabelle 14 Analyse der Häufigkeiten in der Ätiologie des Schlaganfalls für 99 CTP+ Patienten und 122 CTP- Patienten, Anzahl (%), Analyse durchgeführt mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt, TOAST 1 (makroangiopathisch), TOAST 2 (kardioembolisch), TOAST 3 (mikroangiopathisch), TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung), TOAST 5 (ESUS).

Für die TOAST-Kategorien TOAST 1 (makroangiopathisch), TOAST 4 (paradox embolisch, PFO, paraneoplastische Gerinnungsneigung) und TOAST 5 (ESUS) konnte in der Analyse mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den CTP+ und den CTP- Patienten festgestellt werden.

CTP- Patienten waren häufiger von einem Schlaganfall der Kategorie TOAST 3 betroffen (mikroangiopathisch) als CTP+ Patienten, der p-Wert < 0,001 ist signifikant.

In der Kategorie TOAST 2 (kardiale Ursache) waren CTP+ Patienten signifikant häufiger betroffen als CTP- Patienten (p = 0,046).

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese (II.), denn die CT-Perfusionsbildgebung kann Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls geben.

3.4.3 Analyse der bestehenden Vorerkrankungen

Die erhobenen Vorerkrankungen arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, aktuelle maligne Erkrankungen, Schlaganfall, Vorhofflimmern (VHF), maligne Vorerkrankungen (auch frühere), Nikotinabusus und Gerinnungsstörung sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert. Dabei war die arterielle Hypertonie die am häufigsten auftretende Vorerkrankung sowohl in der CTP+ Gruppe als auch in der CTP- Gruppe. In der CTP+ Gruppe trat die Hyperlipidämie am zweithäufigsten auf, in der CTP- Gruppe war die zweithäufigste bestehende Vorerkrankung ein bereits stattgehabter Schlaganfall. Bei der CTP+ Gruppe zeigten sich dann folgende Vorerkrankungen in absteigender Häufigkeit: stattgehabter Schlaganfall, VHF, Diabetes mellitus, maligne Vorerkrankungen (auch frühere), Nikotinabusus, aktuelle maligne Erkrankung und Gerinnungsstörung. In der CTP- Gruppe traten Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, VHF, maligne Vorerkrankungen (auch frühere), Nikotinabusus, aktuelle maligne Erkrankung und Gerinnungsstörung ebenfalls in absteigender Häufigkeit auf.

Zudem erfolgte die Analyse mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test. Für die Vorerkrankung Gerinnungsstörung war die Wahrscheinlichkeit aufgrund der sehr kleinen Zahl an betroffenen Patienten kleiner als fünf und somit nur einschränkend aussagekräftig. Bezüglich der Vorerkrankungen Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Schlaganfall, VHF, maligne Erkrankungen (auch frühere), Nikotinabusus und Gerinnungsstörung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der CTP+ und der CTP- Patienten festgestellt werden.

Die Vorerkrankung arterielle Hypertonie trat in der Gruppe der CTP- Patienten signifikant häufiger auf als in der Gruppe der CTP+ Patienten. Der p-Wert für diese Analyse beträgt 0,032.

Die Analyse der Vorerkrankungen ist in Tabelle 15 dargestellt.

Vorerkrankung	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
Arterielle Hypertonie	69 (69,7)	100 (82,0)	**0,032**
Hyperlipidämie	34 (34,3)	34 (27,9)	0,30
Diabetes mellitus	25 (25,3)	26 (21,3)	0,489
Schlaganfall	32 (32,2)	44 (36,1)	0,560
VHF	27 (27,3)	21 (17,2)	0,071
Maligne VE, auch frühere	13 (13,1)	21 (17,2)	0,403
Aktuelle maligne Erkrankung	2 (2,0)	8 (6,6)	0,107
Nikotinabusus	10 (10,1)	13 (10,7)	0,893
Gerinnungsstörung	1 (1,0)	2 (1,6)	0,688

Tabelle 15 Analyse der Häufigkeiten der bereits bestehenden Vorerkrankungen für 99 CTP+ und 122 CTP- Patienten, Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

Die arterielle Hypertonie trat signifikant häufiger in der CTP- Gruppe auf. Passend dazu waren CTP- Patienten signifikant öfter von einem Schlaganfall der Kategorie TOAST 3, also von einem Schlaganfall mit mikroangiopathischer Genese, betroffen. Mikroangiopathische Schäden treten häufig aufgrund einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie auf.

3.4.4 Analyse der Symptomatik

Für insgesamt 221 Patienten (100 %), davon 99 CTP+ Patienten und 122 CTP- wurde die neu aufgetretene Symptomatik durch den Schlaganfall mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test analysiert. Ein subjektives Defizit, also eine Einschränkung durch die neue Symptomatik für den Patienten selbst, lag bei den CTP+ Patienten in 98 % der Fälle und bei den CTP- Patienten in 99,2 % der Fälle vor (p = 0,443). Die Einteilung der Defizite der Patienten in objektiv, also aus ärztlicher Sicht behindernd, oder nicht objektiv behindernd, erfolgte anhand von festgelegten Kriterien. Diese sind im Methodenteil Kapitel 2.3.3 nachzulesen. Anhand der Kriterien war bei 75,8 % der CTP+ Patienten und bei 77,0 % der CTP- Patienten ein objektiv behinderndes Defizit zu erkennen (p = 0,822).

Eine neu aufgetretene Sensibilitätsstörung betraf 26,2 % der CTP- Patienten und 12,1 % der CTP+ Patienten. Der p-Wert 0,009 für dieses Symptom war

signifikant. 8,1 % der CTP+ Patienten und 21,3 % der CTP- Patienten berichteten von neu aufgetretenem Schwindel. CTP- Patienten waren von dieser Symptomatik signifikant häufiger betroffen (p = 0,007).

Bei 51,8 % der CTP+ Patienten und 58,2 % der CTP- Patienten verursachte der Schlaganfall die Symptomatik einer Parese (p = 0,3219). Ein Neglect trat bei 6,1 % der CTP+ Patienten und bei 2,5 % der CTP- Patienten auf (p = 0,178). Von einer Aphasie waren 37,4 % der CTP+ Patienten und 28,7 % der CTP- Patienten betroffen (p = 0,171). Eine Dysarthrie trat bei 28,3 % der CTP+ Patienten und bei 36,9 % der CTP- Patienten neu auf.

Die Daten zu dieser Analyse sind in Tabelle 16 zu finden.

	CTP+ Fälle	*CTP- Fälle*	*p-Wert*
Subjektives Defizit	97 (98,0)	121 (99,2)	0,443
Objektives Defizit	75 (75,8)	94 (77,0)	0,822
Parese	51 (51,8)	71 (58,2)	0,321
Sensibilitätsstörung	12 (12,1)	32 (26,2)	**0,009**
Neglect	6 (6,1)	3 (2,5)	0,178
Aphasie	37 (37,4)	35 (28,7)	0,171
Dysarthrie	28 (28,3)	45 (36,9)	0,176
Schwindel	8 (8,1)	26 (21,3)	**0,007**

Tabelle 16 Neu aufgetretene Symptomatik durch den Schlaganfall, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, Anzahl (%), berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

Für die Symptome Parese, Sensibilitätsstörung, Aphasie, Dysarthrie und Schwindel wurde ein Schweregrad bestimmt und eine Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die neu aufgetretenen Einschränkungen Parese, Aphasie und Dysarthrie zeigten in der Ausprägung des Schweregrades keine signifikanten Unterschiede. Das Einteilen in die unterschiedlichen Schweregrade auf einer numerischen Skala wird im Methodenteil erläutert.

Die Sensibilitätsstörung war in der Gruppe der CTP- Patienten mit einem Mittelwert von 0,43 im Vergleich zur Gruppe der CTP+ Patienten mit einem Mittelwert von 0,20 signifikant schwerer ausgeprägt (p = 0,009). Für den neu aufgetretenen Schwindel wurde in der CTP+ Gruppe der Mittelwert 0,13 und in der CTP- Gruppe der Mittelwert 0,3 erhoben. Schwindel war mit einem p-Wert von 0,009 in der Gruppe der CTP+ Patienten signifikant stärker ausgeprägt.

Einschränkungen mit Schweregrad	*Mittelwert CTP+*	*Mittelwert CTP-*	*p-Wert*
Parese	1,17	1,25	0,528
Sensibilitätsstörung	0,20	0,43	**0,009**
Aphasie	0,72	0,52	0,138
Dysarthrie	0,3	0,43	0,131
Schwindel	0,13	0,30	**0,009**

Tabelle 17 Neu aufgetretene Symptomatik durch den Schlaganfall, Einschränkungen mit Schweregrad, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, Anzahl (%), berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.4.5 Gefäßverschlüsse in der CT-Angiographie

Die CT-Angiographie lag für 221 Patienten (100 %) vor. In der CTP+ Gruppe konnte die CT-Angiographie von 99 Patienten befundet werden, in der CTP-Gruppe waren es 122 Patienten. Insgesamt konnte bei 42 CTP+ Patienten (42,4 %) und bei 8 CTP- Patienten (6,6 %) ein Verschluss eines großen Gefäßes in der CT-Angiographie detektiert werden. Das Signifikanzniveau < 0,001 zeigt einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Perfusionsverzögerung in der CT-Perfusionsbildgebung und einem sichtbaren Gefäßverschluss in der CT-Angiographie.

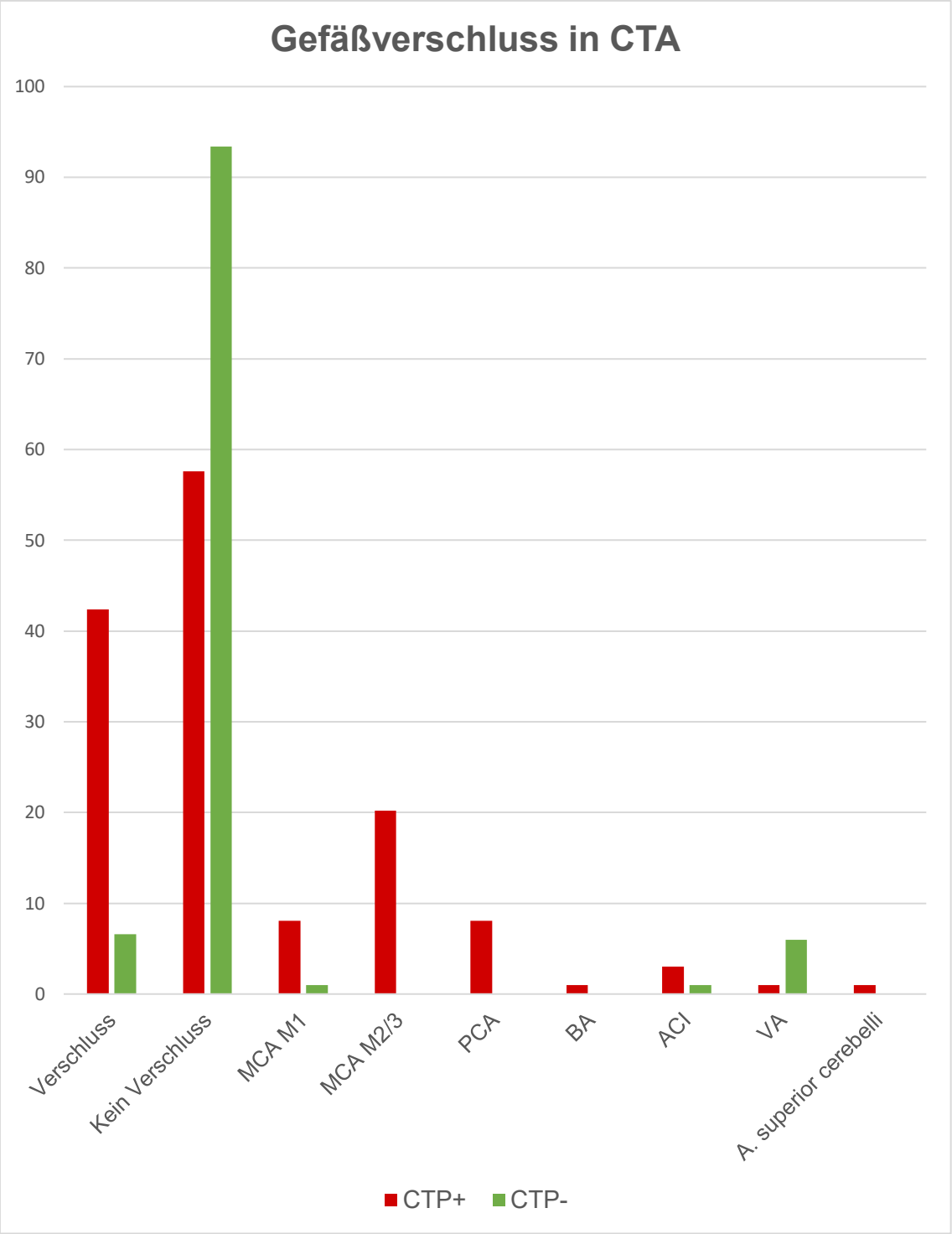


Abbildung 7 Auftreten eines Gefäßverschlusses und Angabe der Lokalisation des Gefäßverschlusses bei insgesamt 99 CTP+ Patienten und 122 CTP- Patienten in der CTA-Bildgebung, alle Angaben in %.

In der Gruppe der CTP+ Patienten war ein Gefäßverschluss der A. cerebri media bei insgesamt 28,3 % der Patienten detektierbar. Bei 8,1 % der Patienten war die Pars sphenoidalis (M1) der A. cerebri media verschlossen, bei 20,2 % der

Patienten war entweder die Pars insularis (M2) oder die Pars opercularis (M3) betroffen. Die A. cerebri posterior war bei 8,1 % der Patienten betroffen. 3,0 % der Patienten hatten einen Verschluss der A. carotis interna. Die A. basilaris, die A. vertebralis sowie die A. superior cerebelli waren bei je 1,0 % der Patienten betroffen.

Die A. vertebralis war in der Gruppe der CTP- Patienten in 4,9 % der Fälle und somit am häufigsten betroffen. Die Pars sphenoidalis (M1) der A. cerebri media und die A. carotis interna waren in je 0,8 % der Fälle betroffen. Die Daten hierzu sind in Tabelle 18 einzusehen.

Gefäßverschluss	*CTP+*	*CTP-*
MCA M1	8 (8,1)	1 (0,8)
MCA M2/3	20 (20,2)	0 (0)
PCA	8 (8,1)	0 (0)
BA	1 (1)	0 (0)
ACI	3 (3)	1 (0,8)
VA	1 (1)	6 (4,9)
A. superior cerebelli	1 (1)	0 (0)
Kein Verschluss	57 (57,6)	114 (93,4)

Tabelle 18 Auftreten und Lokalisation eines Gefäßverschlusses in der CTA-Bildgebung. Anzahl (%), CTP+ Patienten: n = 99, CTP- Patienten: n = 122.

