

Klinik Biberach  
Medizinische Fakultät  
Universität Ulm  
Prof. Dr. med. Christian von Tirpitz

# Intravenöse Lysetherapie bei akut ischämischem Schlaganfall

Eine Analyse der Stroke Unit der Klinik Biberach

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Pinar Bakraç  
Friedrichshafen

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Wirth  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian von Tirpitz  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hayrettin Tumanli  
Tag der Promotion: 12.12.2019

Meinen lieben Eltern und Geschwistern gewidmet  
Canım babam, annem, ablarlarım ve kardeşime aramağan

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
Fragestellung .....	7
<b>2 Methoden</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>13</b>
3.2 Outcome .....	25
3.2.1 Mortalität .....	25
3.2.2 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie .....	30
3.2.3 Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit .....	33
3.2.4 Behandlungs-Zeitintervalle .....	39
3.2.4.1 Entwicklung des klinikinternen Behandlungsbeginns .....	39
3.2.4.2 Überblick über die Häufigkeiten der intrahospitaler Mortalität, der symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien sowie über den durchschnittlichen klinikinternen Behandlungsbeginn .....	41
3.2.4.3 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie in Abhängigkeit des klinikinternen Behandlungsbeginns .....	42
3.2.4.4 Schweregrad und Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in Abhängigkeit des klinikinternen Behandlungsbeginns .....	43
3.2.4.5 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie und ihre Abhängigkeit vom Zeitraum Symptomeintritt bis Therapiebeginn .....	44
3.2.4.6 Zeitintervall von Symptomeintritt bis Krankenhausaufnahme .....	46
3.3. Zusammenfassung der Outcomes .....	46
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>48</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>64</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>66</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>79</b>

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungen

ARR	absolute Risikoreduktion
Abb.	Abbildung
aHT	Arterielle Hypertonie
cCT	cranielle Computertomografie
cMRT	cranielle Magnetresonanztomografie
D.m.	Diabetes mellitus
DNT	Door-to-Needle-Time
HCL	Hypercholesterinämie
KE	Kardioembolie
MaA	Makroangiopathie
MiA	Mikroangiopathie
Min.	Minute
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Heart and Stroke Scale
NNT	Number Needed to Treat
ONT	Onset-to-Needle-Time
ODT	Onset-to-Door-Time
RI	Reinfarkt
sicH	symptomatisch intracerebrale Hämorrhagie
Tab.	Tabelle
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
ukÄ	unbekannte/ konkurrierende Ätiologie
VHF	Vorhofflimmern

## 1 Einleitung

In der folgenden Arbeit wird das Patientenkollektiv mit einem Schlaganfall, welcher durch Minderperfusion (Ischämie) von Hirnarealen entsteht, betrachtet. Der Begriff Apoplex ist veraltet [126]. Zur besseren Übersicht wird in dieser Arbeit die männliche Form „Patient“ verwendet und gilt sowohl für Patientinnen als auch für Patienten. In Abschnitten, die geschlechterspezifische Unterscheidungen hervorheben, wird auch die feminine Form „Patientinnen“ gebraucht.

Der Schlaganfall stellt einen medizinischen Notfall dar [126]. Er wird von der Weltgesundheitsorganisation WHO als ein sich schnell entwickelndes Zeichen einer fokalen oder globalen cerebralen Funktionsstörung mit konsekutiven Symptomen, der eine vaskuläre Ätiologie zugrunde liegt, definiert [51]. Sie ist also Folge einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns [126]. Etwa 85 bis 87% der Schlaganfälle resultieren aus einer verminderten bzw. sistierten arteriellen Durchblutung des Gehirns, wohingegen es sich bei 10 bis 15% um intracerebrale und bei etwa 3 bis 5% um subarachnoidale, subdurale oder epidurale Blutungen handelt [80].

Der Schlaganfall zählt weltweit zur zweithäufigsten und in Deutschland nach Krebs- und Herzerkrankungen zur dritthäufigsten Todesursache [53]. Nach den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters liegt die jährliche Inzidenz in Deutschland bei 1,82/100.000 Einwohnern (Männer 2,0/100.00 und Frauen 1,7/100.000) [51]. Rund 80% der Patienten sind über 60 Jahre alt [51]. Im Jahr 2008 kam es in Deutschland zu 196.000 Erstereignissen und 66.000 Rezidiven sowie zu 63.000 Schlaganfallbedingten Todesfällen [53]. Dank Fortschritten in der Prävention und Therapie konnte die Inzidenz und Mortalitätsrate in den hoch entwickelten Ländern in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden [18,42]. Dies ist vergleichbar mit der sinkenden Mortalität bei koronaren Herzerkrankungen [53]. Aufgrund des demografischen Wandels und der damit zunehmenden Lebenserwartung wird, trotz gleich oder nur leicht sinkender Rate an Neuerkrankungen, dennoch ein Anstieg der Gesamtzahl an Schlaganfällen erwartet [18,51,53].

Die steigende Lebenserwartung bringt wichtige Folgen für das Gesundheitswesen mit sich [19]. Hochrechnungen der WHO zufolge wird zum Beispiel in der Europäischen Union (...) die Schlaganfallinzidenz von 1,1 Millionen im Jahre 2000

## 1 Einleitung

auf ca. 1,5 Millionen im Jahre 2025 steigen [53]. Etwa 40% der Patienten sterben innerhalb der ersten zwölf Monate [51]. Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Behinderung [18,53].

Die wichtigsten *Ätiologien* des ischämischen Schlaganfalls sind Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Kardioembolie. Weniger häufige Ursachen sind Arteriendissektionen, Vaskulitiden, Koagulopathien, hämatologische Erkrankungen und andere Leiden [44]. Diese Ätiologien wurden von der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) definiert und werden in dieser Arbeit verwendet (s. Kapitel Methoden).

Eine große Rolle in der Entwicklung des Schlaganfalls stellen die *Risikofaktoren* dar. Nicht modifizierbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und Heredität [42]. Modifizierbare Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, Kokain- und Alkoholabusus, Adipositas, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Hyperhomocysteinämie, Karotisstenose, Reinfarkte bzw. transitorisch ischämische Attacke etc. [42,104].

Für die Therapie des akut ischämischen Schlaganfalls ist seit 1996 in Nordamerika [43,88] und seit 2000 in Deutschland der rekombinante Gewebsplasminogenaktivator rt-PA (Alteplase, Actilyse®) zugelassen. Die *intravenöse Thrombolyse* mit rt-PA ist eine gesicherte, effektive Behandlung des akut ischämischen Schlaganfalls [89,93,133]. Aktuell ist sie die einzige (evidenzbasierte und effektive) medikamentöse Therapie [32,46,49,137] und wird daher von nationalen und internationalen klinischen Leitlinien empfohlen [35]. Es konnte gezeigt werden, dass sie das funktionelle Outcome langfristig verbessert (...) [41,72], d. h. die körperliche Bedürftigkeit nach Schlaganfall signifikant reduziert [35]. Beobachtungsstudien wie STARS, CASES und SITS-MOST zeigten eine akzeptable Sicherheit und Effizienz in der klinischen Praxis auf [35]. Derzeit beträgt der Zeitraum für die intravenöse Applikation des rt-PA (gemäß der ECASS III und der SITS-Registerstudie) bis zu 3-4,5 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptome [8,46,77,88,106,127,133,136]. Die Europäische Schlaganfall-Organisation und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfehlen entsprechend bei invalidisierendem ischämischem Schlaganfall die systemische Gabe von Alteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn [79]. Die

## 1 Einleitung

Number Needed to Treat (NNT) für die systemische Lysetherapie liegt bei 7 innerhalb von 3 Stunden und bei 15 innerhalb von 3 bis 4,5 Stunden [80]. Bei einer Gabe von 5 bis 6 Stunden nach Symptombeginn steigt das Risiko für eine cerebrale Hämorrhagie [23]. Die Dosis der Actilyse® beträgt 0,9 mg pro Kilogramm Körpergewicht [4] und wird über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Dabei wird 10% der Gesamtdosis werden als Bolus appliziert. Die Entscheidung über die Therapie trifft der behandelnde Arzt anhand der klinischen, apparativen und radiologischen Befunde [51]. Zur Indikationsstellung der Thrombolysetherapie muss ein hämorrhagischer Infarkt mittels cranieller Computertomografie (cCT) oder cranieller Magnetresonanztomografie (cMRT) sicher ausgeschlossen sein [51]. Eine cCT ist bei akutem Schlaganfall wegen ihrer schnellen Verfügbarkeit meist ausreichend [79]. Eine absolute Kontraindikation für die intravenöse Thrombolysetherapie mit Alteplase stellt somit die intracerebrale Hämorrhagie dar. Ebenfalls kontraindiziert ist die Lysetherapie bei Patienten mit chirurgischem Eingriff oder Trauma in den letzten 14 Tagen, gastrointestinaler Blutung in den letzten 21 Tagen oder einer malignen Erkrankung mit infauster Prognose [51]. Bei Patienten mit sehr schweren Symptomen (NIHSS Score >25) und ausgedehnten Infarktfrühzeichen im cCT oder bei Patienten mit unkontrollierbarer Hypertonie (RR >185/110), ist die Behandlung mit rt-PA in der Regel kontraindiziert (relative Kontraindikation) [126]. Bei leichten (NIHSS Score 1-4) und sehr schweren Schlaganfällen (NIHSS Score >25) konnte der positive Effekt dieser Therapie nicht gesichert werden [89,126]. Die Altersbeschränkung von über 80 Jahren gilt nicht mehr als Kontraindikation, da in mehreren Studien ein positiver Therapieeffekt bei älteren Patienten gezeigt werden konnte [126].

Laut Heuschmann et al. erhielten 2007 8,5% aller Schlaganfallpatienten eine Lysetherapie mit rt-PA, 2008 waren es 9,6% und 2009 sogar 12,1%, der Prozentsatz nimmt in den letzten Jahren kontinuierlich zu [53]. Dennoch wird angenommen, dass nicht genügend Patienten mit akutem Schlaganfall behandelt worden sind. Aufgrund des limitierten therapeutischen Zeitfensters, der ungenügenden Aufklärung der Bevölkerung und der Fachleute, sowie der übermäßigen Befürchtung einer sekundären intracerebralen Blutung [100], erhalten z.B. in den USA nur etwa 2-5% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine Lysetherapie [35,88,121,136].