3.5 Sicherheitsendpunkt

Für den Sicherheitsendpunkt wurden neben der Bestimmung des mRS nach 90 Tagen, der zum Teil bereits in Kapitel 3.3.2 betrachtet wurde, auch die Komplikationen der durchgeführten systemischen Lysetherapie mit rtPA analysiert. Dazu gehören unter anderem die Blutungskomplikationen. Insgesamt erreichten 85,7 % der CTP+ Patienten und 79 % der CTP- Patienten den gewünschten mRS von 0–1 Punkten 90 Tage nach der Entlassung (p = 0,211). Hierzu wurden die Daten zu symptomatischen Blutungen, asymptomatischen Blutungen und sonstigen Blutungen für 221 (100 %) der CTP+ und CTP- Patienten verglichen. In der Gruppe der CTP+ Patienten trat keine symptomatische Blutung auf. Bei den CTP- Patienten kam es insgesamt zu drei symptomatischen Blutungen (p = 0,116). In beiden Gruppen waren

innerhalb des Aufenthaltes im Universitätsklinikum Tübingen vier asymptomatische Blutungen erkennbar (p = 0,763). Bei drei der CTP+ Patienten trat eine sonstige Blutung auf und bei den CTP- Patienten kam es zu keiner weiteren Blutung (p = 0,053). Bei den aufgetretenen sonstigen Blutungen handelte es sich um eine Zahnfleischblutung, Nasenbluten und um eine Wundblutung, aufgetreten nach einem Sturz und nachfolgender Lysetherapie. Alle drei sonstigen Blutungen waren nicht hämodynamisch relevant, der Hb-Wert war ebenfalls unbeeinträchtigt. Die Lysekomplikation „Thromboembolie“ sowie die Lysekomplikation „Blutung nach Rekanalisation“ traten in keiner der beiden Gruppen auf. Insgesamt kam es zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der Komplikationen nach der systemischen Lysetherapie. Die Daten sind in Tabelle 19 dargestellt.

Therapieergebnis und Komplikationen	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
mRS 90 Tage 0–1 (fehlende Werte: 8/8)	78 (85,7)	90 (79,0)	0,211
Symptomatische Blutung	0 (0,0)	3 (2,5)	0,116
Asymptomatische Blutung	4 (4,0)	4 (3,3)	0,763
Sonstige Blutung	3 (3,0)	0 (0,0)	0,053

Tabelle 19 Blutungskomplikationen nach systemischer Lyse mit rtPA, Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.6 Vergleich der Perfusionsdaten

Ein Perfusionsdefizit in der Perfusionsbildgebung lag – per Definition – nur in der CTP+ Gruppe vor und konnte hier für 99 Patienten (100 %) ermittelt werden. Die Parameter Volumen Infarktkern, Größe Mismatch und Ratio für Mismatch wurden nach Ma et al. (2019) definiert. Für das Volumen des Perfusionsdefizits wurde das Schnittbild mit dem größten Ausmaß der Perfusionsverzögerung verwendet und mit der Formel (a + b + c + 4 mm) / 1000 (a = Länge, b = Breite, c = Anzahl der Schichten, 4mm = Schichtdicke) wurde die Penumbra berechnet. Dieser Wert wurde durch 1000 geteilt, um eine Darstellung in ml zu erreichen. Bei den 99 CTP+ Patienten lag die kleinste Penumbra bei 2,4 ml, die größte Penumbra hatte

eine Größe von 365,0 ml. Der Median lag bei 38,4 ml. Die wichtigsten Lage- und Streuungsmaße sind in Abbildung 8 dargestellt.

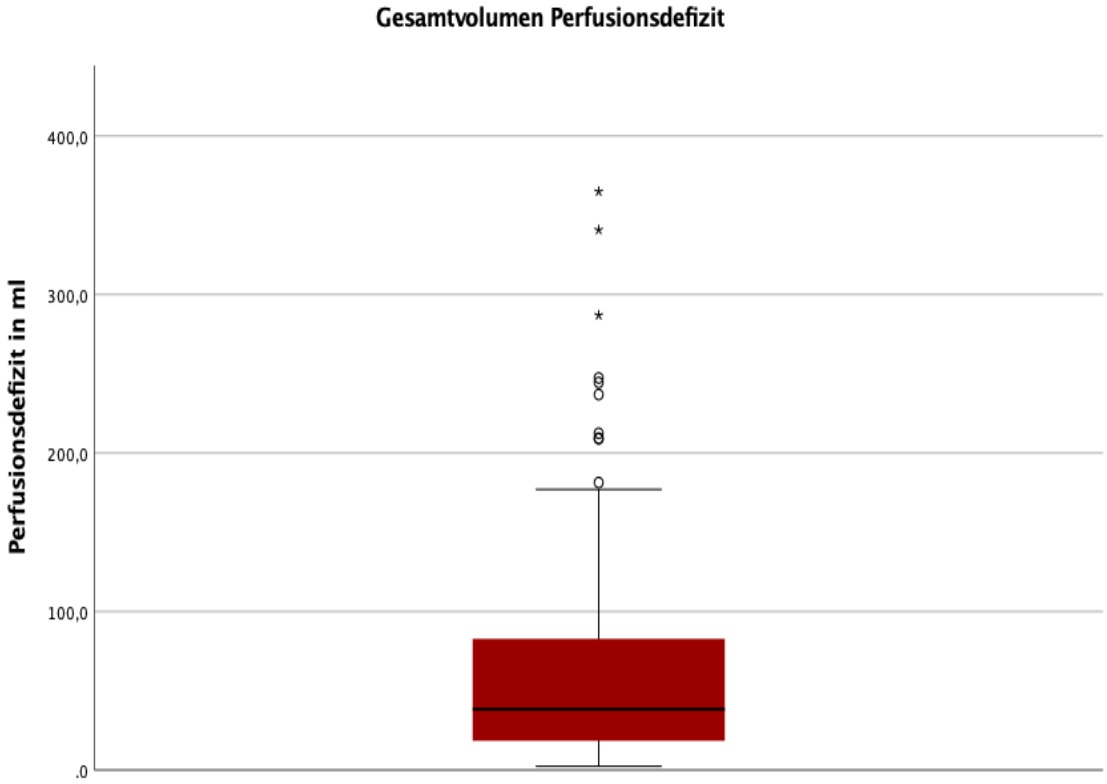


Abbildung 8 Boxplot mit Darstellung des Gesamtvolumens des maximalen Perfusionsdefizits in ml, CTP+ Patienten, n = 99.

Das Volumen des Infarktkerns wurde mit dem Parameter CBF beziehungsweise, falls dieser nicht gespeichert worden war, mit dem Parameter CBV bestimmt und nach demselben Prinzip berechnet wie das Volumen des Perfusionsdefizits. Insgesamt lag bei 75 CTP+ Patienten (75,8%) ein Infarktkern vor. Die Spannbreite dessen Volumens reichte hier von einem Minimum von 0,2ml bis zu einem maximalen Volumen von 66,5ml. Der Median des Infarktkerns betrug 1,9 ml. Aus den beiden Parametern Volumen des Perfusionsdefizits und Volumen des Infarktkerns wurde die Größe des Mismatchs für jeden der 75 Patienten berechnet. Das minimale Mismatch betrug 10,6 ml und das maximale Mismatch lag bei 340,8 ml. Im Median konnte ein Mismatch von 37,6 ml bestimmt werden, die Ratio für das Mismatch lag im Median bei 10,93. Der Parameter TTP Verzögerung konnte für 89 der CTP+ Patienten (89,9 %) bestimmt werden, eine signifikante Perfusionsverzögerung war mit ≥ 6 s definiert

worden. Es trat bei den CTP+ Patienten eine Verzögerung zwischen vier und acht Sekunden auf. Der Median der TTP Verzögerung lag bei acht Sekunden. Die Daten zu diesen Analysen sind in Tabelle 20 nachzulesen.

	Spannbreite	*Median*	*Mittelwert*	*n*
TTP Verzögerung maximal	4–8 s	8s	6,6 s	89
Volumen Pefusionsdefizit	2,4–365,0 ml	38,4 ml	68,1 ml	99
Volumen Infarktkern nach Campell	0,2–66,5 ml	1,9 ml	9,47 ml	75
Größe Mismatch nach Campell	10,6–340,8ml	37,6 ml	66,57 ml	75
Ratio für Mismatch nach Campell	1,28–340,8	10,93	31,42	96

Tabelle 20 Daten zur Perfusionsbildgebung der CTP+ Patienten (n = 99), das Volumen des Infarktkerns, die Größe des Mismatchs und die Ratio für das Mismatch wurden analog zu der Studie von Ma et al. (2019) berechnet.

3.7 Daten zur Lysetherapie

Die Daten zur Lysetherapie konnten von insgesamt 219 Patienten (99 %), davon 97 CTP+ Patienten (98 %) und 122 CTP- Patienten (100 %) erhoben werden. Tabelle 21 zeigt die dabei analysierten Daten. Die Tür-Lyse-Zeit war aus der Zeit zwischen der Ankunftszeit im Schockraum des Universitätsklinikums Tübingen und dem Beginn der Lysetherapie ermittelt worden. Der Median der Tür-Lyse-Zeit in der CTP+ Gruppe betrug 35,0 Minuten (IQR 18), in der CTP- Gruppe lag er bei 32,5 Minuten (IQR 24). Zudem war der p-Wert, berechnet mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, mit 0,782 nicht signifikant.

Der Parameter Schlaganfallbeginn-Lyse-Zeit entsprach der Zeit zwischen dem Beginn der Symptomatik und dem Start der Lysetherapie in der Klinik. Im Median wurden die CTP+ Patienten 110,0 Minuten nach Beginn ihrer Symptomatik lysiert (IQR 87). Bei den CTP- Patienten dauerte es im Median 133,5 Minuten (IQR 87), bis eine Lysetherapie stattfand. Dieser Unterschied war signifikant (p = 0,006).

	CTP+ und CTP-	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
Tür-Lyse-Zeit	35 (±20)	35 (±18)	32,5 (±24)	0,782
Schlaganfallbeginn-Lyse-Zeit	120 (±90)	110 (±87)	133,5 (±87)	**0,006**

Tabelle 21 Analyse der Daten zur Lysetherapie, Median (IQR), Angaben in Minuten, CTP+ Patienten n = 97, CTP- Patienten n = 122, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt. Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

3.7.1 Risikofaktoren für Komplikationen nach Lysetherapie

Die Risikofaktoren für eine Komplikation nach der Lysetherapie mussten für alle Patienten vor der Durchführung der Lyse eruiert werden und wurden in der vorliegenden Studie aus den Arztbriefen übernommen. Dabei sind die Analysen mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt worden. Der am häufigsten vorliegende Risikofaktor war ein Alter von ≥ 80 Jahren, dies betraf mit 38,4 % CTP+ und mit 36,1 % CTP- Patienten (p = 0,723).

Zum Aufnahmezeitpunkt lagen bei keinem der Patienten eine Hyperglykämie > 400 mg/dl, eine Hypoglykämie < 50 mg/dl, eine Thrombozytenzahl < 100.000/µl, ein Zustand nach sonstiger Blutung, ein Aneurysma, eine intrakranielle Malformation, eine Pankreatitis, Varizen, eine schwere Lebererkrankung oder in den letzten zehn Tagen eine Biopsie, ZVK-Anlage oder Punktion vor. Insgesamt konnten in der Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren für eine Komplikation nach der Lysetherapie gefunden werden. Die Daten hierzu sind in Tabelle 22 zu finden.

Risikofaktoren	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
Alter ≥ 80 Jahre	38 (38,4)	44 (36,1)	0,723
RR>185/110mmHg	0	3 (2,5)	0,116
Hyperglykämie > 400mg/dl	0	0	
Hypoglykämie < 50mg/dl	0	0	
Thrombozyten< 100.000/µl	0	0	
Sonstige Blutungsneigung	0	2 (1,6)	0,201
Z.n. Blutung cerebral	2 (2,0)	2 (1,6)	0,833
Z.n. Blutung sonstige	0	0	
Z.n. OP cerebral/spinal	0	1 (0,8)	0,367

Aneurysmata, AVM intrakraniell	0	0	
Endokarditis	1 (1,0)	0	0,266
Pankreatitis	0	0	
Varizen	0	0	
Aktuelle maligne Tumore	2 (2,0)	8 (6,6)	0,107
Schwere Lebererkrankung	0	0	
Z.n. Biopsie, ZVK, Punktion <10d	0	0	
Z.n. Entbindung<10d	1 (1,0)	0	0,266
Z.n. größere OP/Trauma<3 Monate	4 (4,0)	2 (1,6)	0,275
Z.n. Stroke/TIA < 3 Monate	4 (4,0)	2 (1,6)	0,275
GIT-Ulzera < 3 Monate	1 (1,0)	0	0,266

Tabelle 22 Analyse der Risikofaktoren für eine Komplikation nach Lysetherapie nach der SOP des Universitätsklinikums Tübingen. Anzahl (%), CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.8 Analyse der Medikation

Sowohl die Vormedikation als auch die Entlassmedikation der CTP+ und CTP- Patienten konnten für alle Patienten ermittelt und analysiert werden. Die Berechnungen wurden mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es wurden die Daten für die Medikamente Plättchenhemmung einfach, Plättchenhemmung dual, orale Antikoagulation, Clexane, neue orale Antikoagulation und Statin untersucht. Insgesamt stieg die Zahl der Verordnungen bei allen Medikamenten sowohl in der CTP+ Gruppe als auch in der CTP- Gruppe bei Entlassung im Vergleich mit der Medikation bei Aufnahme an. Patienten der CTP+ Gruppe wurden signifikant häufiger mit einer neuen oralen Antikoagulation entlassen als Patienten der CTP- Gruppe (p = 0,018). Bei weiteren Analysen bezüglich der anderen Medikamente konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Daten hierzu sind in Tabelle 23 aufgezeigt.

Vormedikation	*CTP+*	*CTP-*	*p-Wert*
Plättchenhemmer einfach	35 (35,4)	44 (36,1)	0,913
Plättchenhemmer dual	2 (2,0)	3 (2,5)	0,827
OAK/Clexane/NOAK	6 (6,1)	4 (3,3)	0,322
Statin	17 (17,2)	24 (19,7)	0,634
Entlassmedikation			
Plättchenhemmer einfach	49 (49,5)	73 (59,8)	0,124
Plättchenhemmer dual	15 (15,2)	16 (13,1)	0,665
OAK/Clexane	8 (8,1)	9 (7,4)	0,845
NOAK	40 (40,4)	31 (25,4)	**0,018**
Statin	93 (93,9)	113 (92,6)	0,699

Tabelle 23 Häufigkeiten und Analyse der Vormedikation und Entlassmedikation, Anzahl (%), berechnet mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test, CTP+ Patienten n = 99, CTP- Patienten n = 122, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

3.9 Multivariate Regressionsanalyse

Um den Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis, entsprechend dem mRS nach 90 Tagen, zu untersuchen, wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Die Gruppen wurden hier wie folgt unterteilt. Ein mRS von 0–1 entsprach einem guten Therapieergebnis und ein mRS 2–6 entsprach einem schlechten Therapieergebnis. Als Kovariablen wurden eine höherer NIHSS-Wert bei Symptombeginn im Vergleich zur Aufnahme, die Veränderung des NIHSS zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später sowie die Zeit zwischen Schlaganfallbeginn und Beginn der Lyse in Minuten aufgenommen.

Die Modellanpassung war mit einem Nagelkerke R^2 von 0,63 als gut zu bewerten. Um die Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten zu überprüfen, wurde der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Dieser zeigte eine gute Übereinstimmung (p = 0,828).

3.9.1 Einfluss der unabhängigen Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis

Für 190 (86 %) der 221 Patienten waren alle notwenigen Daten für die binäre logistische Regression verfügbar. Davon hatten 156 Patienten ein gutes

funktionelles Therapieergebnis (mRS 0–1) und 34 Patienten ein schlechtes (mRS 2–6).

Die Variable „der NIHSS bei Symptombeginn ist größer als der NIHSS bei Aufnahme im Schockraum“ zeigte einen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Therapieergebnis (p = 0,034). Patienten, deren NIHSS Wert zwischen Symptombeginn und Aufnahme sank, hatten eine um ca. 74 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Therapieergebnis, entsprechend einem mRS von 0 oder 1 (OR: 0,265; 95 % KI 0,077–0,907). Auch die Veränderung des NIHSS in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme erwies sich als hochsignifikanter Prädiktor (p = 0,005). Eine stärkere Reduktion des NIHSS innerhalb dieses Zeitraum war mit einer besseren Prognose assoziiert (OR = 0,747; 95 % KI 0,608–0,917). Im Gegensatz dazu zeigte die Zeit zwischen Schlaganfallbeginn und Anfang der Lysetherapie keinen signifikanten Einfluss auf das funktionelle Therapieergebnis (p = 0,295; OR = 1,003; 95 % KI 0,998–1,008).