## 1 Einleitung

Erfahrene Kliniken mit mehr als 5 intravenöse rt-PA-Behandlungen pro Jahr haben eine niedrigere Mortalitätsrate als Kliniken mit weniger Behandlungen [52]. Leitliniengerecht sollte die Behandlung von Schlaganfallpatienten auf einer *Stroke Unit* erfolgen [18,126] um das Risiko von Tod und (körperlicher) Behinderung zu minimieren [126]. Alle akuten Schlaganfallpatienten benötigen eine spezialisierte, multidisziplinäre Versorgung, wie sie auf einer Stroke Unit geboten werden kann [79]. Eine Stroke Unit ist ein räumlich abgegrenzter Teil einer Station, auf der ausschließlich Schlaganfallpatienten von einem spezialisierten multidisziplinären Team behandelt werden [79]. Sie besteht aus Ärzten und Pflegepersonal sowie Physiotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeitern. Das strukturierte Management beeinflusst das Schlaganfall-Outcome positiv [79,126]. Typische Elemente des Stroke-Unit-Therapiekonzeptes sind: medizinische Diagnostik inklusive bildgebende Verfahren zur ätiologischen Einordnung des Schlaganfalls und frühen Sekundärtherapie, frühzeitige Mobilisation, Vorbeugung von Komplikationen, frühzeitige und kontinuierliche Rehabilitation durch das multidisziplinäre Therapeutenteam [79]. Verglichen mit einer allgemeinen Station, ist die Behandlung auf einer Stroke Unit sehr effektiv, da sie die Mortalität, Morbidität [61] sowie das Risiko der körperlichen Bedürftigkeit und die Weiterbetreuung in einem Pflegeheim [79] oder der kompletten häuslichen Pflege senkt [79,126]. Der Nutzen ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Subtyp oder Schweregrad des Schlaganfalls [78]. Die Behandlung auf der Stroke Unit ist insgesamt kosteneffektiv [79]. Seit der Einführung von Stroke Units hat sich das Schlaganfallmanagement in den letzten 20 Jahren enorm verbessert [35]. „Eine systematische Übersicht konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität (absolute Risikoreduktion, ARR 3%), der körperliche Bedürftigkeit (5% Zunahme der Überlebenden ohne körperliche Bedürftigkeit) und der institutionalisierten Pflegebedürftigkeit (ARR 2%) für auf Stroke Units behandelte Patienten im Vergleich zu auf Normalstationen behandelte Patienten bestätigen“ [79]. In Deutschland existieren 163 regionale und überregionale Stroke Units (...) (Stand Mai 2010) [53]. Es wird geschätzt, dass derzeit zwischen 45 bis 50% der Schlaganfallpatienten in Deutschland auf einer Stroke Unit behandelt werden [53].

Reversible neuronale Funktionsverluste treten unter einer kritischen Perfusion von 20ml/100g/min auf [79]. Bei weiterem Perfusionsabfall unter 12ml/100g/min kommt es zu einer irreversiblen Schädigung bzw. Infarzierung [79]. In Tierstudien

## 1 Einleitung

determiniert die Zeit bis zur Reperfusion das Infarktvolumen [109]. Daher ist das oberste Therapieprinzip des ischämischen Schlaganfalls, die Durchblutung des Gehirnareals rasch wieder herzustellen [79]. Es gilt, je schneller der Behandlungsbeginn, desto besser das Outcome [51,91]. Das heißt, dass der Nutzen der Therapie stark zeitabhängig ist [110]. Ziel ist ein Behandlungsbeginn innerhalb von 60 Minuten nach Eintreffen des Patienten ins Krankenhaus, da der Grundsatz „Time is Brain“ gilt [126]. Bei einem Behandlungsbeginn innerhalb von 90 Minuten nach Einsetzen der Symptome liegt die NNT für ein hervorragendes Outcome bei 4 und zwischen 180 und 270 Minuten bereits bei 14 [69]. Das Zeitintervall von Krankenhausaufnahme (door) des Patienten bis zur Verabreichung der rt-PA (needle) wird als *Door-to-Needle-Time* und das Intervall zwischen Symptombeginn (onset) und Krankenhausaufnahme (door) als *Onset-to-Door-Time* definiert. Die *Onset-to-Needle-Time* (ONT), die Zeit zwischen neurologischem Symptombeginn und intravenöser Applikation des rt-PA, stellt den Zeitraum der Indikation dar (s. Kapitel Methodik).

Die symptomatische intracerebrale Hämorrhagie ist eine (verheerende) Komplikation der intravenösen Thrombolyse [25, 31, 32, 41, 74, 101, 121], welche mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist [72, 88]. Die *sekundäre Hirnblutung* wird von der NINDS-Gruppe (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) als intracerebrale Hämorrhagie definiert, die im cCT als solche dokumentiert wurde und in zeitlichem Zusammenhang mit der Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten steht [93, 115]. Die Kriterien für eine Hirnblutung unterscheiden sich in den verschiedenen Studien hinsichtlich der Größe der Blutung und des Zeitpunktes des Auftretens [115]. Während die NINDS, SITS-MOST und DEFUSE einen Zeitraum von 36 Stunden für die Blutung nach Lysetherapie setzen, beträgt dieser Zeitraum bei der ECASS II-Studie sieben Tage [115]. Die Häufigkeit der intracerebralen Hämorrhagie liegt bei etwa 6 bis 7% [41].

Zur Einschätzung des initialen Schweregrades des Schlaganfalls kann der *National Institute of Stroke Scale Score (NIHSS)* angewandt werden, der durch eine neurologische Untersuchung des Patienten bei Erstaufnahme durch den Arzt im Krankenhaus erhoben wird (s. Kapitel Methodik).

Um körperliche Einschränkungen nach Schlaganfall zu beschreiben wird die

## 1 Einleitung

Rankin-Skala angewandt. Sie wurde von der United Kingdom Transient Ischaemic Attack Study Group modifiziert. Mit der *modifizierten Rankin-Skala (mRS)* kann die körperliche Selbstständigkeit des Patienten in den Alltagsaktivitäten anhand von Zahlen von 0 bis 6 quantifiziert werden [9]. Die mRS ermöglicht auch den Vergleich des neurologischen Status zwischen den Patienten [125]. Um die Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit zu beschreiben kann die *mRS-Differenz ( $\Delta mRS$ )* bestimmt werden (s. Kapitel Methoden).

Trotz Einführung der Lysetherapie mit rt-PA (...) bleibt eine wirksame *Prävention* der beste Ansatz zur Verringerung des Leidens nach Schlaganfall [42]. Präventive Maßnahmen bestehen aus Behandlung relevanter Risikofaktoren [51]. Diese können medikamentöse, chirurgische oder lebensstilverändernde Maßnahmen sein [51]. Zu beachten ist, dass in unterschiedlichen ethnischen Gruppen die modifizierbaren Risikofaktoren unterschiedlich häufig auftreten [48]. Dieser Aspekt sollte in die Prävention mit einfließen [48]. Die Primärprävention ist insbesondere wichtig, weil mehr als 77% aller Schlaganfälle Erstereignisse sind [42].

Ein wichtiger Bestandteil der Gesamtbehandlung die *Rehabilitation* dar. Auch hier wurde gezeigt, dass ein früher Beginn des Rehabilitationstrainings die Vorgänge der Neuroplastizität und somit eine größere funktionelle Besserung induziert [55]. Die Rehabilitation kann stationär oder ambulant erfolgen und verordnet werden, wenn der Patient dazu in der Lage ist und eine positive Prognose erwartet wird [51]. Die Ziele der Rehabilitation sind im § 4 SGB IX verankert und beinhalten u.a., die Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder die Pflegebedürftigkeit zu vermeiden, zu überwinden, zu mindern oder den Patienten vor einer Verschlimmerung zu behüten. Die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft und eine möglichst selbstständige und selbst bestimmte Lebensführung soll ermöglicht bzw. erleichtert werden.

## **Fragestellung**

Das Ziel der Arbeit ist es, den Therapieerfolg an folgenden Punkten zu messen:

1. Mortalität bzw. Überlebensrate
2. Häufigkeit symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien
3. Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit nach der Therapie
4. Entwicklung des klinikinternen Behandlungsbeginns und ihr Zusammenhang mit dem initialen Schweregrad des Schlaganfalls
5. Auswirkung der Behandlungsschnelligkeit auf das Outcome

## 2 Methoden

### Beschreibung der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, deskriptive Studie. Es wurden Daten von *128 Patienten* der Klinik Biberach erhoben, welche aufgrund der Diagnose eines akut ischämischen Schlaganfalls eine intravenöse Therapie mit rt-PA erhielten. Die Datenerhebung umfasst den Zeitraum von Januar 2008 bis Oktober 2012. Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor (Antrag Nr. 33/19).

### Daten und Datenerhebung

#### Erhobene Parameter

Es wurden folgende *Parameter* erhoben:

Alter, Geschlecht, Door-to-Needle-Time (DNT), Onset-to-Needle-Time (ONT), Onset-to-Door-Time (ODT), NIHSS Score bei Aufnahme, Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Reinfarkt, Vorhofflimmern), mRS bei Aufnahme und Entlassung, Lokalisation des Schlaganfalls (links, rechts, beidseits, Hirnstamm, Hirnstamm und links), Ätiologie des Schlaganfalls gemäß TOAST-Klassifikation, symptomatische intracerebrale Hirnblutung, Schlaganfall-Rezidiv, Blutverdünner in der Medikamentenanamnese (z.B. Acetylsalicylsäure, Aggrenox®, Marcoumar), Hospitalisationsdauer in Tagen, Überlebensdauer in Tagen, Rehabilitationsdauer in Tagen.

#### Datenerhebung

Zu Beginn der Dissertation wurden Fragestellung, die zu ermittelnden Parameter, das Outcome und die Beobachtungszeitpunkte sowie die notwendigen Skalen in einem Studienplan festgelegt. Die Daten wurden retrospektiv mittels Patientenakten und der Klinik-Softwares „Befundviewer“ und „PDM“ (Produktdatenmanagement) ermittelt.

Die *mRS* wurde anhand der Befunde und der Pflegedokumente am Tag der Aufnahme und am Tag der Entlassung erhoben. Um die Änderung der körperlichen

## 2 Methoden

Beeinträchtigung nach der Therapie messen zu können, wurde die Hilfsgröße  $\Delta mRS$  eingefügt. Sie ist die Differenz des mRS bei Klinikaufnahme und -entlassung des Patienten ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ). Ein  $\Delta mRS < 0$  bedeutet eine Verbesserung der körperlichen Bedürftigkeit des Patienten, während bei einem  $\Delta mRS$  von 0 keine Veränderung vorliegt und bei einem  $\Delta mRS > 0$  sich die körperliche Beeinträchtigung des Patienten gar verschlechtert hat.

Für die Zuordnung in einen *TOAST-Subtyp* dienten die radiologischen, sonografischen, klinischen und elektrokardiografischen Befunde.

Die *Seitenlokalisation*, d.h. die von der Ischämie betroffene Hirnregion, wurde mittels bildgebender Verfahren und klinischer Symptomatik bestimmt.

Die *Door-to-Needle-Time (DNT)* wurde als Zeitraum (in Minuten) zwischen Eintritt des Patienten in die Klinik und Gabe der intravenösen Therapie errechnet. Als Eintrittszeitpunkt wurde die Registrierung des Patienten per Klinik-Software definiert (door). Die Applikation der Actilyse® ist der Zeitpunkt, welcher auf dem Therapiebogen dokumentiert wurde (needle). Für die *Onset-to-Door-Time* und die *Onset-to-Needle-Time* (beide in Minuten) wurde der Zeitpunkt des Schlaganfalls anhand der dokumentierten anamnestischen Zeitangabe (onset) errechnet.

Als erster Tag der *Hospitalisations-* bzw. *Rehabilitationsdauer* (in Tagen angegeben) wurde der Einweisungstag in die Klinik bzw. die Rehaklinik festgelegt. Der Tag der Entlassung aus diesen wurde als letzter Tag bestimmt.

Patienten, die mehrmals mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls in die Klinik Biberach eingewiesen wurden, wurden im Sinne der Fallstatistik, jedes Mal als separater Fall bewertet. *Rezidive* wurden jedoch als Risikofaktor (Reinfarkt) bzw. Rezidiv nach Schlagfallereignis miteingeschlossen.

Informationen über poststationäre *Mortalität* und Sterbezeitpunkt nach Klinikaufenthalt, sofern nicht in den Klinik-Softwares ersichtlich, wurden am 22. Januar 2013 telefonisch erfragt.

Es wurden alle *symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien*, d. h. neurologische Verschlechterungen des Patienten nach Thrombolysetherapie, erhoben, die sich innerhalb von sieben Tagen ereigneten (gemäß ECASS II [115]). Als Beweis wurde der radiologische Befund herangezogen.

### **Statistische Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit wird die Methode der deskriptiven Statistik angewandt. D.h. die Daten werden anhand von Tabellen, Diagrammen und Bloxplots veranschaulicht. Die Signifikanz der Ereignisse wurde nicht berechnet.

### **Skalen und Klassifikationen**

#### **National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)**

Die NIHSS Scale bietet ein quantitatives Maß zur Erhebung des neurologischen Zustandsbildes, während sie 15 Schlüsselkomponenten einer neurologischen Standarduntersuchung beinhaltet [63, 118]. Die Skala reicht von 0 bis 42 Punkten, wobei die Punktzahl mit dem Grad der neurologischen Ausfälle zunimmt. Die NIHSS ist ein validiertes, effizientes und verlässliches Instrument (...) und wird von Neurologen am häufigsten verwendet [119].

In der Notaufnahme der Klinik Biberach wurde dieser Score für jeden Patienten anhand des NIHSS-Befundbogens erhoben. Der detaillierte NIHSS-Bogen befindet sich im Anhang.

Zur Einteilung des Schweregrades des Schlaganfalls wurde die Graduierung nach des National Institute for Health and Care Excellence Guideline gewählt [92]. Sie teilt die Schweregrade nach NIHSS- Punkten in vier Stufen (leicht, moderat, moderat bis schwer und schwer) ein (Tab. 1).

#### **Modified Rankin Scale (mRS)**

Um die Beeinträchtigung in den Alltagsaktivitäten nach Schlaganfall einschätzen zu können, wurde 1957 die Rankin-Skala entwickelt und 1988 zum besseren Verständnis modifiziert [63]. Die modified Rankin Scale (mRS) versucht, unter Einbeziehung der WHO-Komponenten Körperfunktion, Aktivität und Teilhabe, die funktionelle Selbstständigkeit/Bedürftigkeit zu messen [63]. Die Skala reicht von 0 bis 6. Je höher die Zahl, desto schlechter ist die funktionelle Bedürftigkeit. Die Zahl 6 wird bei Tod vergeben (Tab. 2).

### TOAST-Klassifikation

Zur Überprüfung der Wirksamkeit eines antithrombotischen Medikamentes bei ischämischem Schlaganfall, entwickelte die Studie mit dem Titel „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ eine Klassifikation (TOAST-Klassifikation) basierend auf der Ätiologie des Schlaganfalls [2, 3], welche in Tab. 3 dargestellt ist. Für die Zuordnung werden klinische, radiologische, sonografische, elektrokardiografische sowie laborchemische Befunde herangezogen [134].

Tab. 1: Einteilung des Schlaganfalls in Schweregrad-Gruppen (leicht, moderat, moderat bis schwer, schwer) anhand des NIHSS Scores gemäß NICE-Guidelines [92]. Abkürzungen: NICE=National Institute for Health and Care Excellence; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale [63].

NIHSS Score	Schweregradeinteilung
<b>0</b>	Keine Symptome des Schlaganfalls
<b>1 bis 4</b>	Leichter Schlaganfall
<b>5 bis 15</b>	Moderater Schlaganfall
<b>16 bis 20</b>	Moderat bis schwerer Schlaganfall
<b>21 bis 42</b>	Schwerer Schlaganfall

Tab. 2: Modified Rankin Scale (mRS) zur Graduierung der körperlichen Bedürftigkeit bzw. Selbstständigkeit in den Alltagsaktivitäten bei Patienten mit Schlaganfall [63].

mRS	Beschreibung
<b>0</b>	Keine Symptome
<b>1</b>	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
<b>2</b>	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
<b>3</b>	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
<b>4</b>	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
<b>5</b>	Schwere Beeinträchtigung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
<b>6</b>	Tod infolge des Schlaganfalls

## 2 Methoden

Tab. 3: Kriterien zur Bestimmung der Schlaganfallursache mittels TOAST-Klassifikation gemäß Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [2].

<b>Ätiologie</b>	<b>Kriterien</b>
<b>Makroangiopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis einer Stenose über 50% der hirnversorgenden Arterien</li> <li>- Ausschluss einer kardialen Emboliequelle</li> <li>- Stützend: Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder vorangegangene transitorisch ischämische Attacke im selben Stromgebiet</li> <li>- häufig mit kardiovaskulären Risikofaktoren vergesellschaftet</li> </ul>
<b>Kardiale Embolie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis einer relevanten kardialen Emboliequelle, wie z. B. Vorhofflimmern, offenes Foramen, ovale, kardiale Thromben, Sick-Sinus-Syndrom, mechanischer Herzklappenersatz, Vorhofmyxom etc.</li> <li>- Stützend: Infarkte in unterschiedlichen Stromgebieten</li> </ul>
<b>Mikroangiopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiologischer Nachweis des Infarktgebiets kleiner als 15 mm</li> <li>- kein Nachweis eines Infarktgebietes</li> <li>- Typische Symptomatik, wie z. B. rein motorische Symptomatik (pure motor stroke) und rein sensorische Symptomatik (pure sensory stroke)</li> <li>- Ausschluss kardialer oder makroangiopathischer Ursache</li> </ul>
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis einer Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung oder anderer Bluterkrankungen</li> <li>- Ausschluss kardialer oder makroangiopathischer Ursache</li> </ul>
<b>Unklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein Nachweis einer Ursache</li> <li>- mehrere gleichwertig konkurrierende Ursachen</li> </ul>
<b>Unvollständige Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Ätiologie blieb bei unvollständiger Diagnostik unklar</li> </ul>

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

#### Alters- und Geschlechterverteilung

Von insgesamt 128 Patienten waren 63 Männer und 65 Frauen (Abb. 1). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 72,7 Jahren. Der jüngste Patient war 40, der älteste 92 Jahre alt. Etwa 75% der Patienten war  $\geq 66$  Jahre und knapp die Hälfte aller Patienten  $\geq 76$  Jahre alt (Abb. 2). Im Vergleich zu Frauen erkrankten Männer häufiger in jüngerem Alter, ihre Schlaganfallhäufigkeit nahm mit dem Alter langsam zu (in den Altersgruppen Steigung um circa 5-12 Prozentpunkte) (Abb. 3). So waren etwa 18% der Männer  $\leq 56$  Jahre alt. Frauen erlitten im höheren Alter einen Schlaganfall, nur 3% der Frauen waren  $\leq 56$  Jahre alt (Abb. 4).

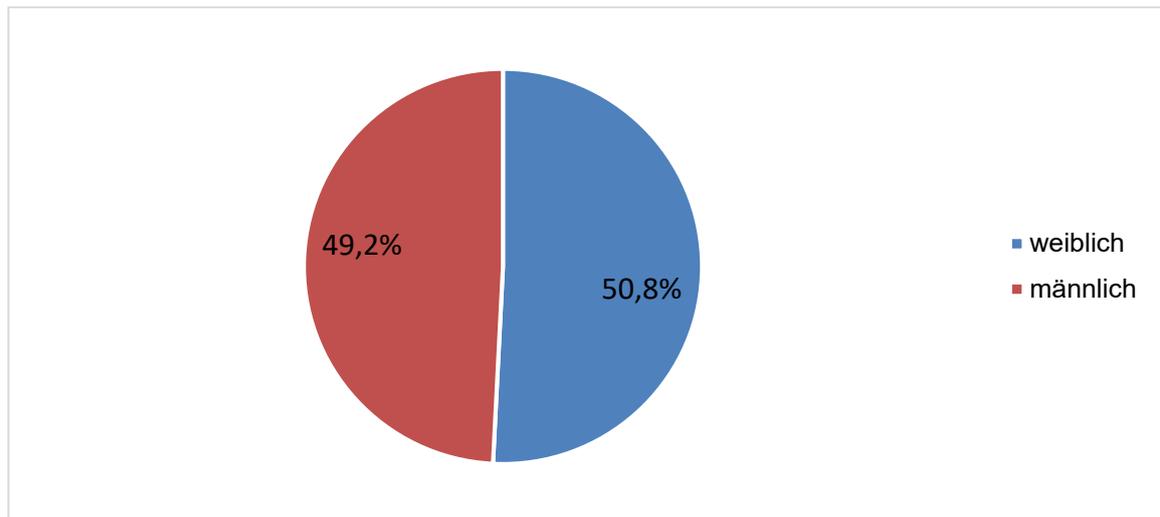


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die Geschlechterverteilung war nahezu gleich. N=128.

### 3 Ergebnisse

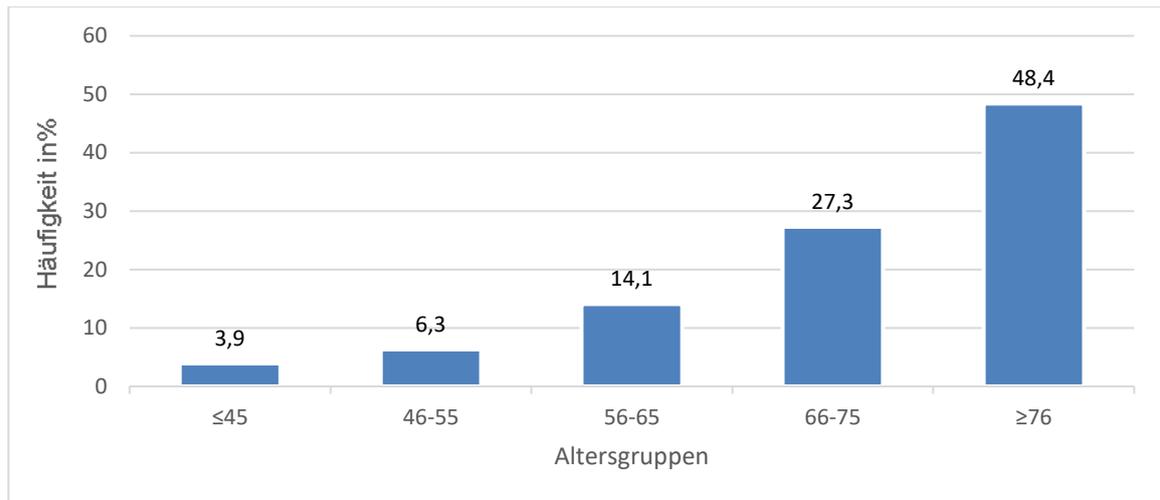


Abb. 2: Häufigkeit der Altersgruppen von Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die Häufigkeit des Schlaganfalls nahm mit zunehmendem Alter zu. N=128.