Die Ergebnisse der binären logistischen Regression für das funktionelle Therapieergebnis (mRS 90 Tage) sind in Tabelle 24 und in einem Forest Plot in Abbildung 9 dargestellt.

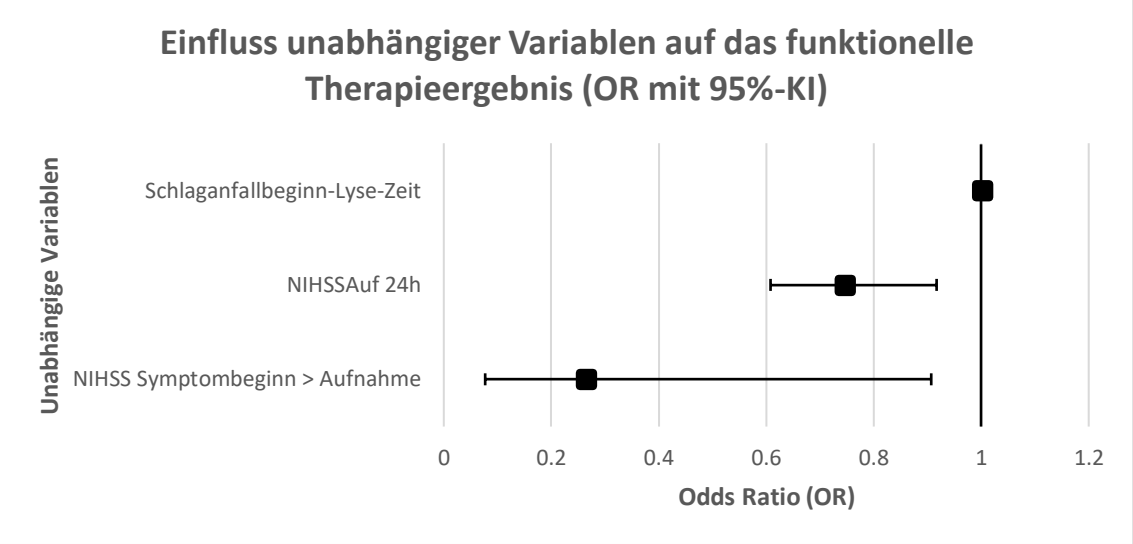


Abbildung 9 Darstellung der Odds Ratios (OR) mit 95%-KI für die Prädiktoren der binären logistischen Regression. Ein OR < 1 weist auf eine schützende Wirkung der Variable hin. Ein OR > 1 weist auf ein erhöhtes Risiko für ein ungünstiges Therapieergebnis hin. Die vertikale Referenzlinie bei OR = 1 markiert den Punkt, an dem kein Effekt vorliegt. n = 190.

	p-Wert	*Odds Ratio (OR)*	*95% KI – unterer Wert*	*95% KI – oberer Wert*
NIHSS Symptombeginn > Aufnahme	**0,034**	0,265	0,077	0,907
NIHSSAuf24h	**0,005**	0,747	0,608	0,917
Schlaganfallbeginn-Lyse-Zeit	0,295	1,003	0,998	1,008
Konstante	**0,006**	0,279		

Tabelle 24 Ergebnisse der binären logistischen Regression zur Identifikation des Einflusses unabhängiger Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis. n = 190, signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,05) fett gedruckt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine frühzeitige Verbesserung des NIHSS, zwischen dem Schlaganfallbeginn und der Aufnahme in den Schockraum sowie innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme, mit einem besseren funktionellen Therapieergebnis assoziiert war.

Während das Modell ein gutes funktionelles Therapieergebnis mit einer hohen Wahrscheinlichkeit voraussagen konnte, ist es für die Vorhersage eines schlechten Therapieresultats ungeeignet. Gründe dafür können die unterschiedliche Gruppengröße und die Tendenz des Modells, die Mehrheitsklasse (mRS 0–1) vorherzusagen, sein.

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für diese Studie wurden die Daten von 99 CTP+ Patienten und von 122 CTP- Patienten betrachtet und analysiert. Beide Gruppen unterschieden sich in der statistischen Analyse nicht signifikant in Alter und Geschlecht. Die Haupthypothese (I.) „CTP positive Patienten profitieren stärker von einer Lysetherapie als CTP negative Patienten“ konnte nicht bestätigt werden. Der primäre Endpunkt der Studie, die Veränderung des NIHSS im Zeitraum zwischen der Aufnahme und 24 Stunden später, zeigte eine signifikant stärkere Verbesserung der CTP- Patienten im Gegensatz zu den CTP+ Patienten (p = 0,019). Im Langzeit-Therapieergebnis, der Veränderung des mRS zwischen der Aufnahme und 90 Tage danach, unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (p = 0,972). Lysekomplikationen traten selten und nicht signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen auf. Die Hypothese (II.) „CTP positive

Patienten erleiden signifikant häufiger einen Schlaganfall kardialer Ursache als CTP negative Patienten“ konnte mit den vorliegenden Daten bestätigt werden (p = 0,046). Ein VHF trat prozentual häufiger in der CTP+ Gruppe (27,3 %) als in der CTP- Gruppe (17,2 %) auf. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

In der CTP- Gruppe trat signifikant häufiger ein Schlaganfall der Kategorie TOAST 3 (mikroangiopathisch) auf als in der CTP+ Gruppe (p < 0,001). Eine arterielle Hypertonie war ebenfalls in der CTP- Gruppe signifikant häufiger erkennbar (p = 0,032). Die Hypothese (III.) „CTP+ Patienten zeigen signifikant häufiger einen höheren NIHSS bei erstem Auftreten der Symptome“ konnte mit den vorliegenden Daten unterstützt werden, das heißt, es kam bei diesen Patienten vermehrt zu Symptomfluktuationen (p = 0,001). Bei ihnen konnte zudem signifikant häufiger ein Gefäßverschluss festgestellt werden (p < 0,001) und es wurde öfter eine Rekanalisation durchgeführt (p = 0,007). Im nachfolgenden cCT war bei den CTP+ Patienten häufiger eine Demarkation sichtbar (p = 0,002). 98,6 % der Patienten hatten bei der Aufnahme in den Schockraum ein subjektives Defizit, ein objektives Defizit konnte bei 76,5 % aller Patienten festgestellt werden. CTP- Patienten zeigten signifikant häufiger die Symptome Sensibilitätsstörung (p = 0,009) und Schwindel (p = 0,007). Für CTP+ Patienten konnte die Perfusionsbildgebung ausgewertet werden. Es wurden das Volumen des Perfusionsdefizits (Md 38,4 ml), das Volumen des Infarktkerns (Md 1,9 ml), die Größe des Mismatchs nach Campell (Md 37,6 ml) sowie die Ratio für das Mismatch nach Campell (Md 10,93) bestimmt. Die Tür-Lyse-Zeit unterschied sich in beiden Gruppen nicht (p = 0,782), jedoch war der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und dem Beginn der Lysetherapie in der CTP- Gruppe signifikant länger (p = 0,006). Der häufigste Risikofaktor für eine Komplikation nach der Lysetherapie war das Alter ≤ 80 Jahre, dies betraf 38,4 % CTP+ und 36,1 % CTP- Patienten (p = 0,723). Insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Risikofaktoren. Bezüglich der Entlassmedikation wurden signifikant mehr CTP+ Patienten mit einem neuen oralen Antikoagulans entlassen als CTP- Patienten (p = 0,018). Die binäre logistische Regressionsanalyse zeigte, dass insbesondere eine frühzeitige

Verbesserung des NIHSS mit einem guten funktionellen Therapieergebnis assoziiert war.

4 Diskussion

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Bedeutung eines ischämischen Schlaganfalls im Allgemeinen sowie die eines leichten Schlaganfalls (NIHSS ≤ 5) im Speziellen erläutert. Verschiedene therapeutische Ansätze haben die Prognose und das Therapieergebnis von Schlaganfallpatienten in den letzten Jahrzehnten verbessert, insbesondere die Einführung der intravenösen Lysetherapie mit rtPA. Patienten mit geringen klinischen Defiziten werden aufgrund eines nicht abschließend geklärten Nutzen-Risikoprofils nicht routinemäßig mit einer intravenösen Lyse therapiert. Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung einer CT-Perfusionsbildgebung im Hinblick auf den persönlichen Benefit einer Lysetherapie für Low-NIHSS-Patienten mit und ohne ein Perfusionsdefizit zu untersuchen.

4.1 Nutzen der Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten

Bisher haben sich in den Studien zur Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten keine einheitlichen Erkenntnisse gezeigt. Während Khatri et al. (2018) keinen Unterschied zwischen der Therapie mit Alteplase und Aspirin feststellen konnten, gab es in den Studien von Emberson et al. (2014) und Romano et al. (2021) Hinweise auf einen Nutzen der Lysetherapie in dieser Patientengruppe. Für Patienten mit einem NIHSS ≤ 1 Punkt konnten Sykora et al. (2022) keinen Benefit der Lyse erkennen, sie berichten zudem von einem eventuell verursachten Schaden für diese Patienten. Eine Perfusionsbildgebung zur möglichen Ermittlung derjenigen Patienten, die vor allem von der Lyse profitieren, wurde in den bisher aufgeführten Studien nicht angewandt. Dahingegen untersuchten Ng et al. (2016) in einer prospektiven Studie Patienten mit einem NIHSS ≤ 3 Punkte und einer darstellbaren Penumbra. Die Patienten erhielten randomisiert eine Lysetherapie, die lysierte Gruppe hatte nach 90 Tagen ein signifikant besseres Therapieergebnis. Für die EXTEND-Studie untersuchten Ma et al. (2019) die intravenöse Lysetherapie bei Patienten mit einer rettbaren Penumbra in der cerebralen Bildgebung 4,5–9 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Low-NIHSS-Patienten stellten zwar eine Minderheit da, es gab jedoch Hinweise, dass die Subgruppe NIHSS < 10 Punkte von der Lysetherapie profitieren könnte. Auch Villringer et al. (2014) betrachteten den Therapieeffekt einer intravenösen

Lysetherapie mit tPA bei Low-NIHSS-Patienten (NIHSS ≤ 7 Punkte) mit unterschiedlichen Läsionsgrößen in der DWI. Der Therapieeffekt war bei Patienten mit einem großen DWI-Volumen größer als bei Patienten mit einem kleinen. In der hier vorliegenden Arbeit profitierten hingegen die Patienten ohne eine sichtbare Penumbra in der CTP, also die CTP- Patienten, in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme signifikant stärker von einer Lysetherapie mit rtPA ($p = 0{,}019$). Das widerlegt die Haupthypothese (I.). Dieser Effekt konnte zum Zeitpunkt der Entlassung nicht mehr nachgewiesen werden. Eine frühzeitige Verbesserung des NIHSS war in der multivariaten Analyse jedoch mit einem guten funktionellen Therapieergebnis assoziiert.

Jene oben genannten Studienergebnisse können nicht ohne Einschränkungen miteinander verglichen werden. Die Kategorien für den Einschluss der Patienten in die Studie sind nicht gleich gewählt, der Cut-off-Wert des NIHSS bei der Aufnahme unterscheidet sich um bis zu sieben Punkte. Villringer et al. (2014) und Ma et al. (2019) untersuchten nur eine kleine Patientenzahl und Khatri et al. (2018) mussten ihre Studie vorzeitig beenden und weisen darauf hin, dass die Aussagekraft der Ergebnisse dadurch eingeschränkt sei.

In der Bestimmung des NIHSS bei Entlassung ($p = 0{,}481$) sowie im Langzeit-Therapieergebnis nach 90 Tagen ($p = 0{,}972$) unterschieden sich die beiden Gruppen in der hier vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Auch verbesserte sich keine der beiden Gruppen stärker bezüglich des NIHSS zwischen der Aufnahme und der Entlassung. Shi et al. (2014) konnten in ihrer Metaanalyse für lysierte und nicht lysierte Low-NIHSS-Patienten keinen Unterschied für ein exzellentes Therapieergebnis nach drei Monaten feststellen. Bei Haeberlin et al. (2020) schien die Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten ohne LVO ein unabhängiger Hinweis auf einen mRS von null nach drei Monaten zu sein ($p < 0{,}0001$). Insgesamt war das Risiko eines schlechten Therapieergebnisses gering und unabhängig von der Art der Therapie. Sartor-Pfeiffer et al. (2023) führten eine retrospektive Studie für CTP+ und CTP- Low-NIHSS-Patienten mit und ohne Lysetherapie durch. Patienten mit einer Lysetherapie zeigten ein besseres Therapieergebnis nach 90 Tagen im Vergleich mit den Patienten ohne

Lysetherapie, jedoch hatte ein bestehendes Mismatch in der CTP-Bildgebung keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Bei der Aufnahme in die Notaufnahme war ein deutlicher Unterschied zwischen dem subjektiven Defizit der Patienten, vorhanden in 98,6 % aller Fälle, und dem objektiven Defizit, vorhanden in 76,5 % aller Fälle, erkennbar. Dies zeigt, dass Patienten, die vor dem Ereignis vollkommen gesund gewesen waren, bereits geringere Einschränkungen als wesentliches Defizit wahrnehmen als der objektiv betrachtende Kliniker. Die Auswirkungen bereits geringer Defizite für bisher vollkommen gesunde Patienten könnten mit dem mRS nicht ausreichend erfasst werden. Er berücksichtigt Daten zur Unabhängigkeit im Alltag, weist aber eine eingeschränkte Fähigkeit bezüglich der Erfassung von Fatigue, Depression oder kognitiven Problemen als Folge des Schlaganfalls auf, die einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Lebensqualität haben können. In der Studie von Schwab-Malek et al. (2010) hat eine relevante Anzahl an Schlaganfallpatienten mit gutem funktionellen Therapieergebnis klinisch relevante depressive Symptome drei bzw. sechs Monate nach dem Ereignis gezeigt. Obwohl Low-NIHSS-Patienten also häufig ein sehr gutes Therapieergebnis aufweisen, könnten sie, genauso wie die Patienten von Schwab-Malek et al. (2010), häufig von depressiven Symptomen betroffen sein. Ein Screening auf depressive Symptomatik wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Zusätzliche Scoring-Systeme wie der Bartes Index (BI), der Functional Independence Measure (FIM), das Sickness Impact Profile (SIP) oder der Fenachy Activities Index (FAM) könnten laut Schepers et al. (2006) sowohl in der subakuten als auch in der chronischen Phase nach dem Schlaganfall helfen, zusätzliche Defizite der Patienten zu erkennen. Der mRS, der in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede im Therapieergebnis anzeigte, könnte also für Low-NIHSS-Patienten ein zu wenig sensibler Score sein. Geringe Unterschiede im Therapieergebnis der Patienten, die für die Lebensqualität, die emotionale Stabilität sowie die Selbstständigkeit trotzdem ein entscheidendes Kriterium sind, werden möglicherweise nicht erkannt.

Nakajima et al. (2010) zeigten, dass Symptomfluktuationen oder Progressionen bei etwa 30 % der Patienten mit einer TIA vorkommen. Die CTP+ Patienten

zeigten in der hier durchgeführten Untersuchung signifikant häufiger einen höheren NIHSS bei erstem Auftreten der Symptome (p = 0,001), der sich bei der Aufnahme in der Notaufnahme bereits verbessert hatte. Die Hypothese (III.), dass Patienten mit Penumbra häufiger zu Fluktuationen neigen, kann somit mit den vorliegenden Daten bekräftigt werden. Ein Argument für eine Lysetherapie dieser Patientengruppe trotz scheinbar fehlender Verbesserung könnten die Ergebnisse von P.A. Barber et al. (2001) und von Smith et al. (2005) darstellen. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit milder, sich rasch verbesserter Symptomatik konnte hier der Todesfall bereits in der Klinik oder eine fehlende Selbstständigkeit nach Entlassung aus der Klinik festgestellt werden. Die sich rasch verbessernde Symptomatik stellte bei P.A. Barber et al. (2001) sogar den häufigsten Grund für ein schlechtes Therapieergebnis bei konservativer Therapie der Patienten dar.