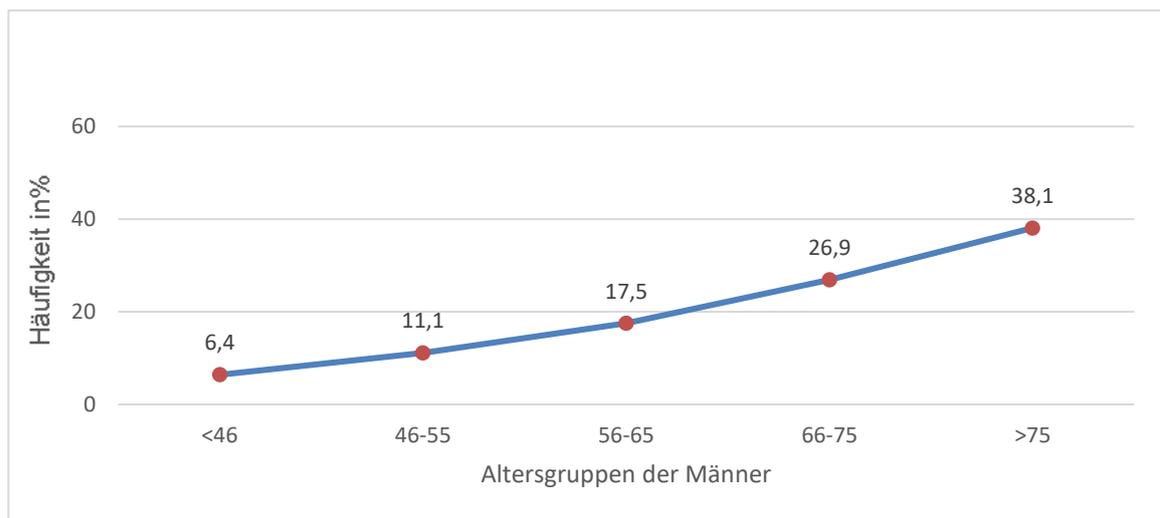


Abb. 3: Häufigkeit der Altersgruppen von männlichen Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Flache Steigung der Schlaganfall- Häufigkeit mit zunehmendem Alter.

Rote Punkte= Häufigkeiten, blaue Linie= gedachte Linie durch rote Punkte. N=63.

### 3 Ergebnisse

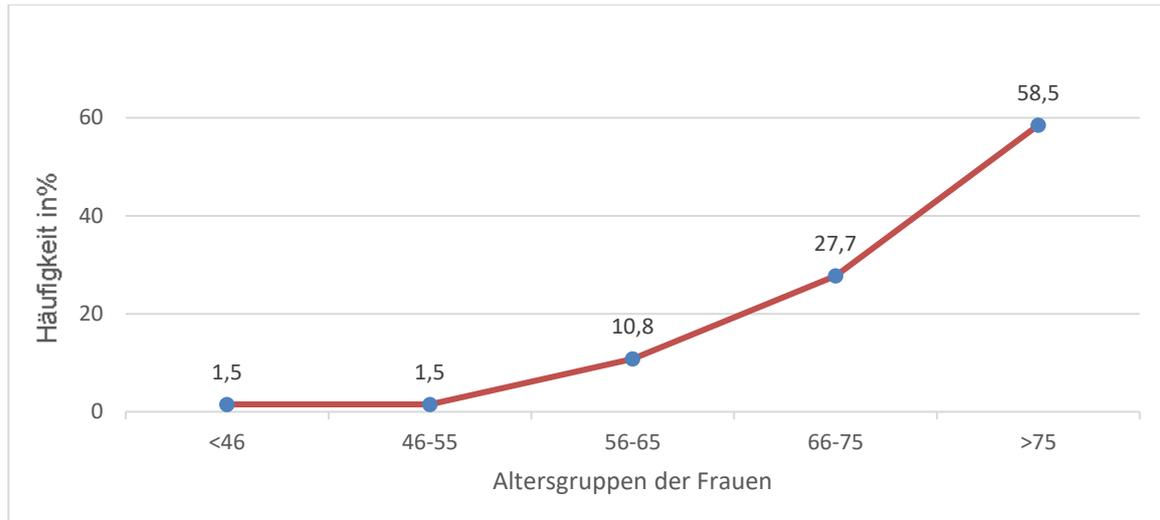


Abb. 4: Häufigkeit der Altersgruppen von weiblichen Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Rasch steigende Schlaganfallhäufigkeit ab 56 Jahre.

Blaue Punkte= Häufigkeiten in Prozent, rote Linie= gedachte Linie durch blaue Punkte, N=65.

### Risikofaktoren

Eine Übersicht der Eigenschaften der Patienten mit Risikofaktoren für Schlaganfall findet sich in Tab. 4. Da bei zwei Patienten keine Angaben zu Risikofaktoren gemacht wurden, wurden hier 126 Patienten analysiert. Mehr als drei Viertel der Patienten hatte eine arterielle Hypertonie, welcher der am häufigsten vorkommende Risikofaktor in unserem Patientenkollektiv war. In absteigender Häufigkeit aufgezählt traten die restlichen Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Adipositas, Diabetes mellitus und Reinfarkt, zu ungefähr 46 bis 25% auf. Bei neun Patienten konnte keiner der genannten Risikofaktoren diagnostiziert werden. Diese Gruppe ohne Risikofaktor hatte das niedrigste Durchschnittsalter, das geringste mittlere NIHSS Score und war zu knapp 90% männlich. Im Übrigen war in nahezu allen Risikofaktoren der Anteil der Frauen höher. Lediglich bei Diabetes mellitus war die Verteilung fast identisch (13 Männer, 14 Frauen). Vorhofflimmern hatten am häufigsten Frauen, hier lag das Durchschnittsalter am höchsten.

80% der  $\leq 45$ -jährigen hatte als Risikofaktor eine Hypercholesterinämie. Der häufigste Risikofaktor der  $\geq 46$  jährigen war mit etwa 40 bis 80% die arterielle Hypertonie. Die Anzahl der Patienten, die keinen der Risikofaktoren hatten, sank ab

### 3 Ergebnisse

Tab. 4: Eigenschaften der Schlaganfall-Risikofaktoren [104] bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten ohne Risikofaktor waren häufig Männer jüngeren Alters. Vorhofflimmern trat am häufigsten bei Frauen und hohem Durchschnittsalter auf. Schlaganfälle mit mehr oder ausgeprägten Symptomen, somit höherem NIHSS Score, präsentierte sich bei Patienten, die zuvor bereits einen Schlaganfall erlitten hatten (Reinfarkt).

Abkürzung: NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale [63].

Risikofaktor	Häufigkeit N=126 (%)	Mittl. Alter	Männlich (%)	Mittl. NIHSS Score
<b>Art. Hypertonie</b>	98 (77,8)	74,8	41 (41,8)	12,6
<b>Hypercholesterinämie</b>	59 (46,6)	72,3	28 (47,5)	13,2
<b>Adipositas</b>	49 (38,9)	71,3	21 (42,9)	12,1
<b>Diabetes mellitus</b>	27 (27,4)	74,5	13 (48,1)	11,4
<b>Reinfarkt</b>	32 (25,4)	74,1	13 (40,6)	<b>14,1</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	54 (42,9)	<b>76,9</b>	21 (38,9)	13,2
<b>keine</b>	9 (7,1)	<b>59,4</b>	8 (88,9)	10,1

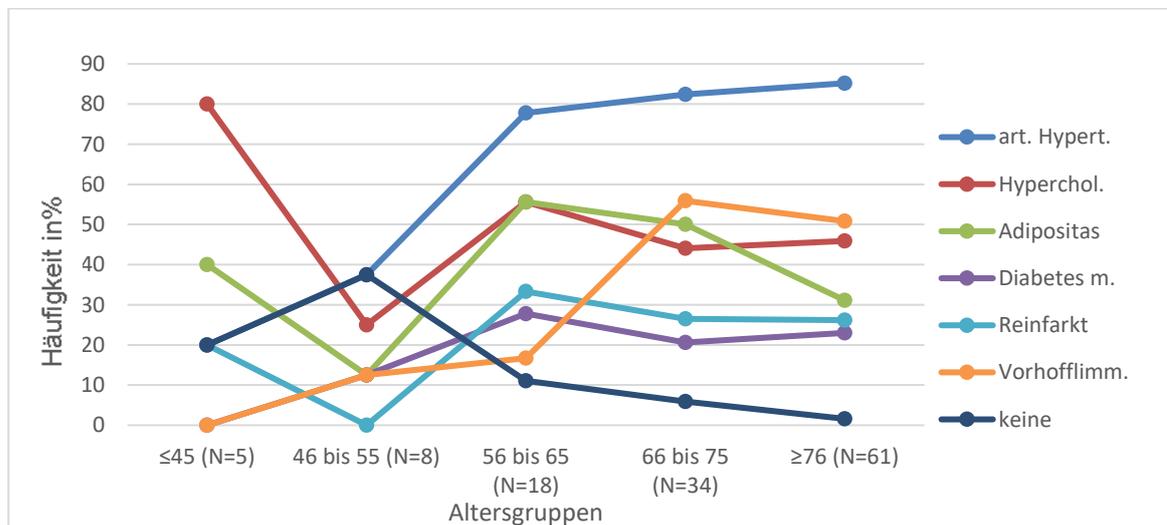


Abb. 5: Auftreten der Schlaganfall-Risikofaktoren [104] in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Mit zunehmendem Alter stieg die Häufigkeit an Risikofaktoren. Bei der Patientengruppe ≤45-jähriger war die Hypercholesterinämie und bei ≥46-jähriger die arterielle Hypertonie der am häufigsten dokumentierte Risikofaktor. Häufigstes Vorkommen keines Risikofaktors war bei Patienten unter 56 Jahre.

Aufgrund der Möglichkeit, mehrere Risikofaktoren haben zu können, ergeben sich in den Altersgruppen Werte über 100%. Punkte= Häufigkeiten in Prozent, Linien=gedachte Linie durch die Punkte desselben Risikofaktors. N=126. Abkürzungen: Vorhofflimm.=Vorhofflimmern; Hyperchol.= Hypercholesterinämie; Diabetes m.= Diabetes mellitus.

### 3 Ergebnisse

55 Jahren mit zunehmendem Alter, sodass ab bei einem Alter  $\geq 75$  Jahren jeder Patient einen der Risikofaktoren aufwies (Abb. 5).

#### Risikofaktoren und Ätiologie

Für die TOAST-Subtypen werden Häufigkeiten der Risikofaktoren von 125 Patienten in der Tab. 5 dargestellt. Die Kategorie "andere" wird aufgrund der geringen Patientenzahl nicht betrachtet. 93% der Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen hatten Vorhofflimmern. Etwa jeder dritte bzw. jeder zweite Patient mit Makroangiopathie war an Diabetes mellitus bzw. Adipositas erkrankt und etwa die Hälfte der Patienten mit Mikroangiopathie hatte eine Hypercholesterinämie. Im Gegensatz zu den anderen Kategorien spielte bei unklar/konkurrierender Ursache die arterielle Hypertonie, welcher der häufigste Risikofaktor im Allgemeinen ist, eine seltenere Rolle (68,3%).

Tab. 5: Absolute und relative Häufigkeiten der Risikofaktoren [104] in Abhängigkeit der Schlaganfallursache bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Bei kardioembolischen Schlaganfällen waren arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern, bei makroangiopathischen Schlaganfällen die Adipositas und bei mikroangiopathischen sowie bei unklar/konkurrierenden Ursachen die Hypercholesterinämie die häufigsten auftretenden Risikofaktoren. N=125.

Einteilung der Schlaganfallursache gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzungen: TOAST=Trials of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, KE=Kardioembolie, MaA=Makroangiopathie, MiA=Mikroangiopathie, Andere=andere Ursachen, ukÄ=unklare/konkurrierende Ursache, Hypercholesterin= Hypercholesterinämie.

TOAST-Klassifikation n (%)	KE N=43	MaA N=27	MiA N=12	Andere N=2	ukÄ N=41
<b>Art. Hypertonie</b>	<b>36 (83,7)</b>	<b>22 (81)</b>	<b>10 (83,3)</b>	0 (0)	<b>28 (68,3)</b>
<b>Hypercholesterin</b>	18 (41,9)	11 (40,7)	<b>6 (50)</b>	1 (50)	<b>21 (51,2)</b>
<b>Adipositas</b>	17 (39,5)	<b>14 (51,9)</b>	4 (33,3)	0 (0)	13 (31,7)
<b>Diabetes mellitus</b>	7 (16,3)	8 (29,6)	2 (16,7)	1 (50)	9 (22)
<b>Reinfarkt</b>	11 (25,6)	6 (22,2)	4 (33,3)	0 (0)	10 (24,4)
<b>Vorhofflimmern</b>	<b>40 (93)</b>	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	13 (31,7)

### Ätiologie (TOAST-Klassifikation)

Die Häufigkeiten und Geschlechterverteilung der Schlaganfallursachen konnten von 125 Patienten ermittelt werden, bei 3 Patienten konnte die Diagnostik nicht abgeschlossen werden (Tab. 6). Etwa jede dritte Ursache war eine Kardioembolie oder eine unklare bzw. konkurrierende Ätiologie. In etwa jedem fünften Fall lag eine Makroangiopathie und in jedem zehnten eine Mikroangiopathie zugrunde. Bei nur 1,6% lagen andere Ursachen wie Gerinnungsstörung oder Vaskulitis vor. Makroangiopathien traten zu 63% bei Männern und unklare/konkurrierende Ätiologien bzw. Kardioembolien zu 58,5% bzw. 53.5% bei Frauen auf. In den übrigen Subtypen war die Geschlechterverteilung gleich. Jeder dritte Patient höheren Alters ( $\geq 76$  Jahre) hatte als häufigste Schlaganfallursache eine Kardioembolie oder unklar/konkurrierende Mechanismen. Dahingegen war in der Altersklasse der  $\leq 55$ -jährigen der makroangiopathische Schlaganfall am häufigsten (Abb. 6).

Tab. 6: Übersicht über Häufigkeiten und Geschlechterverteilung der Schlaganfallursachen bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Eine makroangiopathische Ursache trat häufiger bei Männern, eine kardioembolische und konkurrierende/unkl. Ursache häufiger bei Frauen auf.

Einteilung der Schlaganfallursache gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzung: TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

<b>TOAST-Klassifikation</b>	<b>Häufigkeit N=125 (%)</b>	<b>Männlich N (%)</b>
<b>Kardioembolie</b>	43 (34,4)	20 (46,5)
<b>Makroangiopathie</b>	27 (21,6)	17 (63)
<b>Mikroangiopathie</b>	12 (9,6)	6 (50)
<b>andere</b>	2 (1,6)	1 (50)
<b>Unklar/ konkurrierende Ätiologie</b>	41 (32,8)	17 (41,5)

### 3 Ergebnisse

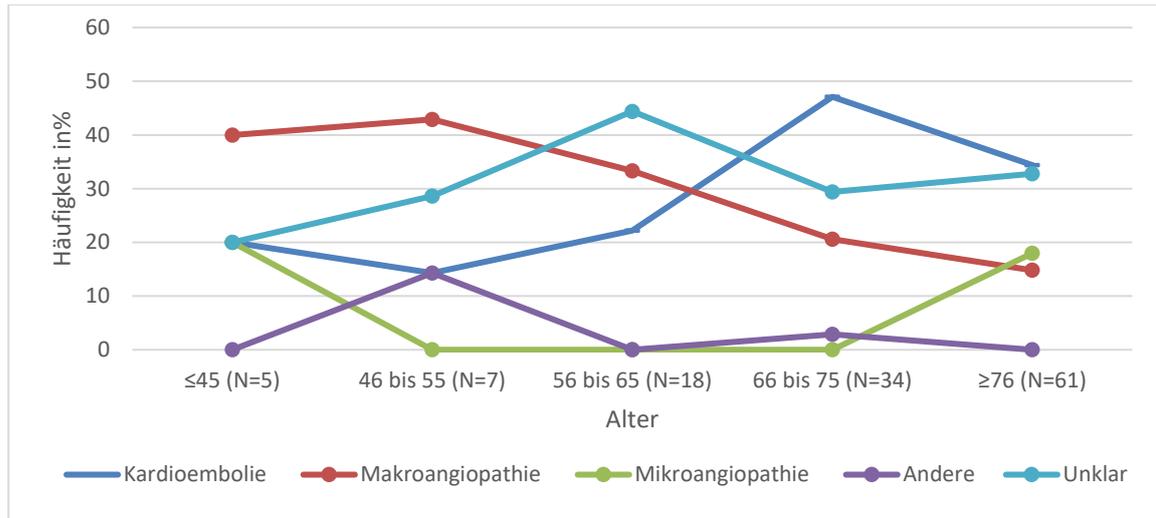


Abb. 6: Häufigkeit der Schlaganfallursachen in Abhängigkeit der Altersgruppen bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die Häufigkeit der kardioembolischen Schlaganfälle nahmen mit zunehmendem Alter zu, wohingegen die makroangiopathischen mit zunehmendem Alter abnahmen. N=125.

Punkte= Häufigkeiten in Prozent, Linien=gedachte Linie durch die Punkte derselben Ätiologie. Einteilung der Schlaganfallursache gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzung: Unklar=unklare/konkurrierende Ätiologie; TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

### Schlaganfälle (NIHSS Score)

Der Mittelwert der NIHSS Score von 124 Patienten (bei 4 Patienten war der initiale NIHSS retrospektiv nicht ersichtlich) lag bei 12,2 und der Median bei 11 Punkten. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten einen moderaten Schlaganfall.

Tab. 7: Übersicht über Häufigkeiten und Geschlechterverteilung der Schlaganfallsschweregrade bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Am häufigsten trat der moderate Schlaganfall auf. Leichtgradige Schlaganfälle erlitten häufiger Männer. Schweregradeinteilung gemäß NICE-Guidelines [92]. Abkürzung: NICE=National Institute for Health and Care Excellence.

Schlaganfallsschweregrad	Häufigkeit N=124 (%)	Männlich N (%)
leicht	12 (9,7)	8 (66,7)
moderat	76 (61,3)	36 (47,4)
Moderat bis schwer	20 (16,1)	10 (50)
schwer	16 (12,9)	7 (43,8)

### 3 Ergebnisse

Etwa jeder zehnte Patient erlitt einen leichtgradigen Schlaganfall, davon waren zwei Drittel Männer (Tab. 7). Das mittlere und mediane Patientenalter bei leichten Schlaganfällen lag bei etwa 65 Jahre, das der restlichen Schweregraden bei etwa 75 Jahre (Abb. 7).

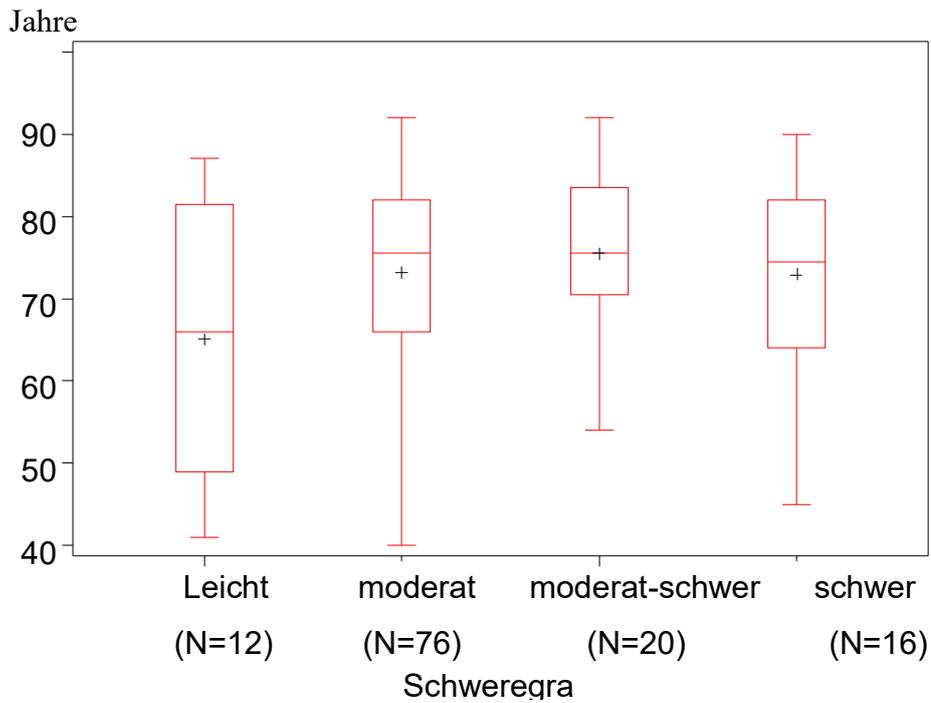


Abb. 7: Altersdaten der Schlaganfallsschweregrade bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten mit leichtgradigen Schlaganfällen waren circa 10 Jahre jünger als Patienten der restlichen Schweregrade. N=124. Schweregradeinteilung gemäß NICE-Guidelines [92]. Abkürzung: NICE=National Institute for Health and Care Excellence.

### 3 Ergebnisse

#### Schlaganfallschweregrade und Ätiologie

Daten über die Ätiologien und initiale NIHSS Scores konnten von 121 Patienten ermittelt werden (Abb. 8). Die Mediane der NIHSS Scores lagen nah ihres

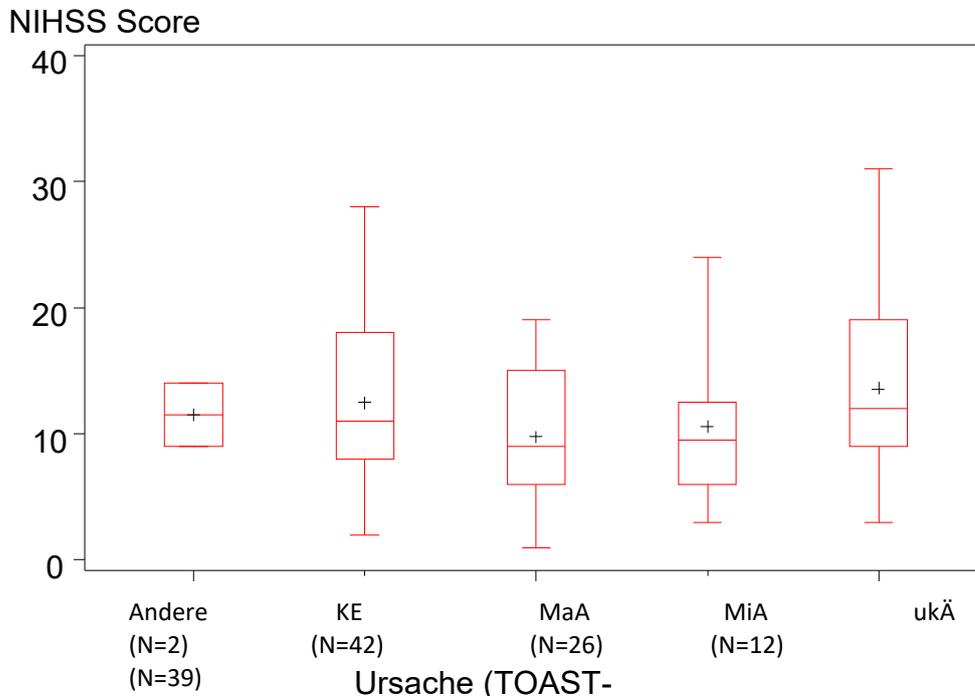


Abb. 8: Schlaganfall-Schweregrade (NIHSS Scores) [63] in Abhängigkeit der Schlaganfallursache bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Der durchschnittliche NIHSS Score lag bei Patienten mit kardioembolischer oder unklar/konkurrierender Ursache des Schlaganfalls um 2 bis 4 Punkte höher als bei den restlichen TOAST-Subtypen.