Alle in dieser Studie untersuchten Patienten hatten eine Lysetherapie erhalten, es kann daher keine Aussage über ein mögliches schlechtes Therapieergebnis bei konservativer Therapie getroffen werden. Ein bereits rückläufiger NIHSS bei Aufnahme in den Schockraum war in der Regressionsanalyse mit einem besseren funktionellen Therapieergebnis assoziiert. Dies sollte daher kein Hindernis für die Anwendung einer Lysetherapie darstellen.

4.1.1 Gefäßverschlüsse in der CT-Angiographie und frühe neurologische Verschlechterung

Die multimodale Bildgebung der analysierten Daten umfasste neben einer CTP auch eine CTA. Patienten mit einem Perfusionsdefizit zeigten signifikant häufiger einen Verschluss eines großen zerebralen Gefäßes, vorrangig einen Verschluss der A. cerebri media, als wahrscheinlichste Ursache des akuten ischämischen Schlaganfalls (p < 0,001). Trotz dieser hohen Anzahl an LVOs mit darstellbarer Penumbra zeigten die CTP+ Patienten nur geringe klinische Defizite mit NIHSS Werten von maximal 5 Punkten. Seners et al. (2022) geben eine gute leptomeningeale Kollateralversorgung als einen wesentlichen Grund für die geringen neurologischen Symptome vieler Patienten trotz LVO an. Auch in den Untersuchungen von Fanou et al. (2015) war die kollaterale Zirkulation ein

unabhängiger Vorhersagewert für den NIHSS-Ausgangswert, das finale Infarktvolumen, die hämorrhagische Transformation sowie für ein unerwünschtes Therapieergebnis (mRS > 2) nach 90 Tagen. Laut Slawski and Heit (2021) versorgen die Kollateralen das Hirngewebe bis zu einem kritischen Punkt mit, können aber dann kollabieren und zu einer nachträglichen frühen neurologischen Verschlechterung (early neurological deterioration = END) führen. In der retrospektiven Studie von Saleem et al. (2020) trat eine END bei einem Fünftel der Low-NIHSS-Patienten (≤ 5 Punkte) mit LVO auf, ein Drittel verschlechterte sich um mindestens einen Punkt. Auch die Ergebnisse der retrospektiven Analyse von Rajajee et al. (2006) haben ergeben, dass etwa 10 % der Patienten mit milden Symptomen oder einer raschen Besserung der Symptome eine END sowie eine Vergrößerung des Infarktkerns erfuhren, 20 % der Patienten wurden mit einem unerwünschten Therapieergebnis entlassen. Eine fehlende Wiedereröffnung des Gefäßes erhöhte in der Studie von Rajajee et al. (2006) das Risiko einer END und eines schlechten Therapieergebnisses. In dieser Studie wurden CTP+ Patienten signifikant häufiger mechanisch rekanalisiert ($p = 0{,}007$). Eine separate Analyse der Patienten mit einem Gefäßverschluss bezüglich einer END wurde nicht durchgeführt.

Trotz vielerlei Hinweise auf die Bedeutung der leptomeningealen Kollateralen legen Slawski and Heit (2021) dar, dass es bisher keine abschließend überzeugende Assoziation zwischen zerebralen Kollateralen und einer frühen neurologischen Verschlechterung gibt. Die vorliegenden Studien untersuchten die Bedeutung der kollateralen Gefäße zum großen Teil retrospektiv, auch bei der Auswahl und Therapie der Probanden gab es Unterschiede, sodass sie nicht uneingeschränkt verglichen werden können.

Werden die bisherigen Erkenntnisse und Überlegungen der Bedeutung zerebraler Kollateralen für Low-NIHSS-Patienten mit LVO auf die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse übertragen, so könnten die CTP+ Patienten dennoch von einer Lysetherapie profitieren. Die Patienten tragen ein hohes Risiko für eine sekundäre Verschlechterung, sodass die frühe Behandlung ein schlechteres Therapieergebnis mit mRS > 2 verhindert haben könnte. Retrospektiv konnten Heldner et al. (2015) die Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten mit LVO als

unabhängigen Vorhersagewert für ein exzellentes Therapieergebnis festhalten. Demgegenüber gelangten Mazya et al. (2018) in ihrer Beobachtungsstudie zu der Erkenntnis, dass das hohe Risiko einer sekundären neurologischen Verschlechterung (END) dieser Patientengruppe auch durch eine Lysetherapie nicht signifikant gesenkt werden kann. Von Kou et al. (2022) wurde eine Studie bei Minor-Stroke-Patienten mit LVO durchgeführt, die randomisiert eine Lysetherapie versus mechanische Rekanalisation erhielten. Bei Entlassung konnte hier in der thrombektomierten Gruppe ein signifikant geringerer NIHSS- sowie mRS-Wert festgestellt werden. In der Nachbeobachtung nach drei Monaten war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der guten Prognose und der Sterblichkeit feststellbar. Die Eignung des mRS-Wertes als Messparameter für das Therapieergebnis bei Low-NIHSS-Patienten wurde bereits in Kapitel 4.1 diskutiert.

4.1.2 Perfusionsdaten

Die Perfusionsbildgebung als Unterstützung bei der Entscheidung über die Applikation einer Lysetherapie wurde bereits von Ma et al. (2019) für Patienten außerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters angewendet. Patienten mit Penumbra konnten von einer Lysetherapie profitieren. Köhrmann et al. (2009) sowie Strbian et al. (2013) geben die Empfehlung für weitere Studien mit sofortiger multimodaler Bildgebung auch für Low-NIHSS-Patienten. In der hier vorliegenden Arbeit konnte die Perfusionsbildgebung für die CTP+ Patienten ausgewertet werden, dies entsprach 44,8 % aller Patienten. Definiert wurden die Parameter wie auch bei Ma et al. (2019).

In dieser Arbeit lag das Volumen des Perfusionsdefizits im Median bei 38,4 ml und das Volumen des Infarktkerns bei 1,9 ml. Ein relevantes Mismatch trat bei 75,8 % der CTP+ Patienten auf. Die Größe des Mismatchs, der Penumbra, lag im Median bei 37,6 ml. Ng et al. (2016) bestimmten in ihrer prospektiven, nicht randomisierten Studie für Low-NIHSS-Patienten (≤ 3 Punkte) ebenfalls die Perfusionsparameter. Die Mittelwerte der lysierten Patienten für das Volumen des Perfusionsdefizits (41,3 ml), das Volumen des Infarktkerns (1,7 ml) und die Größe des Mismatchs (39,7 ml) liegen in einem ähnlichen Bereich wie die der

CTP+ Patienten der hier vorliegenden Untersuchung. Anders als bei Ng et al. (2016) erhielten in den hier analysierten Daten alle Patienten eine Lysetherapie. Bei 8,1 % der CTP+ Patienten wurde eine Bridging-Therapie, also eine zusätzliche mechanische Thrombektomie nach überbrückender Lysetherapie durchgeführt. Insgesamt verbesserte sich die CTP+ Gruppe signifikant weniger durch die Lyse als die CTP- Gruppe. Seners et al. (2022) konnten für Low-NIHSS Patienten (≤ 5 Punkte) in ihrer Beobachtungsstudie zeigen, dass das Mismatch-Volumen den klinischen Effekt der Bridging-Therapie, verglichen mit der alleinigen Lysetherapie, beeinflusst. Bei einem gerundeten Mismatch ≤ 40 ml hatten die Patienten eine geringere Chance auf ein gutes Therapieergebnis, lag es bei mehr als 40 ml, so war die Bridging-Therapie nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Therapieergebnis verknüpft. Insgesamt ist die CT-Perfusionsbildgebung in der Studienlage für Low-NIHSS-Patienten noch wenig untersucht.

4.1.3 Demarkation

Im klinischen Verlauf wurde in den vorliegenden Daten bei 84,2 % der Patienten ein Kontroll-cCT durchgeführt. Eine Demarkation konnte hier signifikant häufiger bei den CTP+ Patienten festgestellt werden ($p = 0,002$). Die häufigeren Demarkationen als Sichtbarwerden von irreversibel geschädigtem Hirngewebe, stehen im Einklang mit der geringeren klinischen Verbesserung der CTP+ Patienten im Gegensatz zu den CTP- Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden.

4.2 TOAST Kategorien

Mit den Daten dieser Studie konnte die Hypothese, dass die CTP Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls geben kann (II.), bestätigt werden. Hierfür wurden die TOAST-Kategorien untersucht. CTP+ Patienten erlitten signifikant häufiger einen Schlaganfall kardialer Genese (TOAST 2) als CTP- Patienten ($p = 0,046$). Insgesamt waren 35,3 % aller Patienten in dieser Studie von einem kardioembolischen Schlaganfall betroffen. Fuster et al. (2001) beschreiben den Zusammenhang zwischen Vorhofkoageln und Vorhofflimmern, dieses trat in der CTP+ Gruppe ebenfalls häufiger auf.

Die TOAST-Kategorie 3 (mikroangiopathisch) erschien signifikant häufiger bei den CTP- Patienten auf ($p < 0,001$), insgesamt erlitten 10,4 % aller Patienten einen mikroangiopathischen bzw. lakunären Schlaganfall. Zilong Hao et al. (2013) beschreiben die Zugehörigkeit zur Gruppe der mikroangiopathischen Schlaganfälle als unabhängigen Prädiktor für ein günstiges funktionelles Therapieergebnis bei Low-NIHSS-Patienten (≤ 3 Punkte), passend zu der stärkeren Verbesserung der CTP- Patienten in der vorliegenden Untersuchung. In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Aldriweesh et al. (2021) Schlaganfallpatienten bezüglich der zugeordneten TOAST-Kategorie. Die Patienten wurden unabhängig von der Höhe des NIHSS in die Studie mitaufgenommen. 35,5% der Patienten waren von einem Schlaganfall mikroangiopathischer Ursache betroffen, sie hatten verglichen mit Patienten der TOAST-Kategorie 1 und 2 ein besseres klinisches Profil vor dem Schlaganfall. Außerdem zeigten sie signifikant niedrigere NIHSS sowie mRS-Werte bei der Aufnahme und Entlassung. Ein Schlaganfall kardioembolischer Ursache trat bei insgesamt 20 % der Patienten auf, und war mit den höchsten NIHSS- und mRS-Werten bei der Entlassung assoziiert. Obwohl in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Vorerkrankungen beider Gruppen gefunden werden konnte, könnte die hohe Anzahl von kardioembolischen Ereignissen in der CTP+ Gruppe zu der geringeren Verbesserung der Symptomatik trotz einer Penumbra geführt haben. Auch die Untersuchungen von Kolominsky-Rabas et al. (2001) , Zilong Hao et al. (2013) sowie von Grau et al. (2001) zeigten für kardiale Embolien ein schlechtes funktionelles Therapieergebnis.

Das signifikant höhere Auftreten der TOAST-Kategorie 3 (mikroangiopathisch) in der CTP- Gruppe sowie das bereits analysierte generelle gute funktionelle Therapieergebnis dieser Gruppe könnten die stärkere Verbesserung des NIHSS trotz des fehlenden Perfusionsdefizits ebenfalls erklären. Auch das fehlende Widerspiegeln der signifikanten Verbesserung im Therapieergebnis nach 90 Tagen könnte durch die Verteilung der TOAST-Kriterien begründet sein. Die großen Thromben, die zu makroangiopathischen sowie kardioembolischen Ereignissen führten, müssen durch die Lysetherapie aufgelöst werden, die Zeit

benötigt, um zu wirken. Eine volle Wirkung könnte bei großen Thromben nach 24 Stunden noch nicht entfaltet sein.

Neben den TOAST-Kategorien existieren zur ätiologischen Zuordnung eines Schlaganfalls noch weitere Klassifikationssysteme wie die OCSP- und die ASCO-Klassifikation. Selvarajah et al. (2009) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Intra- und Interrater-Reliabilität der TOAST bzw. der OCSP-Klassifikation für Minor-Stroke-Patienten. Beide Klassifikationen waren für und zwischen Verwendern unterschiedlichen Ausbildungsstandes nicht zuverlässig vergleichbar. Die Studie von Xin et al. (2019) zeigte eine gute bis sehr gute Übereinstimmung der Ätiologie beim Vergleich der Klassifikationssysteme ASCO und TOAST für Minor-Stroke-Patienten. Nur für die Kategorie ESUS war die ASCO-Klassifikation signifikant spezifischer. Insgesamt erscheint die Diskussion um eine geeignetes Klassifikationssystem für Low-NIHSS-Patienten sinnvoll, um eine personalisierte Therapie sowie eine Sekundärprävention zu ermöglichen.

4.3 Sicherheitsergebnis

Das Sicherheitsergebnis war über den mRS nach 90 Tagen sowie über die stattgefundenen Lysekomplikationen bestimmt worden, um die Sicherheit und die Effektivität der Lysetherapie für CTP+ und CTP- Low-NIHSS-Patienten zu bestimmen. Bei insgesamt 82 % der Patienten in der vorliegenden Studie konnte nach 90 Tagen das zu Beginn festgelegte, gewünschte Therapieergebnis, ein mRS ≤ 1, erreicht werden. Ähnlich hierzu konnte in der Metanalyse von Shi et al. (2014), die das Therapieergebnis von Low-NIHSS-Patienten mit einem NIHSS ≤ 6 Punkten mit bzw. ohne Lysetherapie untersuchten, bei 76,1 % der mit rtPA behandelten Patienten ein exzellentes Therapieergebnis, ein mRS ≤ 1, festgestellt werden. MaRISS von Romano et al. (2021) untersuchte lysierte und nicht lysierte Low-NIHSS-Patienten und zeigte ähnliche mRS-Werte für beide Gruppen, insgesamt erreichten 63% der Patienten ein exzellentes Therapieergebnis nach 90 Tagen (mRS ≤ 1). Auch die Metaanalyse von Whiteley et al. (2016) konnte für 66,9 % der mit rtPA behandelten Patienten, mit einem NIHSS bei Aufnahme von ≤ 4 Punkten, ein exzellentes Therapieergebnis feststellen. Die retrospektive Studie von Haeberlin et al. (2020) geht für Low-

NIHSS-Patienten ohne LVO und ohne sich rasch verbessernde Symptomatik von einem geringen Risiko für ein schlechtes Therapieergebnis, unabhängig von der Art der Therapie, aus.

In der CTP+ Gruppe der vorliegenden Studie wurden signifikant mehr Patienten mit einer zusätzlichen mechanischen Rekanalisation behandelt, es kam zu keinen signifikanten Unterschieden in der Mortalität. Auch Kou et al. (2022) berichten in ihrer prospektiven Studie mit Low-NIHSS-Patienten und Patienten mit großem Infarktkern von keinen signifikanten Unterschieden in der Prognose und Mortalität zwischen der lysierten und der zusätzlich thrombektomierten Gruppe.