Einteilung der Schlaganfallursache gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzungen: TOAST= Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale; KE=Kardioembolie; MaA=Makroangiopathie; MiA=Mikroangiopathie; ukÄ=unklare/konkurrierende Ätiologie.

Mittelwertes, daher werden zur Vereinfachung nur die Mittelwerte beschrieben: Bei der unklarer/konkurrierender Ätiologie lag der durchschnittliche NIHSS Score bei 14, bei der kardioembolischen bei 13, der mikroangiopathischen bei 11 und bei der makroangiopathischen bei 10 Punkten. Die Kategorie „andere“ kann aufgrund der niedrigen Fallzahl von zwei Patienten vernachlässigt werden.

### 3 Ergebnisse

#### Seitenlokalisierung des Schlaganfalls

Bei etwa der Hälfte der 128 Patienten trat der Schlaganfall auf der linken Hirnseite auf, welche zu 61,2% bei Frauen auftrat. Etwa 40% der Patienten hatte einen

Tab. 8: Übersicht über Häufigkeit und Geschlechterverteilung der Schlaganfalllokalisationen bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die häufigste Hirnlokalisierung war links und trat bei Frauen häufiger auf.

Cerebrale Lokalisation des Schlaganfalls	Häufigkeit N=128 (%)	Männlich N (%)
<b>Links</b>	67 (52,3)	26 (38,8)
<b>Rechts</b>	51 (39,8)	28 (54,9)
<b>Beidseits (links und rechts)</b>	4 (3,1)	4 (100)
<b>Hirnstamm</b>	3 (2,3)	3 (100)
<b>Hirnstamm und links</b>	3 (2,3)	2 (66,7)

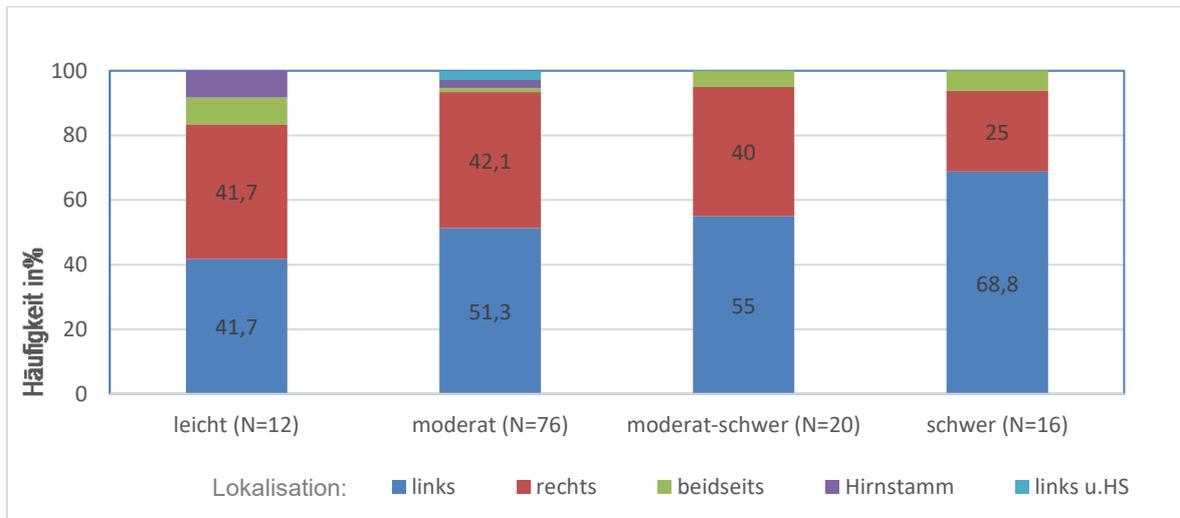


Abb. 9: Relative Häufigkeiten des ischämischen Hirnareales in Abhängigkeit des Symptomschweregrades bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach Januar 2008 bis Oktober 2012): Je schwergradiger der Schlaganfall war, desto häufiger kam die linksseitige Schlaganfalllokalisation vor.

Schwereradeinteilung des Schlaganfalls gemäß NICE- Guidelines [92]. Abkürzungen: NICE=National Institute for Health and Care Excellence; HS=Hirnstamm.

beidseitigen Infarkt, einen Hirnstamminfarkt bzw. einen Hirnstamminfarkt mit einem linkshemisphärischen Infarkt (Tab. 8). Bei moderaten sowie moderat-schweren Schlaganfällen kam der linksseitige Schlaganfall über der Hälfte der Fälle und in der

### 3 Ergebnisse

Gruppe der schweren Schlaganfälle sogar zu mehr als zwei Drittel der Fälle vor (Abb. 9).

#### Hospitalisationsdauer

Während die Dauer der stationären Hospitalisierung im Akutkrankenhaus von 2008 bis 2010 stetig gesunken ist, stieg sie im Jahre 2011 an und fiel 2012 wieder ab. Die gesamte durchschnittliche Hospitalisationsdauer lag bei 12 Tagen (2008: 14 Tage; 2009: 11,2 Tage; 2010: 11 Tage; 2011: 12,5 Tage; 2012: 11,4 Tage) (Abb. 10). Im Durchschnitt waren Frauen 0,75 Tage länger hospitalisiert als Männer.

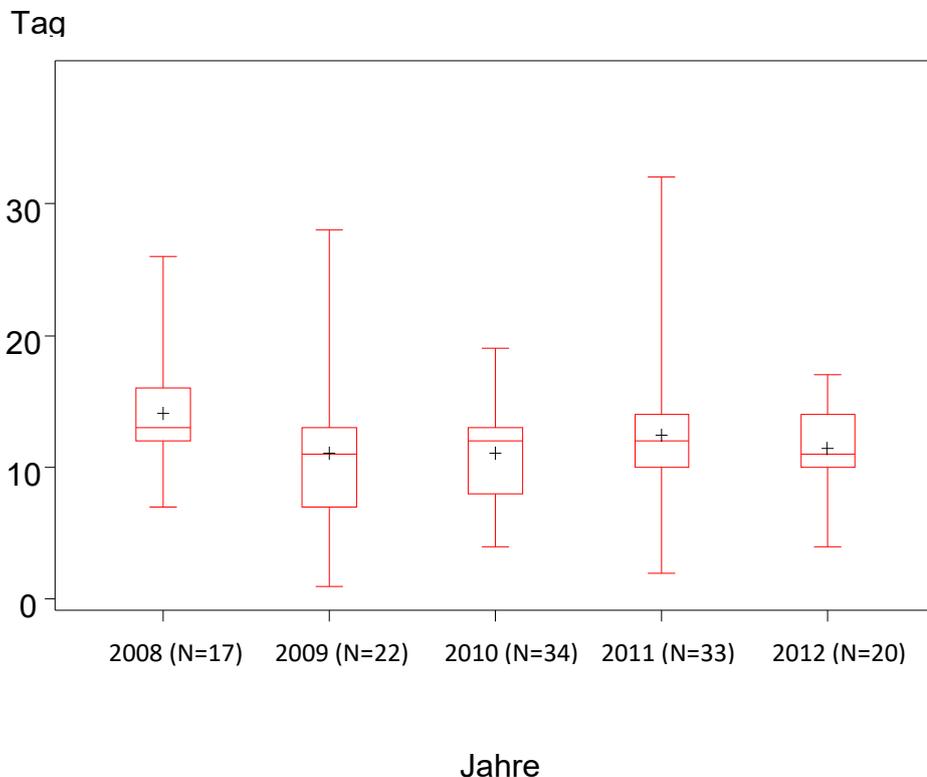


Abb. 10: Entwicklung der Hospitalisationsdauer (in Tagen) über die Jahre 2008 bis 2012 bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach): Die längste Hospitalisationsdauer war im Jahre 2008, als die Stroke Unit eröffnet wurde.

#### Hospitalisationsdauer und Schweregrad des Schlaganfalls

Patienten mit einem leichten und moderaten Schlaganfall waren im Durchschnitt 11,5 Tage in der Klinik hospitalisiert. Bei den höheren Schweregraden (moderat-schwer, schwer) lag die durchschnittliche Hospitalisierung bei circa 13 Tagen (Abb. 11).

### 3 Ergebnisse

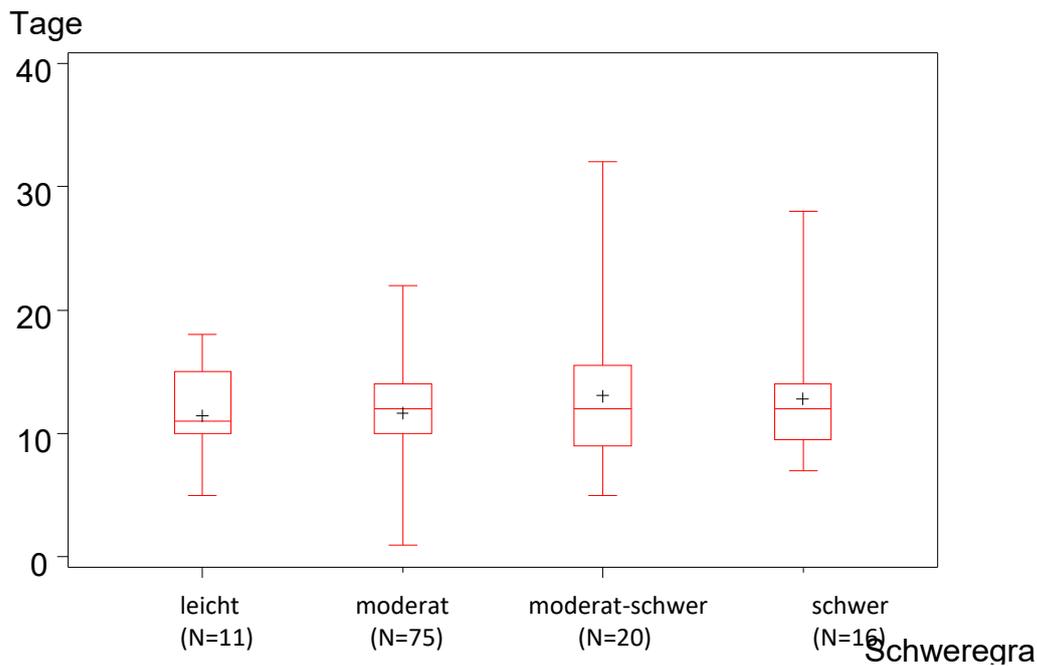


Abb. 11: Hospitalisationsdauer (in Tagen) in Abhängigkeit von den Schlaganfallschweregraden bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die Hospitalisationsdauer bei moderat-schweren und schweren Schlaganfällen war im Durchschnitt 1,5 Tage länger als bei leichten und moderaten Schlaganfällen.