Die Metaanalyse von Shi et al. (2014) zeigte, dass unerwünschte Ereignisse, die mit einer Thrombolyse assoziiert sind, beispielsweise Blutungen, bei Patienten mit einem geringen NIHSS selten auftreten. Als häufiger Grund für den Ausschluss von Low-NIHSS-Patienten von einer Lysetherapie wird das potenzielle Risiko einer intrazerebralen Blutung angegeben. In der Metaanalyse trat eine symptomatische intrazerebrale Blutung nur in 2,4 % der Fälle auf. Romano et al. (2021) berichten in ihrer Beobachtungsstudie von einem Risiko von 0,3 % für intrazerebrale Blutungen für mit rtPA behandelte Patienten. Für lysierte Low-NIHSS-Patienten (NIHSS ≤ 4) konnten Whiteley et al. (2016) ein zusätzliches Blutungsrisiko von 1,5 % ermitteln. In der hier vorliegenden Arbeit traten Lysekomplikationen insgesamt sehr selten auf. Symptomatische intrazerebrale Blutungen zeigten sich in 1,4 % der Fälle, dies war nicht signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen. Insgesamt kam es in 6,3 % der Fälle zu einer Lysekomplikation jeglicher Art.

4.4 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse in dieser Studie bezüglich des Nutzens einer Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten unterscheiden sich von den meisten bisher vorliegenden Studien, die sich neutral oder positiv bezüglich des Nutzens bei Perfusionsdefiziten äußern. Entgegen diesen Erwartungen profitieren CTP+ Patienten in den hier vorliegenden Daten nicht mehr von der Lyse als CTP-Patienten. Zur Auswahl für die Lyse geeigneter Low-NIHSS-Patienten sollten

daher weitere Parameter untersucht werden. Eine Möglichkeit kann die Einteilung in ein behinderndes und nicht behinderndes Defizit darstellen, wie bereits von Köhrmann et al. (2009) berichtet. In den in dieser Arbeit vorliegenden Daten lag ein objektives behinderndes Defizit bei 76,5 % aller Patienten vor. Auch Slawski and Heit (2021) nennen das Auftreten eines behindernden neurologischen Defizits als wesentliches Merkmal, um Patienten mit einem geringen klinischen Defizit zusätzlich zum NIHSS auf die Eignung zur Lysetherapie zu prüfen. So könnten, laut Park et al. (2013), diejenigen Minor-Stroke-Patienten identifiziert werden, die aufgrund eines nicht behindernden Defizits auch ohne die Lysetherapie ein gutes Therapieergebnis erreichen. Weiterhin können andere Kriterien wie sich rasch verbessernde Symptome und LVO helfen, für die Lysetherapie geeignete Patienten zu identifizieren.

Zusammenfassend eignet sich die CT-Perfusionsbildgebung nach dem Stand der in dieser Studie erhobenen Daten nicht als alleiniger Vorhersagewert für den Nutzen einer Lysetherapie bei Low-NIHSS-Patienten. Durch ein allgemein gutes bis sehr gutes Therapieergebnis ist es schwierig, eine signifikante Verbesserung in einer Gruppe zu erzielen bzw. den einen Faktor zu bestimmen, der eine Verbesserung unterstützt. Ein Nutzen durch die Lysetherapie für die CTP+ Patienten, mit einer hohen Anzahl an kardioembolischen Ereignissen und dahingehender schlechter Prognose, erscheint realistisch. Zur weiteren Klärung der zu Beginn dieser Arbeit gestellten Frage – „Profitieren CTP positive Patienten mehr von einer systemischen Lysetherapie als CTP negative Patienten?“ – muss zukünftig eine prospektive randomisierte Studie erfolgen, die diese beiden Gruppen unter den Gesichtspunkten systemische Lyse vs. keine systemische Lyse, untersucht. Wir erwarten die Ergebnisse der ENDOLOW-Studie.

4.5 Limitationen

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten stammen aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen. Lokale Unterschiede wie Erfahrung des verantwortlichen Personals und Zahl der behandelten Patienten pro Jahr sowie das Patientenklientel erschweren die allgemeine Übertragbarkeit der Informationen über das Therapieergebnis der Low-NIHSS-Patienten. Die Daten

der Patienten wurden retrospektiv, über Arztbriefe, gespeicherte Bildgebung sowie über Telefoninterviews gesammelt, was aufgrund der fehlenden Randomisierung und Verblindung eine Einschränkung der Qualität bedeutet. Unter den gegebenen Möglichkeiten ließ sich dieser Aspekt nicht vermeiden.

Das Beurteilen des NIHSS retrospektiv, aus den bereits früher erhobenen Patientendaten, stellt aufgrund der nicht gesicherten Interrater-Reliabilität eine weitere Limitation dar. Die modifizierte Rankin Skala, die für die Beurteilung des Therapieergebnisses nach 90 Tagen verwendet wurde, ist eine kategorielle Variable. Der Unterschied zwischen Stufe 0 und 1 ist anders als der zwischen 1 und 2, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Mangels der Verfügbarkeit einer günstigeren Alternative wurde die modifizierte Rankin-Skala dennoch verwendet. Daten für den NIHSS nach 24 Stunden konnten für 14 Patienten (6,3 %) bzw. bei Entlassung für einen Patienten (0,5%) nicht erhoben werden. Informationen über das Therapieergebnis nach drei Monaten lagen für 205 Patienten (92,8 %) vor. Eine Nachverfolgung konnte somit bei 7,2 % der Patienten nicht durchgeführt werden („lost-to-follow-up“).

Die multimodale Bildgebung, die in dieser Studie durchgeführt worden war, beinhaltete kein CTA basiertes Scoring der cerebralen Kollateralen, laut Menon et al. (2020) hat die CTP aber einen ähnlichen Vorhersagewert. Die Thematik wurde für Low-NIHSS-Patienten mit LVO jedoch noch nicht untersucht. Es wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten mit einem subjektiven nicht behindernden Defizit bzw. für Patienten mit einem objektiv behindernden Defizit durchgeführt. Trotz der Patientenzahl von insgesamt 221 Patienten war die Gültigkeit der statistischen Untersuchungen, aufgrund der geringen Ereignishäufigkeit, zum Beispiel bei den Risikofaktoren, teilweise nur begrenzt aussagekräftig.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die intravenöse Lysetherapie ist für Schlaganfallpatienten mit einem behindernden Defizit im 4,5-Stunden-Zeitfenster als effektive Therapie zugelassen. Für Low-NIHSS-Patienten (≤ 5 Punkte) ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht abschließend geklärt. Diese Arbeit untersuchte die Rolle der CT Perfusionsbildgebung als Unterstützung zur Therapieentscheidung bei Low-NIHSS-Patienten.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Analyse mit Patientendaten aus den Jahren 2006–2019 aus dem Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Einschlusskriterien waren ein Aufnahme-NIHSS von ≤ 5 Punkten, eine multimodale CT-Bildgebung sowie eine durchgeführte intravenöse Lysetherapie. Insgesamt wurden 221 Patienten für die Studie analysiert. Primärer Endpunkt war die Verbesserung des NIHSS zwischen der Aufnahme und 24 Stunden nach dem Ereignis. Das Sicherheitsergebnis wurde mit einem mRS von ≤ 1 definiert, zusätzlich wurden Blutungskomplikationen und die Mortalität erhoben. Mit einer binären logistischen Regressionsanalyse wurde zudem der Einfluss unabhängiger Variablen auf das funktionelle Therapieergebnis untersucht.

Ergebnisse: In Alter und Geschlecht unterschieden sich die CTP+ Patienten (n = 99, Median 76 Jahre, IQR 18; 47,5 % weiblich) und die CTP- Patienten (n = 122, Median 75 Jahre, IQR 16; 45,1 % weiblich) nicht signifikant. Ein Gefäßverschluss (p < 0,001) und eine mechanische Rekanalisation (p = 0,007) sowie eine Demarkation im Kontroll-cCT (p = 0,002) traten signifikant häufiger in der CTP+ Gruppe auf. CTP- Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung des NIHSS-Wertes zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme und 24 Stunden später (p = 0,019). Im mRS nach 90 Tagen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (p = 0,972). Lysekomplikationen traten selten und nicht signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen auf. CTP+ Patienten erlitten signifikant häufiger einen Schlaganfall kardialer Ursache (p = 0,046). CTP+ Patienten zeigten signifikant häufiger einen höheren NIHSS bei erstem Auftreten der Symptome (p = 0,001). 98,6 % der Patienten hatten bei Aufnahme in den Schockraum ein subjektives Defizit, ein objektives Defizit konnte bei

76,5 % aller Patienten festgestellt werden. Die Tür-Lyse-Zeit unterschied sich in beiden Gruppen nicht (p = 0,782), jedoch war der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und dem Beginn der Lysetherapie in der CTP- Gruppe signifikant länger (p = 0,006). In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass insbesondere eine frühzeitige Verbesserung des NIHSS mit einem besseren funktionellen Therapieergebnis assoziiert war.

Hypothesen: Die primäre Hypothese (I.) „CTP+ Patienten haben einen größeren Benefit von der Lysetherapie als CTP- Patienten“ konnte nicht bestätigt werden, die CTP- Patienten zeigten eine stärkere Verbesserung des NIHSS in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme. Beim mRS nach 90 Tagen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die CTP und das Vorliegen eines Mismatchs zur Identifikation für eine Lysetherapie geeigneter Minor-Stroke-Patienten nicht als alleiniger Parameter geeignet sind. Die Hypothese (II.) „die CT-Perfusionsbildgebung kann Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls geben“ konnte mit den vorliegenden Daten bestätigt werden. Bei CTP+ Patienten trat signifikant häufiger ein Schlaganfall kardialer Ursache auf, was in anderen Studien mit einem schlechten Therapieergebnis assoziiert war, CTP- Patienten waren signifikant häufiger von einem mikroangiopathischen Schlaganfall betroffen. Hier konnte in früheren Studien ein insgesamt eher positiveres Therapieergebnis gezeigt werden. Die Ergebnisse von Hypothese (II.) könnten in Teilen eine Erklärung für die geringere Verbesserung der CTP+ Patienten sein. Die Hypothese (III.) „bei CTP+ Patienten kommt es häufiger zu Symptomfluktuationen und sekundären Verschlechterungen als bei CTP-Patienten“ konnte in der vorliegenden Arbeit unterstützt werden. CTP+ Patienten zeigten bei dem ersten Auftreten der Symptome signifikant häufiger stärkere Symptome als bei ihrem Eintreffen in der Klinik. Auch wenn sie dort nur eine geringe Symptomatik aufweisen, könnte ein Mismatch in der CTP ein Risiko für eine erneute Verschlechterung bei konservativer Therapie sein. Dies gilt es in einer prospektiven Studie zu untersuchen.

Schlussfolgerung: Die CTP eignet sich nach dem Stand der in dieser Studie erhobenen Daten nicht als Vorhersagewert für den Nutzen einer Lysetherapie bei

Low-NIHSS-Patienten. CTP- Patienten profitierten stärker von der Lysetherapie als CTP+ Patienten. Es erscheint realistisch, dass CTP+ Patienten, mit einer hohen Anzahl an kardioembolischen Ereignissen und dem damit verbundenen schlechteren Therapieergebnis einen Nutzen durch die Lysetherapie haben. Ob die Patienten ohne die Lyse ein signifikant schlechteres Therapierergebnis erreicht hätten, ist in einer prospektiven randomisierten Studie zu überprüfen.

6 Literaturverzeichnis:

ALBERS, G. W., GOYAL, M., JAHAN, R., BONAFE, A., DIENER, H. C., LEVY, E. I., PEREIRA, V. M., COGNARD, C., COHEN, D. J., HACKE, W., JANSEN, O., JOVIN, T. G., MATTLE, H. P., NOGUEIRA, R. G., SIDDIQUI, A. H., YAVAGAL, D. R., BAXTER, B. W., DEVLIN, T. G., LOPES, D. K., REDDY, V. K., DE ROCHEMONT RDU, M., SINGER, O. C., BAMMER, R. & SAVER, J. L. 2016. Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME. *Ann Neurol,* 79**,** 76-89.

ALBERS, G. W., MARKS, M. P., KEMP, S., CHRISTENSEN, S., TSAI, J. P., ORTEGA-GUTIERREZ, S., MCTAGGART, R. A., TORBEY, M. T., KIM-TENSER, M., LESLIE-MAZWI, T., SARRAJ, A., KASNER, S. E., ANSARI, S. A., YEATTS, S. D., HAMILTON, S., MLYNASH, M., HEIT, J. J., ZAHARCHUK, G., KIM, S., CARROZZELLA, J., PALESCH, Y. Y., DEMCHUK, A. M., BAMMER, R., LAVORI, P. W., BRODERICK, J. P., LANSBERG, M. G. & INVESTIGATORS, D. 2018. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med,* 378**,** 708-718.

ALDRIWEESH, M. A., ALLUHIDAN, W. A., AL BDAH, B. A., ALHASSON, M. A., ALSAIF, S. A., ALAJLANI, A. A., ALMUTAIRI, F. M., ALSKAINI, M. A., ALOTAIBI, N. & AL KHATHAAMI, A. M. 2021. Prevalence and Clinical Characteristics of Lacunar Stroke: A Hospital-Based Study. *Brain Sci,* 11.

AMARENCO, P., BOGOUSSLAVSKY, J., CAPLAN, L. R., DONNAN, G. A. & HENNERICI, M. G. 2009. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis,* 27**,** 502-8.

BAMFORD, J., SANDERCOCK, P., DENNIS, M., BURN, J. & WARLOW, C. 1991. <Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction.pdf>. *Lancet* 1521-26.

BARBER, P. A., DEMCHUK, A. M., ZHANG, J. & BUCHAN, A. M. 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet,* 355**,** 1670-4.

BERGE, E., WHITELEY, W., AUDEBERT, H., DE MARCHIS, G. M., FONSECA, A. C., PADIGLIONI, C., DE LA OSSA, N. P., STRBIAN, D., TSIVGOULIS, G. & TURC, G. 2021. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J,* 6**,** I-LXII.

BERKHEMER, O. A., FRANSEN, P. S., BEUMER, D., VAN DEN BERG, L. A., LINGSMA, H. F., YOO, A. J., SCHONEWILLE, W. J., VOS, J. A., NEDERKOORN, P. J., WERMER, M. J., VAN WALDERVEEN, M. A., STAALS, J., HOFMEIJER, J., VAN OOSTAYEN, J. A., LYCKLAMA A NIJEHOLT, G. J., BOITEN, J., BROUWER, P. A., EMMER, B. J., DE BRUIJN, S. F., VAN DIJK, L. C., KAPPELLE, L. J., LO, R. H., VAN DIJK, E. J., DE VRIES, J., DE KORT, P. L., VAN ROOIJ, W. J., VAN DEN BERG, J. S., VAN HASSELT, B. A., AERDEN, L. A., DALLINGA, R. J., VISSER, M. C., BOT, J. C., VROOMEN, P. C., ESHGHI, O., SCHREUDER, T. H., HEIJBOER, R. J., KEIZER, K., TIELBEEK, A. V.,

DEN HERTOG, H. M., GERRITS, D. G., VAN DEN BERG-VOS, R. M., KARAS, G. B., STEYERBERG, E. W., FLACH, H. Z., MARQUERING, H. A., SPRENGERS, M. E., JENNISKENS, S. F., BEENEN, L. F., VAN DEN BERG, R., KOUDSTAAL, P. J., VAN ZWAM, W. H., ROOS, Y. B., VAN DER LUGT, A., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W. & INVESTIGATORS, M. C. 2015. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med,* 372**,** 11-20.

BROTT, T., ADAMS, H. P. J., OLINGER, C. P., MARLER, J. R., BARSAN, W. G., BILLER, J., SPILKER, J., HOLLERAN, R., EBERLE, R., HERTZBERG, V., RORICK, M., MOOMAW, C. J. & WALKER, M. 1989. Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke* Vol 20 No 7.