Schweregradeinteilung gemäß nach NICE- Guidelines [92]. Abkürzungen: NICE= National Institute for Health and Care Excellence.

#### Hospitalisationsdauer und Ätiologie

Patienten mit einem Schlaganfall unklarer/konkurrierender Ätiologie hatten einen kürzeren stationären Aufenthalt (Mittelwert 10,5 Tage; Median 12 Tage) als die restlichen Patienten (Mittelwerte und Median: Makroangiopathie 13,6 und 13; Mikroangiopathie 13,5 und 13; Kardioembolie 11,9 und 12 Tage).

#### Blutverdünner als Prämedikation

Rund 18% der Patienten hatten Blutverdünner in der Medikation vor dem Schlaganfall. 35,9% nahmen keine blutverdünnenden Medikamente ein, bei 46,1% war diese Information retrospektiv nicht zu erheben.

#### Aufenthaltsdauer Rehaklinik

Die durchschnittliche Rehabilitationsdauer konnte von 72 Patienten ermittelt werden und betrug 27,9 Tage. Die Standardabweichung lag bei 14,5 Tagen.

### Schlaganfall-Rezidiv

Jeder siebte Patient wurde nach Erstereignis im Beobachtungszeitraum erneut mit der Diagnose eines Schlaganfalls in die Klinik Biberach eingewiesen (Abb. 12).

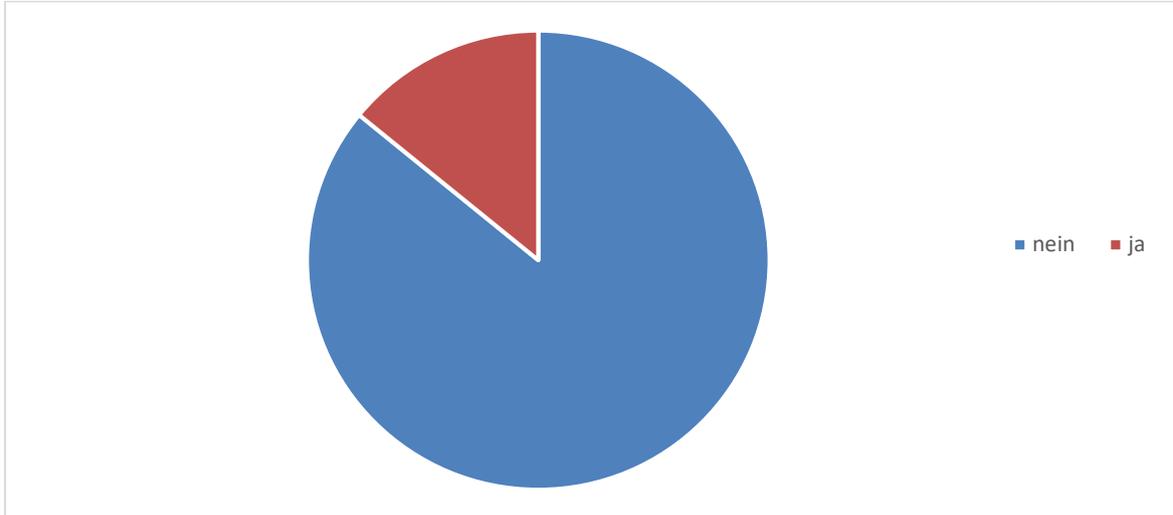


Abb. 12: Relative Häufigkeit des Schlaganfall-Rezidivs in Prozent bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): 14,1% der Patienten erlitten nach intravenöser Thrombolysetherapie im Verlauf erneut einen Schlaganfall. N=128. Nein = kein Rezidiv, ja= Rezidiv.

## 3.2 Outcome

### 3.2.1 Mortalität

#### Mortalitätsrate und Merkmale

Die Ergebnisse zur Mortalität von insgesamt 120 Patienten wurden in der Tab. 9 dargestellt. 76,7% der Patienten hat am Erhebungsdatum (22.01.2013) gelebt. Neun Patienten starben während des stationären Aufenthaltes, 19 Patienten starben nach Entlassung aus der Klinik Biberach. Zwei Drittel der intrahospitalen Verstorbenen waren Frauen. Sowohl bei poststationär als auch bei intrahospital verstorbenen Patienten lag das Durchschnittsalter etwa 5 bis 8 Jahre höher als bei den lebenden Patienten. Die durchschnittliche Door-to-Needle-Time war bei der intrahospitalen Mortalität um 20 bzw. 30 Minuten länger als bei der poststationären bzw. als bei lebenden Patienten. Bei der intrahospitalen Mortalität kamen Makroangiopathie seltener vor als bei lebenden und poststationär verstorbenen Patienten. Mikroangiopathische Schlaganfälle traten bei intrahospitaler Mortalität

### 3 Ergebnisse

Tab. 9: Häufigkeiten von Merkmalen (Alter, Geschlecht, NIHSS Score, DNT, TOAST-Subtyp) intrahospital und poststationär verstorbenen sowie lebender Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Das Durchschnittsalter war bei verstorbenen Patienten höher. Patienten mit verzögertem klinikinternen Behandlungsbeginn (DNT) sowie Frauen starben häufiger während der stationären Behandlung. Patienten mit mikroangiopathischem Schlaganfall überlebten häufiger. Etwa drei Viertel der Patienten hat am Erhebungsdatum noch gelebt.

N=120. Stand 22. Januar 2013. Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie; Einteilung Schlaganfallursache gemäß TOAST-Klassifikation [2]; Schweregradeinteilung gemäß NIHSS Score [63]. Abkürzungen: DNT= Door-to-Needle-Time; NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale; TOAST= Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

<b>Merkmal</b> <b>n (%)</b>	<b>Intrahospitale</b> <b>Mortalität</b>	<b>Poststationäre</b> <b>Mortalität</b>	<b>lebend</b>
<b>Häufigkeit</b>	9 (7,5)	19 (15,8)	92 (76,7)
<b>Mittl. Alter in Jahren</b>	<b>75,2</b>	<b>78,4</b>	70,8
<b>Männlich</b>	3 (33,3)	11 (57,9)	45 (48,9)
<b>Mittl. NIHSS Score</b>	12,9	15,1	11,4
<b>Mittl. DNT in Minuten</b>	<b>85,8</b>	66,2	56,5
<b>TOAST-Subtypen</b>			
<b>Kardioembolie</b>	3 (33,3)	5 (26,3)	31 (34,1)
<b>Makroangiopathie</b>	1 (11,1)	5 (26,3)	20 (22)
<b>Mikroangiopathie</b>	0 (0)	2 (10,5)	10 (11)
<b>Andere</b>	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
<b>Unklare/ konkurrierende</b> <b>Ätiologie</b>	3 (33,3)	7 (36,8)	28 (30,8)
<b>Unvollständige</b> <b>Diagnostik</b>	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)

nicht auf. 25 der 28 verstorbenen Patienten konnten in eine Schlaganfallschweregrad-Gruppe eingeteilt werden. 40% aller moderat-schweren und 25% der schweren Schlaganfälle führten zum Tod des Patienten. Die Mortalität in den übrigen Schweregraden lag bei 8,3% (leicht) und 15,8% (moderat) (Abb. 13).

### 3 Ergebnisse

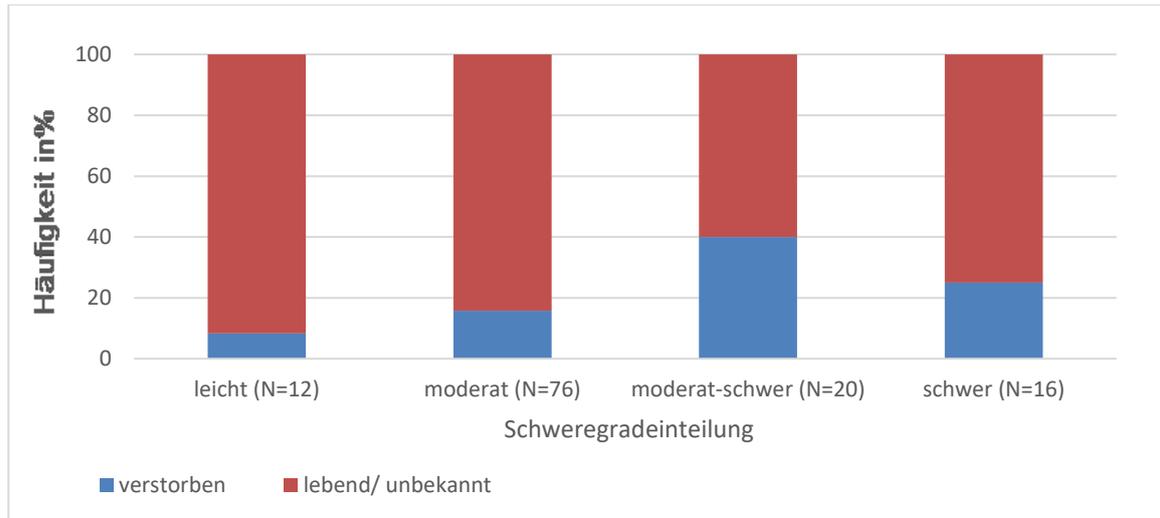


Abb. 13: Relative Häufigkeiten der Mortalität von 25 verstorbenen Patienten nach intravenöser Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit von den Schlaganfallschweregraden (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die Mortalität lag bei Patienten mit moderat-schweren und schweren Schlaganfällen höher als in den anderen Schweregraden.

Schweregradeinteilung gemäß NICE-Guidelines [92]. Abkürzungen: NICE= National Institute for Health and Care Excellence.

#### 3.2.1.1 Mortalitätszeitraum

Abb. 14 gibt eine Übersicht über die Mortalität. Jedes Kästchen steht hierbei für einen Patienten. Bei acht Patienten, welche durch einen weißen Hintergrund dargestellt sind, konnte nicht ermittelt werden, ob sie leben oder verstorben sind (Gesamtpopulation 20). 76,7% der Patienten lebten zum Zeitpunkt der Erhebung (grün) und 23,3% waren bereits verstorben (Rottöne). Bei 10,8% war der genaue Todestag unbekannt (u). Die kumulativen Häufigkeiten ergeben, dass 12,5% der Patienten innerhalb von 5 Jahren, 10,8% innerhalb eines Jahres, 8,3% innerhalb von drei Monaten und 6,7% innerhalb von einer Woche verstarben.