CAMPBELL, B. C. V., MA, H., RINGLEB, P. A., PARSONS, M. W., CHURILOV, L., BENDSZUS, M., LEVI, C. R., HSU, C., KLEINIG, T. J., FATAR, M., LEYS, D., MOLINA, C., WIJERATNE, T., CURTZE, S., DEWEY, H. M., BARBER, P. A., BUTCHER, K. S., DE SILVA, D. A., BLADIN, C. F., YASSI, N., PFAFF, J. A. R., SHARMA, G., BIVARD, A., DESMOND, P. M., SCHWAB, S., SCHELLINGER, P. D., YAN, B., MITCHELL, P. J., SERENA, J., TONI, D., THIJS, V., HACKE, W., DAVIS, S. M., DONNAN, G. A., DONNAN, G. A., DAVIS, S. M., MA, H., CAMPBELL, B. C. V., CHURILOV, L., PARSONS, M. W., YAN, B., MITCHELL, P. J., YASSI, N., SHARMA, G., DESMOND, P. M., OXLEY, T., WU, T. Y., SHAH, D., ZHAO, H., RODRIGUES, E., SALVARIS, P., ALEMSEGED, F., NG, F., WILLIAMS, C., NG, J.-L., TU, H. T. H., MCDONALD, A., JACKSON, D., TSOLERIDIS, J., MCCOY, R., PESAVENTO, L., WEIR, L., BIVARD, A., KLEINIG, T. J., PATEL, S., HARVEY, J., MAHADEVAN, J., CHEONG, E., BALABANSKI, A., WATERS, M., DREW, R., CRANEFIELD, J., WIJERATNE, T., MACKEY, E., CELESTINO, S., LOW, E., DEWEY, H. M., BLADIN, C. F., LOH, P. S., CHOI, P. M., COOTE, S., FROST, T., HOGAN, K., DING, C., MCMODIE, S., ZHANG, W. W., KYNDT, C., MOORE, A., ROSS, Z., LIU, J., MITEFF, F., LEVI, C. R., ANG, T., SPRATT, N., GARCIA-ESPERON, C., KAAUWAI, L., PHAN, T. G., LY, J., SINGHAL, S., CLISSOLD, B., et al. 2019. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet,* 394**,** 139-147.

CAPPELLARI, M., BOSCO, M., FORLIVESI, S., TOMELLERI, G., MICHELETTI, N., CARLETTI, M. & BOVI, P. 2016. Reasons for exclusion from intravenous thrombolysis in stroke patients admitted to the Stroke Unit. *J Thromb Thrombolysis,* 42**,** 593-9.

COLLABORATORS, G. B. D. N. 2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol,* 18**,** 459-480.

COUTTS, S. B., MODI, J., PATEL, S. K., ARAM, H., DEMCHUK, A. M., GOYAL, M. & HILL, M. D. 2012. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke,* 43**,** 3018-22.

CUCCHIARA, B., GEORGE, D. K., KASNER, S. E., KNUTSSON, M., DENISON, H., LADENVALL, P., AMARENCO, P. & JOHNSTON, S. C. 2019. Disability after minor stroke and TIA: A secondary analysis of the SOCRATES trial. *Neurology,* 93**,** e708-e716.

DARWISH, E. A. F., ABDELHAMEED-EL-NOUBY, M. & GENEIDY, E. 2020. Mapping the ischemic penumbra and predicting stroke progression in acute ischemic stroke: the overlooked role of susceptibility weighted imaging. *Insights Imaging,* 11**,** 6.

DONNAN, G. A., FISHER, M., MACLEOD, M. & DAVIS, S. M. 2008. Stroke. *Lancet,* 371**,** 1612-23.

DZIALOWSKI, I., PUETZ, V. & VON KUMMER, R. 2009. [Computed tomography in acute ischemic stroke. Current developments compared with stroke MRI]. *Nervenarzt,* 80**,** 137-40, 142-4, 146.

EMBERSON, J., LEES, K. R., 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, R. I., MURRAY, G., OLIVOT, J. M., PARSONS, M., TILLEY, B., TONI, D., TOYODA, K., WAHLGREN, N., WARDLAW, J., WHITELEY, W., DEL ZOPPO, G. J., BAIGENT, C., SANDERCOCK, P. & HACKE, W. 2014. 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. *The Lancet,* 384**,** 1929-1935.

FANOU, E. M., KNIGHT, J., AVIV, R. I., HOJJAT, S. P., SYMONS, S. P., ZHANG, L. & WINTERMARK, M. 2015. Effect of Collaterals on Clinical Presentation, Baseline Imaging, Complications, and Outcome in Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol,* 36**,** 2285-91.

FLACH, C., MURUET, W., WOLFE, C. D. A., BHALLA, A. & DOUIRI, A. 2020. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke,* 51**,** 2435-2444.

FUSTER, V. M., PHD, FACC; , RYDE´N, L., E. MD, PHD, FACC, FESC, CO-CHAIR;, ASINGER, R. W. M., FACC; , DAVID S. CANNOM, M., FACC; HARRY J. CRIJNS, MD, FESC; ROBERT L. FRYE, MD, MACC; JONATHAN L. HALPERIN, MD, FACC; G. NEAL KAY, MD, FACC; WERNER W. KLEIN, MD, FACC, FESC; SAMUEL LE´VY, MD, FACC, FESC;, ROBERT L. MCNAMARA, M., MHS, FACC; ERIC N. PRYSTOWSKY, MD, FACC;, L. SAMUEL WANN, M., FACC; D. GEORGE WYSE, MD, PHD, FACC, MEMBERS, T. F., RAYMOND J. GIBBONS, M., FACC, CHAIR; ELLIOTT M. ANTMAN, MD, FACC, VICE CHAIR; JOSEPH S. ALPERT, MD, FACC; DAVID P. FAXON, MD, FACC; VALENTIN FUSTER, MD, PHD, FACC; GABRIEL GREGORATOS, MD, FACC; LOREN F. HIRATZKA, MD, FACC; ALICE K. JACOBS, MD, FACC; RICHARD O. RUSSELL, MD, FACC*; SIDNEY C. SMITH, JR, MD, FACC, MEMBERS, E. C. F. P. G. P. C. & WERNER W. KLEIN, M., FACC, FESC, CHAIR; ANGELES ALONSO-GARCIA, MD, FACC, FESC; CARINA BLOMSTRO¨M-LUNDQVIST, MD, PHD, FESC; GUY DE BACKER, MD, PHD, FACC, FESC; MARCUS FLATHER, MD, FESC; JAROMIR HRADEC, MD, FESC; ALI OTO, MD,

FACC, FESC; ALEXANDER PARKHOMENKO, MD, FESC; SIGMUND SILBER, MD, PHD, FESC; ADAM TORBICKI, MD, FESC 2001. <Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation.pdf>.

GRAU, A. J. M. W., CHRISTIAN , MD, BUGGLE, F., MD, HEINRICH, A. & MD, M. G., MD, STEFAN NEUMAIER, MD, JOERG GLAHN, MD, TOBIAS BRANDT, MD, WERNER HACKE, MD, HANS-CHRISTOPH DIENER, MD, AND ON BEHALF OF THE GERMAN STROKE DATA BANK COLLABORATORS 2001. <Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke.pdf>.

HAEBERLIN, M. I., HELD, U., BAUMGARTNER, R. W., GEORGIADIS, D. & VALKO, P. O. 2020. Impact of intravenous thrombolysis on functional outcome in patients with mild ischemic stroke without large vessel occlusion or rapidly improving symptoms. *Int J Stroke,* 15**,** 429-437.

HANLEY, D. F., THOMPSON, R. E., ROSENBLUM, M., YENOKYAN, G., LANE, K., MCBEE, N., MAYO, S. W. & AMANDA J BISTRAN-HALL 3 , D. G., W ANDREW MOULD 3 , NATALIE ULLMAN 6 , HASAN ALI 3 , J RICARDO CARHUAPOMA 7 , CARLOS S KASE 8 , KENNEDY R LEES 9 , JESSE DAWSON 10 , ALASTAIR WILSON 9 , JOSHUA F BETZ 2 , ELIZABETH A SUGAR 2 , YI HAO 3 , RADHIKA AVADHANI 3 , JEAN-LOUIS CARON 11 , MARK R HARRIGAN 12 , ANDREW P CARLSON 13 , DIEDERIK BULTERS 14 , DAVID LEDOUX 15 , JUDY HUANG 7 , CULLY COBB 16 , GAURAV GUPTA 17 , RYAN KITAGAWA 18 , MICHAEL R CHICOINE 19 , HIREN PATEL 20 , ROBERT DODD 21 , PAUL J CAMARATA 22 , STACEY WOLFE 23 , AGNIESZKA STADNIK 24 , P LYNN MONEY 24 , PATRICK MITCHELL 25 , ROSARIO SARABIA 26 , SAGI HARNOF 27 , PAL BARZO 28 , ANDREAS UNTERBERG 29 , JEANNE S TEITELBAUM 30 , WEIMIN WANG 31 , CRAIG S ANDERSON 32 , A DAVID MENDELOW 33 , BARBARA GREGSON 33 , SCOTT JANIS 34 , PAUL VESPA 35 , WENDY ZIAI 3 , MARIO ZUCCARELLO 36 , ISSAM A AWAD 24 , MISTIE III INVESTIGATORS 2019. <MISTIE III Hanley, Thompson >.

HELDNER, M. R., JUNG, S., ZUBLER, C., MORDASINI, P., WECK, A., MONO, M. L., OZDOBA, C., EL-KOUSSY, M., MATTLE, H. P., SCHROTH, G., GRALLA, J., ARNOLD, M. & FISCHER, U. 2015. Outcome of patients with occlusions of the internal carotid artery or the main stem of the middle cerebral artery with NIHSS score of less than 5: comparison between thrombolysed and non-thrombolysed patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 86**,** 755-60.

HEUSCHMANN, P. U., BUSSE, O., WAGNER, M., ENDRES, M., VILLRINGER , A., RÖTHER , J., KOLOMINSKY-RABAS, P. L., BERGER, K. & FÜR DAS KOMPETENZNETZ SCHLAGANFALL, D. D. S. G. S. D. S. D. S. 2010. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland, Frequency and Care of Stroke in Germany. *Aktuelle Neurologie 2010; 37(7): 333-340*

, 37(7): 333-340.

HP, A. 1993. <Classifications subtypes of stroke Adams HP.pdf>.

KHATRI, P., CONAWAY, M. R., JOHNSTON, K. C. & ACUTE STROKE ACCURATE PREDICTION STUDY, I. 2012. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke,* 43**,** 560-2.

KHATRI, P., KLEINDORFER, D. O., DEVLIN, T., SAWYER, R. N., JR., STARR, M., MEJILLA, J., BRODERICK, J., CHATTERJEE, A., JAUCH, E. C., LEVINE, S. R., ROMANO, J. G., SAVER, J. L., VAGAL, A., PURDON, B., DEVENPORT, J., PAVLOV, A., YEATTS, S. D. & INVESTIGATORS, P. 2018. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA,* 320**,** 156-166.

KÖHRMANN, M., NOWE, T., HUTTNER, H. B. & P.D.A, T. E. T. B. S. T. B. K. R. A. S. M. B. D. A. B. S. S. A. S. 2009. Safety and Outcome after Thrombolysis in Stroke Patients with Mild Symptoms. *Cerebrovasc Dis*.

KOLOMINSKY-RABAS, L., P., WEBER, M., GEFELLER, O., NEUNDOERFER, B. & HEUSCHMANN, P. U. 2001. <Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria.pdf>.

KOU, W. H., WANG, X. Q., YANG, J. S., QIAO, N., NIE, X. H., YU, A. M., SONG, A. X. & XUE, Q. 2022. Endovascular treatment vs drug therapy alone in patients with mild ischemic stroke and large infarct cores. *World J Clin Cases,* 10**,** 10077-10084.

KWAH, L. K. & DIONG, J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother,* 60**,** 61.

KWAN, J. & HAND, P. 2006. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome. *QJM,* 99**,** 625-33.

LANGHORNE, P., RAMACHANDRA, S. & STROKE UNIT TRIALISTS, C. 2020. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev,* 4**,** CD000197.

MA, H., CAMPBELL, B. C. V., PARSONS, M. W., CHURILOV, L., LEVI, C. R., HSU, C., KLEINIG, T. J., WIJERATNE, T., CURTZE, S., DEWEY, H. M., MITEFF, F., TSAI, C. H., LEE, J. T., PHAN, T. G., MAHANT, N., SUN, M. C., KRAUSE, M., STURM, J., GRIMLEY, R., CHEN, C. H., HU, C. J., WONG, A. A., FIELD, D., SUN, Y., BARBER, P. A., SABET, A., JANNES, J., JENG, J. S., CLISSOLD, B., MARKUS, R., LIN, C. H., LIEN, L. M., BLADIN, C. F., CHRISTENSEN, S., YASSI, N., SHARMA, G., BIVARD, A., DESMOND, P. M., YAN, B., MITCHELL, P. J., THIJS, V., CAREY, L., MERETOJA, A., DAVIS, S. M., DONNAN, G. A. & INVESTIGATORS, E. 2019. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med,* 380**,** 1795-1803.

MADER, F. M. & SCHWENKE, R. 2020. <S3 Leitlinie (Kurzfassung) Schlaganfall_2020-07.pdf>.

MARKUS A. BUSCH & KUHNERT, R. 2017. <12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland.pdf>.

MAZYA, M. V., COORAY, C., LEES, K. R., TONI, D., FORD, G. A., BAR, M., FROL, S., MOREIRA, T., SEKARAN, L., SVIGELJ, V., WAHLGREN, N. & AHMED, N. 2018. Minor stroke due to large artery occlusion. When is

intravenous thrombolysis not enough? Results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur Stroke J,* 3**,** 29-38.
MENON, B. K., OSPEL, J. M., MCTAGGART, R. A., NOGUEIRA, R. G., DEMCHUK, A. M., POPPE, A., REMPEL, J. L., ZERNA, C., JOSHI, M., ALMEKHLAFI, M. A., FIELD, T. S., DOWLATSHAHI, D., VAN ADEL, B. A., SAUVAGEAU, E., TARPLEY, J., MOREIRA, T., BANG, O. Y., HECK, D., PSYCHOGIOS, M. N., TYMIANSKI, M., HILL, M. D., GOYAL, M. & INVESTIGATORS, E.-N. 2020. Imaging criteria across pivotal randomized controlled trials for late window thrombectomy patient selection. *J Neurointerv Surg*.
NAKAJIMA, M., HIRANO, T., NARITOMI, H. & MINEMATSU, K. 2010. Symptom progression or fluctuation in transient ischemic attack patients predicts subsequent stroke. *Cerebrovasc Dis,* 29**,** 221-7.
NG, F. C., COOTE, S., FROST, T., BLADIN, C. & CHOI, P. M. 2016. Utility of Computed Tomographic Perfusion in Thrombolysis for Minor Stroke. *Stroke,* 47**,** 1914-6.
NOGUEIRA, R. G., JADHAV, A. P., HAUSSEN, D. C., BONAFE, A., BUDZIK, R. F., BHUVA, P., YAVAGAL, D. R., RIBO, M., COGNARD, C., HANEL, R. A., SILA, C. A., HASSAN, A. E., MILLAN, M., LEVY, E. I., MITCHELL, P., CHEN, M., ENGLISH, J. D., SHAH, Q. A., SILVER, F. L., PEREIRA, V. M., MEHTA, B. P., BAXTER, B. W., ABRAHAM, M. G., CARDONA, P., VEZNEDAROGLU, E., HELLINGER, F. R., FENG, L., KIRMANI, J. F., LOPES, D. K., JANKOWITZ, B. T., FRANKEL, M. R., COSTALAT, V., VORA, N. A., YOO, A. J., MALIK, A. M., FURLAN, A. J., RUBIERA, M., AGHAEBRAHIM, A., OLIVOT, J. M., TEKLE, W. G., SHIELDS, R., GRAVES, T., LEWIS, R. J., SMITH, W. S., LIEBESKIND, D. S., SAVER, J. L., JOVIN, T. G. & INVESTIGATORS, D. T. 2018. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med,* 378**,** 11-21.
P.A. BARBER, M. U., J. ZHANG, M., A.M. DEMCHUK, M., M.D. HILL, M. & AND A.M. BUCHAN, F. 2001. <Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility.pdf>.
PANUGANTI, K. K., TADI, P. & LUI, F. 2023. <*Transient Ischemic Attack - StatPearls - NCBI Bookshelf.pdf*>.
PARK, T. H., HONG, K. S., CHOI, J. C., SONG, P., LEE, J. S., LEE, J., PARK, J. M., KANG, K., LEE, K. B., CHO, Y. J., SAPOSNIK, G., HAN, M. K. & BAE, H. J. 2013. Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making. *J Stroke Cerebrovasc Dis,* 22**,** 482-90.
PHIPPS, M. S. & CRONIN, C. A. 2020. Management of acute ischemic stroke. *BMJ,* 368**,** l6983.
POWERS, W. J., RABINSTEIN, A. A., ACKERSON, T., ADEOYE, O. M., BAMBAKIDIS, N. C., BECKER, K., BILLER, J., BROWN, M., DEMAERSCHALK, B. M., HOH, B., JAUCH, E. C., KIDWELL, C. S., LESLIE-MAZWI, T. M., OVBIAGELE, B., SCOTT, P. A., SHETH, K. N., SOUTHERLAND, A. M., SUMMERS, D. V., TIRSCHWELL, D. L. & AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE, C. 2018. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A

Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke,* 49**,** e46-e110.
PUETZ, V., SYLAJA, P. N., COUTTS, S. B., HILL, M. D., DZIALOWSKI, I., MUELLER, P., BECKER, U., URBAN, G., O'REILLY, C., BARBER, P. A., SHARMA, P., GOYAL, M., GAHN, G., VON KUMMER, R. & DEMCHUK, A. M. 2008. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke,* 39**,** 2485-90.
QIU, L., FU, F., ZHANG, W., HE, J., ZHAN, Z. & CHENG, Z. 2023. Prevalence, risk factors, and clinical outcomes of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol,* 270**,** 651-661.
RAJAJEE, V. M., KIDWELL, C. M., STARKMAN, S. M., OVBIAGELE, B. M., ALGER, J. R. P., VILLABLANCA, P. M., VINUELA, F. M., DUCKWILER, G. M., JAHAN, R. M., FREDIEU, A. M., SUZUKI, S. M. & AND SAVER, J. L. M. 2006. <Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke.pdf>.
REEVES, M., KHOURY, J., ALWELL, K., MOOMAW, C., FLAHERTY, M., WOO, D., KHATRI, P., ADEOYE, O., FERIOLI, S., KISSELA, B. & KLEINDORFER, D. 2013. Distribution of National Institutes of Health stroke scale in the Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke,* 44**,** 3211-3.
RINGLEB, P. A., HAMETNER, C., KÖHRMANN, M., FRANK, B., JANSEN, O., BERLIS, A., FISCHER, U., LAUFS, U., MORDASINI, P., SCHELLINGER, P. D., SCHUBERT, G. A., SONNBERGER, M., SYKORA, M., URBACH, H., WACHTER, R., WAGNER, M., WEILLER, C., HARLOFF, A. & LANGGUTH, P. 2022. S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
ROMANO, J. G., GARDENER, H., CAMPO-BUSTILLO, I., KHAN, Y., TAI, S., RILEY, N., SMITH, E. E., SACCO, R. L., KHATRI, P., ALGER, H. M., MAC GRORY, B., GULATI, D., SANGHA, N. S., CRAIG, J. M., OLDS, K. E., BENESCH, C. G., KELLY, A. G., BREHAUT, S. S., KANSARA, A. C., SCHWAMM, L. H. & MA, R. I. 2021. Predictors of Outcomes in Patients With Mild Ischemic Stroke Symptoms: MaRISS. *Stroke,* 52**,** 1995-2004.
SALEEM, Y., NOGUEIRA, R. G., RODRIGUES, G. M., KIM, S., SHARASHIDZE, V., FRANKEL, M., AL-BAYATI, A., BIANCHI, N. & HAUSSEN, D. C. 2020. Acute Neurological Deterioration in Large Vessel Occlusions and Mild Symptoms Managed Medically. *Stroke,* 51**,** 1428-1434.
SARTOR-PFEIFFER, J., LINGEL, M., STEFANOU, M.-I., KRUMBHOLZ, M., HENNERSDORF, F., ERNEMANN, U., POLI, S., FEIL, K., ZIEMANN, U. & MENGEL, A. 2023. Computed tomography perfusion imaging-guided intravenous thrombolysis in acute minor ischemic stroke. *Frontiers in Neurology,* 14.
SCHEPERS, V. P., KETELAAR, M., VISSER-MEILY, J. M., DEKKER, J. & LINDEMAN, E. 2006. Responsiveness of functional health status measures frequently used in stroke research. *Disabil Rehabil,* 28**,** 1035-40.

SCHWAB-MALEK, S., VATANKHAH, B., BOGDAHN, U., HORN, M. & AUDEBERT, H. J. 2010. Depressive symptoms and quality of life after thrombolysis in stroke: the TEMPiS study. *J Neurol,* 257**,** 1848-54.
SELVARAJAH, J. R., GLAVES, M., WAINWRIGHT, J., JHA, A., VAIL, A. & TYRRELL, P. J. 2009. Classification of minor stroke: intra- and inter-observer reliability. *Cerebrovasc Dis,* 27**,** 209-14.
SENERS, P., ARQUIZAN, C., FONTAINE, L., HASSEN, W. B., HELDNER, M. R., DAVIDE STRAMBO, S. N., EMMANUEL CARRERA, LAURA MECHTOUFF, MARGY & - MCCULLOUGH-HICKS, E. A. 2022. <Perfusion imaging and clinical outcome in acute minor stroke with large vessel occlusion.pdf>.
SHI, L., ZHANG, M., LIU, H., SONG, B., SONG, C., SONG, D. & XU, Y. 2014. Safety and outcome of thrombolysis in mild stroke: a meta-analysis. *Med Sci Monit,* 20**,** 2117-24.
SLAWSKI, D. & HEIT, J. J. 2021. Treatment Challenges in Acute Minor Ischemic Stroke. *Front Neurol,* 12**,** 723637.
SMITH, E. E., ABDULLAH, A. R., PETKOVSKA, I., ROSENTHAL, E., KOROSHETZ, W. J. & SCHWAMM, L. H. 2005. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke,* 36**,** 2497-9.
STEVEN R. MESSÉ, POOJA KHATRI, MATHEW J. REEVES, PHD ERIC E. SMITH, M., MPH JEFFREY L. SAVER, MD DEEPAK L. BHATT, MD,, MPH, MARIA V. GRAU-SEPULVEDA, MD, M. M. C., MS,, MGIST, ERIC D. PETERSON, M., MPH & GREGG C. FONAROW, M. L. H. S., MD 2016. <Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA?.pdf>.
STRAMBO, D., ZAMBON, A. A., ROVERI, L., GIACALONE, G., DI MAGGIO, G., PERUZZOTTI-JAMETTI, L., LA GIOIA, S., GALANTUCCI, S., COMI, G. & SESSA, M. 2015. Defining minor symptoms in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis,* 39**,** 209-15.
STRBIAN, D., PIIRONEN, K., MERETOJA, A., SAIRANEN, T., PUTAALA, J., TIAINEN, M., ARTTO, V., RANTANEN, K., HAPPOLA, O., KASTE, M., LINDSBERG, P. J. & HELSINKI STROKE THROMBOLYSIS REGISTRY, G. 2013. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients presenting with mild symptoms. *Int J Stroke,* 8**,** 293-9.
SYKORA, M., KREBS, S., SIMADER, F., GATTRINGER, T., GREISENEGGER, S., FERRARI, J., BERNEGGER, A., POSEKANY, A., LANG, W. & AUSTRIAN STROKE UNIT REGISTRY, C. 2022. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke,* 17**,** 109-119.
TSIVGOULIS, G., KARGIOTIS, O., DE MARCHIS, G., KOHRMANN, M., SANDSET, E. C., KARAPANAYIOTIDES, T., DE SOUSA, D. A., SARRAJ, A., SAFOURIS, A., PSYCHOGIOS, K., VADIKOLIAS, K., LEYS, D., SCHELLINGER, P. D. & ALEXANDROV, A. V. 2021. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. *Ther Adv Neurol Disord,* 14**,** 1756286421997368.

VACLAVIK, D., VOLNY, O., CIMFLOVA, P., SVUB, K., DVORNIKOVA, K. & BAR, M. 2022. The importance of CT perfusion for diagnosis and treatment of ischemic stroke in anterior circulation. *J Integr Neurosci,* 21**,** 92.

VAN SWIETEN, J. C. M., KOUDSTAAL, P. J. M., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. A. P. & VAN GIJN, J. M. 1988. Interobserver Agreement for the Assessment ofHandicap in Stroke Patients. *Stroke*

Volume 19

*May 1988***,** 604 - 607.

VAN DEN WIJNGAARD, I. R., ALGRA, A., LYCKLAMA, A. N. G. J., BOITEN, J., WERMER, M. J. & VAN WALDERVEEN, M. A. 2015. Value of Whole Brain Computed Tomography Perfusion for Predicting Outcome after TIA or Minor Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis,* 24**,** 2081-7.

VILLRINGER, K., GRITTNER, U., SCHAAFS, L. A., NOLTE, C. H., AUDEBERT, H. & FIEBACH, J. B. 2014. IV t-PA influences infarct volume in minor stroke: a pilot study. *PLoS One,* 9**,** e110477.

VON BAUMGARTEN, L., THIERFELDER, K. M., BEYER, S. E., BAUMANN, A. B., BOLLWEIN, C., JANSSEN, H., REISER, M. F., STRAUBE, A. & SOMMER, W. H. 2016. Early CT perfusion mismatch in acute stroke is not time-dependent but relies on collateralization grade. *Neuroradiology,* 58**,** 357-65.

WHITELEY, W. N., EMBERSON, J., LEES, K. R., 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. G., LINDLEY, R. I., LYDEN, P., OLIVOT, J. M., PARSONS, M., TONI, D., TOYODA, K., WAHLGREN, N., WARDLAW, J., DEL ZOPPO, G. J., SANDERCOCK, P., HACKE, W. & BAIGENT, C. 2016. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Neurology,* 15**,** 925-933.

XIN, X. Y., CHENG, L., YANG, Z., ZHANG, Y., ZENG, L. L. & LIU, J. R. 2019. Comparison Study of ASCO and TOAST Classification System in Chinese Minor Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis,* 47**,** 95-100.

YOU, S., SAXENA, A., WANG, X., TAN, W., HAN, Q., CAO, Y. & LIU, C. F. 2018. Efficacy and safety of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in mild ischaemic stroke: a meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol,* 3**,** 22-27.

ZHU, G., MICHEL, P., AGHAEBRAHIM, A., PATRIE, J. T., XIN, W., ESKANDARI, A., ZHANG, W. & WINTERMARK, M. 2013. Computed tomography workup of patients suspected of acute ischemic stroke: perfusion computed tomography adds value compared with clinical evaluation, noncontrast computed tomography, and computed tomography angiogram in terms of predicting outcome. *Stroke,* 44**,** 1049-55.

ZILONG HAO, MING LIU, DEREN WANG & BO WU, W. T. X. C. 2013. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke prospective data from a hospital stroke registry.

7 Anhang

7.1 Bestimmung des NIHSS

	Bereich	Punkte	Definition
1a	Bewusstseins-lage (Vigilanz)	0	wach (unmittelbar antwortend)
		1	benommen (Antwort oder Reaktion durch geringe Stimulation)
		2	Somnolent (wiederholte Stimulation) oder soporös (starke oder schmerzhafte Stimulation zum Erzielen von Bewegungen nötig)
		3	Koma (nur motorische/vegetative Reflexe oder keine Reflexe)
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter	
		0	Beide Fragen richtig beantwortet
		1	Eine Frage richtig beantwortet
		2	Keine Frage richtig beantwortet
1c	Befolgen von Aufforderungen	Aufforderung Augen zu schließen und Hand zu öffnen/schließen	
		0	Beide Aufforderungen richtig
		1	Eine Aufforderung richtig
		2	Keine Aufforderung richtig
2	Blickbewegung (Okulomotorik)	0	normal
		1	Partielle Blickparese, Augenmuskelparese
		2	Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese
3	Gesichtsfeld	0	Keine Einschränkung
		1	Partielle Hemianopsie
		2	Komplette Hemianopsie
		3	Bilaterale Hemianopsie (Blindheit)
4	Fazialisparese	0	normal
		1	Gering (Asymmetrie, verstrichene Nasolabialfalte)

		2	Partiell (Parese des unteren Gesichts)
		3	Vollständig auf einer oder beiden Seiten
5	Motorik Arme links/rechts	0	Kein Absinken (> 10 sec)
		1	Absinken (innerhalb 10 sec)
		2	Anheben gegen Schwerkraft möglich
		3	Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft
		4	Keine Bewegung
6	Motorik Beine links/rechts	0	Kein Absinken (> 5 sec)
		1	Absinken (innerhalb 5 sec)
		2	Anheben gegen Schwerkraft möglich
		3	Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft
		4	Keine Bewegung
7	Extremitäten-ataxie	0	fehlend
		1	in einer Extremität
		2	in zwei Extremitäten
8	Sensibilität	0	Normal
		1	Leicht bis mittelschwer (reduzierte Spitz-/Stumpfdiskrimination)
		2	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust (für Berührung)
9	Sprache	0	Normal
		1	Leichte bis mittelschwere Aphasie (Wortflüssigkeit oder Sprach-verständnis, Unterhaltung schwierig bis unmöglich)
		2	Schwere Aphasie (nur Fragmente, Interpretation nötig)
		3	Stumm, globale Aphasie (Sprachproduktion nicht verwertbar)
10	Dysarthrie	0	Normal
		1	Leicht bis mittelschwer (verwaschen)
		2	Schwer, anarthrisch (unverständlich)

11	Neglect	0	Keine Abnormalität
		1	Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerk-samkeit bei bilateraler Stimulation
		2	Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit, Orientierung nur zu einer Seite des Raums

7.2 SOP Datei Aufklärung zur Lyse-Therapie

UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN	**Aufklärung und Einwilligung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt**	**Neurologische Klinik** Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Ulf Ziemann

Aufklärung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt

Liebe Patientin, lieber Patient,

Ihr Schlaganfall soll mit dem Arzneimittel Alteplase (rt-PA) behandelt werden. Alteplase greift in den Blutgerinnungsprozess ein und kann dafür sorgen, dass ein Blutgerinnsel aufgelöst wird, das ein Blutgefäß im Kopf verstopft. Die Wirksamkeit der Gerinnselauflösung (Lyse-Therapie) mit Alteplase (rt-PA) beim akuten Hirninfarkt ist in klinischen Studien gut belegt. Daher ist die Lyse-Therapie mit Alteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der Beschwerden zugelassen.

Häufigere Nebenwirkungen (1-10%) sind Blutungskomplikationen in Form von Nasenbluten, Blutergüssen an Einstichstellen sowie Hirnblutungen. Hirnblutungen treten insgesamt bei etwa jedem 10. Betroffenen auf, sind aber in der Hälfte der Fälle klein und führen nicht zu einer Zunahme der körperlichen Beschwerden. Bei etwa jedem 20.-30. Betroffenen (3-5%) kommt es jedoch zur Verstärkung der Beschwerden durch die Blutung. Manchmal sind Bluttransfusionen notwendig. Bei etwa jedem 50.-100. Betroffenen (1-2%) verläuft eine Lyse-assoziierte Blutung tödlich.

Seltene Nebenwirkungen (<1%) sind allergische Reaktionen mit Juckreiz, Hautausschlag und manchmal Blutdruckabfall. Als **sehr seltene Nebenwirkung** (<0,1%) sind grundsätzlich schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zu nennen.

Folgende Lysetherapie soll vorgenommen werden:

- ☐ i.v.-Lysetherapie im Rahmen der Zulassung, Zeitfenster 0 bis 4,5 Stunden
- ☐ i.v.-Lysetherapie außerhalb der Zulassung als individueller Heilversuch
- ☐ i.a.-Lysetherapie außerhalb der Zulassung als individueller Heilversuch

SOP Aufklärung und Einwilligung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt		
Stand: 02.07.2018	Autor/Ansprechpartner: S. Poli und A. Mengel	Gültig für: Neurologische Klinik, UKT
Autorisiert von: U. Ziemann	Autorisiert am: 02.07.2018	Gültig bis: 01.07.2021

Kontraindikationen für Lyse-Therapie (stets auszufüllen!)
☐ Intrakranielle Blutung in der zerebralen Bildgebung
☐ Alter <16 oder >80 Jahre (→ off-label Thrombolyse erwägen)
☐ Zeitfenster > 4,5 Std. oder unbekannter Symptombeginn (inkl. Wake-up Stroke) (→ off-label Thrombolyse erwägen)
☐ geringfügige neurologische Defizite (z.B. NIHSS 0 bis 4) (→CT-Perfusion (CTP)-basierte Thrombolyse erwägen (off-label): keine Lyse, wenn keine CT-Perfusion-Läsion und kein NCCT-CTP-Mismatch)
☐ Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls (→ CTP- und/oder MR-basierte Thrombolyse erwägen (off-label): Stroke-Mimic?)
☐ Blutglukosespiegel <50 oder >400 mg/100 mL (→ CTP- und/oder MR-basierte Thrombolyse erwägen (off-label): Stroke-Mimic?)
☐ V.a. Subarachnoidalblutung (selbst bei normalem CCT)
☐ unkontrollierbare schwere arterielle Hypertonie (>185/110 mmHg)
☐ Thrombozytenzahl <100.000/mm³ (nur bei begründetem Verdacht Labor abwarten; ansonsten Thrombolyse starten und bei Vorliegen der Thrombozytenzahl ggf. stoppen)
☐ bekannte hämorrhagische Diathese
☐ manifeste oder kurz zurückliegende schwere oder lebensgefährliche Blutung
☐ oraler Antikoagulation mit VKA und INR >1,7 (→ siehe unten: Flowchart „Hemochron-basierte Lyse-Entscheidung")
☐ oraler Antikoagulation mit DOAK und Plasmakonzentration >30 ng/mL (→ siehe unten: Flowchart „Hemochron-basierte Lyse-Entscheidung")
☐ Antikoagulation mit Heparin <48 Std. und erhöhter PTT (→ Protamin vor Thrombolyse erwägen (off-label))
☐ Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen <48 Std. und erhöhter Anti-Xa-Aktivität
☐ Anamnese für nicht-traumatische intrakranielle Blutung
☐ Anamnese für ZNS-Schädigung (z.B. Neoplasma, intrakranielle oder spinale OP) (→ off-label Thrombolyse erwägen)
☐ Asymptomatische intrakranielle Aneurysmen >7 mm oder arterio-venösen Missbildung
☐ bakterieller Endokarditis oder Perikarditis (→ MR-basierte Thrombolyse erwägen (off-label): keine Lyse, wenn multiplen Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen)
☐ akuter Pankreatitis
☐ Ösophagusvarizen
☐ extrakranielle arterielle Aneurysmen oder arterio-venösen Missbildungen (→ Rücksprache mit Fachdisziplin)
☐ Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko (→ Rücksprache mit Fachdisziplin)
☐ schwerer Lebererkrankung inkl. Leberversagen, Zirrhose, Pfortader-Hochdruck und aktiver Hepatitis
☐ Schwangerschaft (→ off-label Thrombolyse erwägen)
< 10 Tage zurückliegender:
☐ traumatischer externer Herzmassage
☐ Entbindung (→ Rücksprache mit Gynäkologie)
☐ Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (z.B. Vena subclavia oder Vena jugularis)
☐ Biopsie an nicht komprimierbaren Stellen
< 3 Monate zurückliegende:
☐ ulzerative Erkrankrankung im Gastrointestinal-Trakt (→ Rücksprache mit Fachdisziplin)
☐ größere OP oder schweren Traumen (→ Rücksprache mit Fachdisziplin)
☐ Schlaganfall/TIA (→ MR-basierte Thrombolyse erwägen (off-label): keine Lyse, wenn ausgedehnte und/oder Kontrastmittel-aufnehmende subakute Infarkte)

SOP Aufklärung und Einwilligung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt		
Stand: 02.07.2018	Autor/Ansprechpartner: S. Poli und A. Mengel	Gültig für: Neurologische Klinik, UKT
Autorisiert von: U. Ziemann	Autorisiert am: 02.07.2018	Gültig bis: 01.07.2021

Einwilligungserklärung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt

Ich habe die von Frau/Herrn ..... (Name des/r Arztes/Ärztin in Druckbuchstaben) unternommene Aufklärung über Art und Durchführung sowie Risiken der betreffenden Behandlung verstanden und hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen; die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet.

☐ Ich willige in die geplante Behandlung ein

☐ Ich lehne die geplante Behandlung ab

....

Datum und Uhrzeit (eigenhändig) Name (Druckbuchstaben) und Unterschrift des/r Patienten/in (eigenhändig)

oder (falls der Patient mündlich zugestimmt hat, aber nicht selbst schreiben kann):
Die Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie erfolgte in Gegenwart eines/r unabhängigen Zeugen/in.

....

Datum und Uhrzeit (eigenhändig) Name (Druckbuchstaben) und Unterschrift des/r Zeugen/in (eigenhändig)

Telefonnummer des/r Zeugen/in: .....

Notfallindikation zur Lysetherapie

Die Patientin/der Patient war aufgrund folgender Defizite nicht vollständig einwilligungsfähig:

☐ Sprachstörung

☐ Bewusstseinsstörung

☐ anderes (Freitext): .....

Aufgrund der anzunehmenden Heilungschancen im vorliegenden Fall soll die Lysetherapie daher als Notfallindikation durchgeführt werden.
Folgende/r Angehörige/r oder Begleitperson wurde über die geplante Therapie zusätzlich aufgeklärt und im Sinne des Patienten in die Entscheidung einbezogen:

....

Datum und Uhrzeit (eigenhändig) Name (Druckbuchstaben) und Unterschrift des/r Angehörigen oder Begleitperson (eigenhändig)

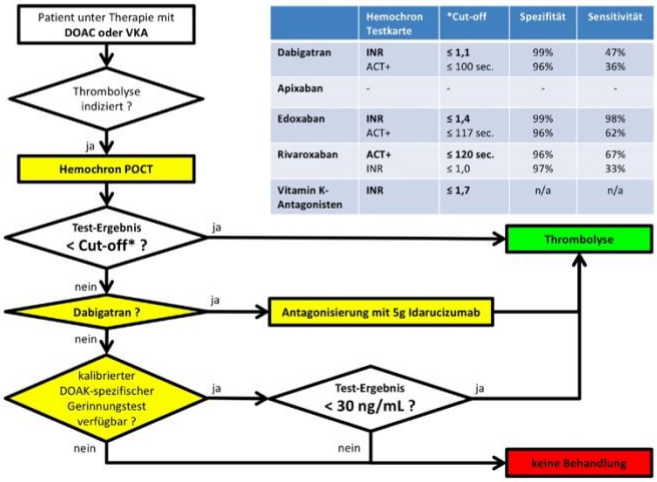
....

Datum und Uhrzeit (eigenhändig) Name (Druckbuchstaben) und Unterschrift des/r Arztes/Ärztin (eigenhändig)

SOP Aufklärung und Einwilligung zur Lyse-Therapie bei akutem Hirninfarkt		
Stand: 02.07.2018	Autor/Ansprechpartner: S. Poli und A. Mengel	Gültig für: Neurologische Klinik, UKT
Autorisiert von: U. Ziemann	Autorisiert am: 02.07.2018	Gültig bis: 01.07.2021

Flowchart „Hemochron POCT-basierte Lyse-Entscheidung" (→ SOP orale Antikoagulation)

Hemochron POCT-basierte Lyse-Entscheidung



	Hemochron Testkarte	*Cut-off	Spezifität	Sensitivität
Dabigatran	INR ACT+	≤ 1,1 ≤ 100 sec.	99% 96%	47% 36%
Apixaban	-	-	-	-
Edoxaban	INR ACT+	≤ 1,4 ≤ 117 sec.	99% 96%	98% 62%
Rivaroxaban	ACT+ INR	≤ 120 sec. ≤ 1,0	96% 97%	67% 33%
Vitamin K-Antagonisten	INR	≤ 1,7	n/a	n/a

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Score

NIH-Stroke Scale

Dr. med. Sven Poli / 8.6.2009

			komatös		nicht komatös			
					intubiert		nicht intubiert	
Item		Bemerkungen	min	max	min	max	min	max
1a	Bewusstseinszustand		3	3	0	2	0	2
1b	Fragen zum Bewusstseinzustand	Aphasie=2	2	2	1	1	0	2
1c	Aufforderungen		2	2	0	2	0	2
2	Blickbewegung	OCR!	0	2	0	2	0	2
3	Gesichtsfeld	Schreckreiz! (Auslöschung=1)	0	3	0	3	0	3
4	Faciale Parese	(bds. faziale Parese o. Fazialisparese=3)	3	3	0	3	0	3
5a	Parese Arme re.	Willkürbewegung, kein Schmerzreiz! (Amputation o. Fraktur=9)	4	4	0	4	0	4
5b	Parese Arme li.		4	4	0	4	0	4
6a	Parese Beine re.		4	4	0	4	0	4
6b	Parese Beine li.		4	4	0	4	0	4
7	Ataxie	(hochgradige Parese=0, Amputation o. Fraktur=9)	0	0	0	2	0	2
8	Sensibilität		2	2	0	2	0	2
9	Sprache	ggf. schreiben lassen	3	3	0	3	0	3
10	Dysarthrie		2	2	9	9	0	2
11	Neglect	(Anosognosie=1)	2	2	0	2	0	2
	TOTAL		35	40	1	38	0	41

7.3 Fragebögen für das Telefoninterview

ATTICUS EudraCT Nr. 2014-005109-19 Zent.-Nr. / Pat.-Nr.	Datum:

Fragebogen über die Folgen eines Schlaganfalls
(SIS-16 - Version 3.0)

1. In den vergangenen 2 Wochen, wie schwer ist es Ihnen gefallen…	**Gar nicht schwer**	**Etwas schwer**	**Ziemlich schwer**	**Sehr schwer**	**Gar nicht möglich**
a. sich oben herum anzuziehen (von der Taille aufwärts)?	5	4	3	2	1
b. sich zu waschen (Bad, Dusche…)?	5	4	3	2	1
c. schnell auf die Toilette zu kommen?	5	4	3	2	1
d. Ihre Blase zu kontrollieren (ohne Mißgeschicke)?	5	4	3	2	1
e. Ihren Darm zu kontrollieren (ohne Mißgeschicke)?	5	4	3	2	1
f. zu stehen, ohne das Gleichgewicht zu verlieren?	5	4	3	2	1
g. einkaufen zu gehen?	5	4	3	2	1
h. schwere Hausarbeiten zu erledigen?	5	4	3	2	1
i. zu sitzen, ohne das Gleichgewicht zu verlieren?	5	4	3	2	1
j. zu gehen, ohne das Gleichgewicht zu verlieren?	5	4	3	2	1
k. aus dem Bett auf einen Stuhl zu gelangen ?	5	4	3	2	1
l. schnell zu gehen?	5	4	3	2	1
m. einen Treppenabsatz zu steigen?	5	4	3	2	1
n. ungefähr 100 Meter weit zu Fuß zu gehen?	5	4	3	2	1
o. in ein Auto ein- und auszusteigen?	5	4	3	2	1
p. mit Ihrer vom Schlaganfall betroffenen Hand schwere Sachen zu tragen?	5	4	3	2	1

Copyright 1999 © University of Kansas Medical Center, Kansas City All Rights Reserved
SIS-16-Patient – Germany/German – 24 Feb 03 – Mapi Research Institute.
ID1848 / SIS-16-Patient_AU3.0_ger-DE.doc

EQ-5D-5L

Gesundheitsfragebogen

Deutsche Version für Deutschland

(German version for Germany)

Germany (German) v.2 © 2010 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe große Probleme herumzugehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen ❑

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN *(z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)*

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ❑

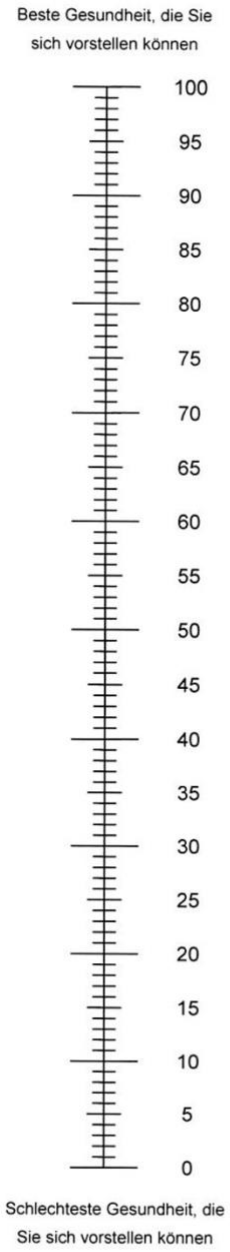
ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ❑

Germany (German) v.2 © 2010 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
  0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE = ☐



Germany (German) v.2 © 2010 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie mit dem Schwerpunkt Vaskuläre Erkrankungen unter der Betreuung von Frau PD Dr. Annerose Mengel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte gemeinsam mit der Betreuerin Frau PD Dr. Annerose Mengel.

Die Literaturrecherche und die Datenerhebung wurden nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. Annerose Mengel eigenständig durch mich durchgeführt. Der mRS 90d wurde mittels eines strukturiertem Telefoninterview durch mich erhoben. Ebenso wurde das Bildmaterial durch mich ausgewertet.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach Anleitung durch Frau PD Dr. Annerose Mengel eigenständig durch mich.

Die verfassten Manuskripte wurden von mir mitbearbeitet und erhielten eine kritische Durchsicht.

Ich versichere, die Dissertation selbständig nach Anleitung durch Frau PD Dr. Annerose Mengel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Mit einem Teil der Daten, die von mir für diese Dissertation erhoben wurden, wurden die Analysen für das Paper „Computed tomography perfusion imaging-guided intravenous thrombolysis in acute minor ischemic stroke“ durchgeführt.

Außerdem wurden Daten, die im Rahmen dieser Dissertation erhoben wurden, für das Paper „Regional computed tomography perfusion deficits in patients with hypoglycemia: two case reports“ verwendet.

Stuttgart, den 03.04.2025

9 Veröffentlichungen

- Jennifer Sartor-Pfeiffer, Mirjam Lingel, Maria-Ioanna Stefanou, Tobias Lindig, Benjamin Bender, Sven Poli, Ulf Ziemann, Andreas Fritsche, Katharina Feil und Annerose Mengel (2022) “Regional computed tomography perfusion deficits in patients with hypoglycemia: two case reports.
  Neurological Research and Practice 4.36
  https://doi.org/10.1186/s42466-022-00201-z

- Sartor.Pfeiffer J, Lingel M, Stefanou M-I, Krumbholz M, Hennersdorf F, Ernemann U, Poli S, Feil K, Ziemann U und Mengel A (2023) Computed tomography perfusion imaging-guided intravenous thrombolysis in acute minor ischemic stroke.
  Front. Neurol. 14:1284058
  doi: 10.3389/fneur.2023.1284058