#### Hypothetische Gesamtmortalität

Bei 15 Patienten ist die Überlebensdauer nach Schlaganfall bekannt (Todestag bekannt, s. Abb. 14). Davon starb etwa die Hälfte der innerhalb der ersten Woche, zwei Drittel während der ersten drei Monate und knapp 90% der Patienten innerhalb eines Jahres (Abb.15). Um aus diesen Daten eine Schätzung über die Gesamtmortalität zu treffen, werden die Verhältnisse der Patienten mit bekannter Überlebensdauer bzw. bekanntem Todeszeitpunkt (8/15 innerhalb einer Woche, 10/15 innerhalb der ersten drei Monate, 13/15 innerhalb des ersten Jahres und

### 3 Ergebnisse

									u	3 M	
									u	3 M	
								u	u	1 W	
								u	u	1 W	
								u	u	1 W	
								u	5 J	1 W	
								u	5 J	1 W	
								u	1 J	1 W	
								u	1 J	1 W	
								u	1 J	1 W	

	lebend	3 M	Tod innert drei Monate
u	Unbekannter Todeszeitpunkt	1 W	Tod innert einer Woche
5 J	Tod innert 5 Jahre		Keine Daten vorhanden
1 J	Tod innert einem Jahr		

Abb. 14: Übersicht über Mortalität und Überleben bei 128 Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Etwa drei Viertel der Patienten lebte zum Erhebungszeitpunkt (Stand 22.01.2013). Jeder zehnte Patient verstarb innerhalb eines Jahres, mehr als Hälfte davon bereits innerhalb einer Woche.

Grün= lebend, u= unbekannter Todeszeitpunkt, 5 J= verstorben im Zeitraum >1 Jahr und ≤5 Jahre, 1J= verstorben im Zeitraum > 3 Monaten und ≤ 1Jahr, 3 M= verstorben im Zeitraum >1 Woche und ≤ 3 Monaten, 1 W= verstorben innerhalb einer Woche.

15/15 innerhalb von fünf Jahren) auf die 28 verstorbenen Patienten (mit bekanntem und unbekanntem Todeszeitpunkt) übertragen. Die Rechnung ergibt folgendes Resultat: 15 von 28 ( $8/15 \times 28 \approx 15$ ) aller Verstorbenen sind innerhalb der ersten Woche, 19 ( $10/15 \times 28 \approx 19$ ) innerhalb der ersten drei Monate, 24 ( $13/15 \times 28 \approx 24$ ) innerhalb des ersten Jahres und alle der 28 Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum von knapp fünf Jahren verstorben. Hiermit wiederum lässt sich eine hypothetische Gesamtmortalität über 120 Patienten berechnen. Diese ergibt für die erste Woche nach dem Schlaganfall eine Todeswahrscheinlichkeit von 12,4% ( $8/15 \times 28/120 \approx 0,124$ ). Die Drei-Monats-Mortalität liegt bei 15,5% ( $10/15 \times 28/120 \approx 0,155$ ), die Ein-Jahres-Mortalität bei 20,2% ( $13/15 \times 28/120 \approx 0,202$ ) und die Fünf-Jahres-Mortalität bei 23,3% ( $28/120 \approx 0,233$ ) (Abb. 16).

### 3 Ergebnisse

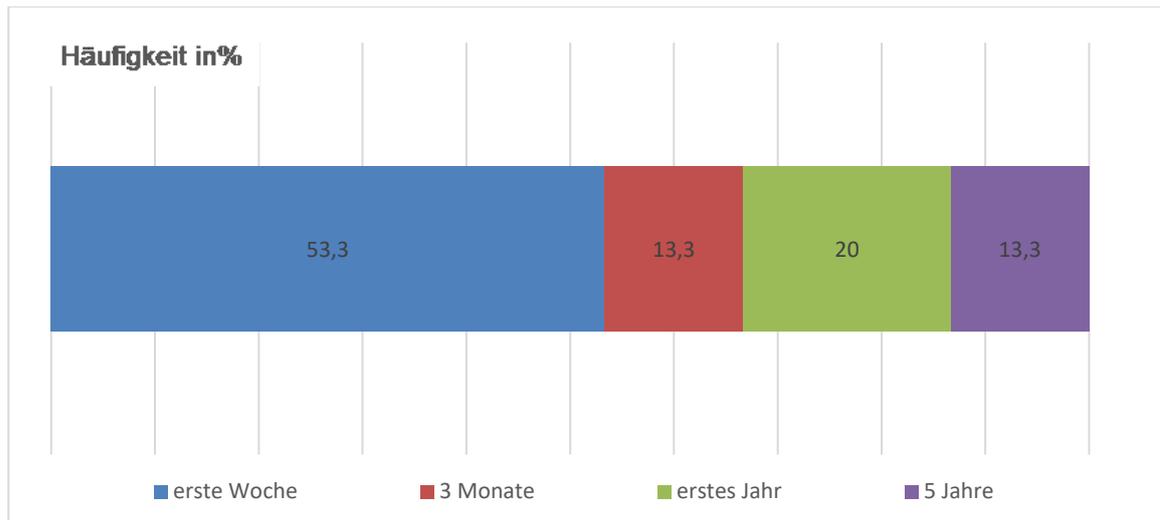


Abb. 15: Mortalität der 15 verstorbenen Patienten mit bekanntem Todeszeitpunkt nach intravenöser Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Die höchste Sterberate war in der ersten Woche nach Ereignis.

Relative Häufigkeiten der Überlebenszeiträume nach Schlaganfallereignis (erste Woche=verstorben innerhalb einer Woche; 3 Monate= verstorben im Zeitraum >1 Woche und ≤ 3 Monaten; erstes Jahr= verstorben im Zeitraum > 3 Monaten und ≤ 1Jahr; 5 Jahre= verstorben im Zeitraum >1 Jahr und ≤5 Jahre).

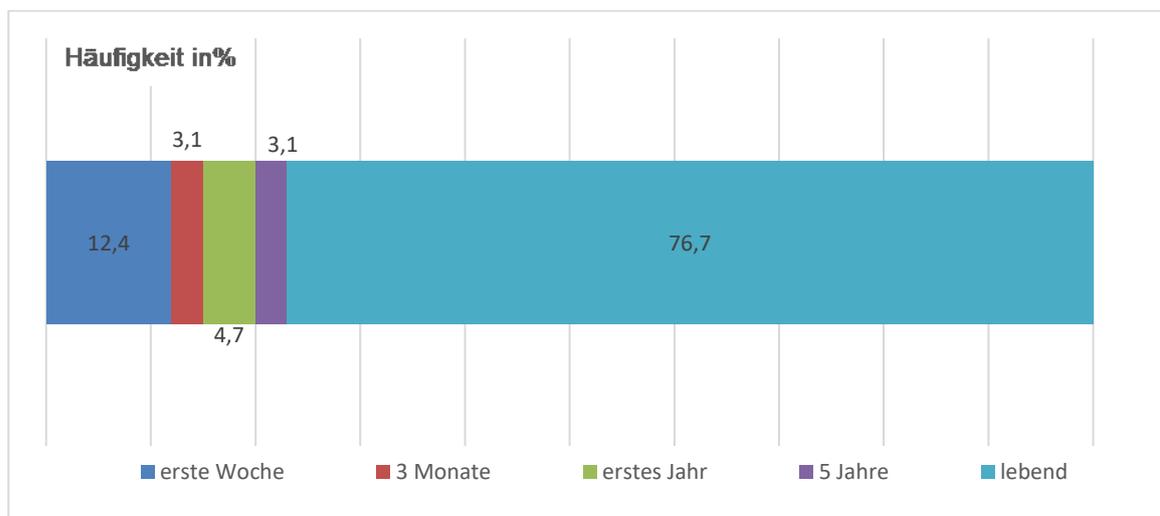


Abb. 16: Hypothetische Mortalitätsrate für 120 Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Drei Viertel der Patienten leben noch nach 5 Jahren. Jeder zehnte Patient stirbt innerhalb einer Woche.

Relative Häufigkeiten der Überlebenszeiträume nach Schlaganfallereignis (erste Woche= verstorben innerhalb einer Woche; 3 Monate= verstorben im Zeitraum >1 Woche und ≤ 3 Monaten; erstes Jahr= verstorben im Zeitraum > 3 Monaten und ≤ 1Jahr; 5 Jahre= verstorben im Zeitraum >1 Jahr und ≤5 Jahre).

### 3.2.1.2 Mortalität und symptomatische intracerebrale Hämorrhagie

Knapp jeder vierte Patient mit einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie starb während der Hospitalisierung (Abb.17).

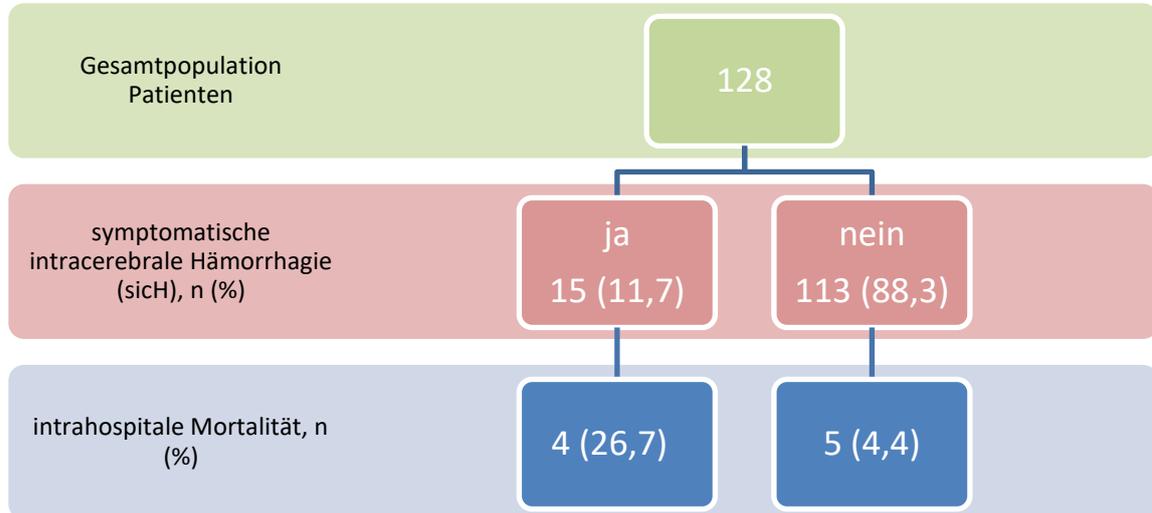


Abb. 17: Absolute und relative Häufigkeiten symptomatisch intracerebraler Hämorrhagien sowie intrahospitaler Mortalität bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten mit symptomatischer intracerebraler Hämorrhagie starben sechsmal häufiger im Krankenhaus als Patienten ohne.

Abkürzung: sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

### 3.2.2 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie

15 von 128 Patienten erlitten nach der Thrombolysetherapie eine symptomatische intracerebrale Blutung. Die Geschlechterverteilung der Patienten war nahezu gleich. Etwa die Hälfte der Patienten mit einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie (sicH) waren zwischen 66 und 75 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit und ohne sicH zeigte keinen Unterschied (Tab. 10). Patienten mit sicH lebten im Mittelwert 6,5 Tage **nach** der Hirnblutung (nicht dargestellt). Beim Risikofaktor Diabetes mellitus trat eine sicH mit circa jedem fünften Fall etwa doppelt so häufig auf, als bei den übrigen Risikofaktorgruppen (Abb. 18). Der Anteil der sicH bei makroangiopathischen Schlaganfällen war mit knapp jedem fünften Patienten am höchsten (Abb. 19). Abb. 20 zeigt Box Plots des initialen Schweregrades anhand der NIHSS Scores von Patienten mit und ohne symptomatische intracerebrale Hämorrhagie. Sowohl Mittelwerte als auch Mediane beider Gruppen liegen in etwa auf gleicher Höhe.

### 3 Ergebnisse

Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeiten einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall aufgeschlüsselt nach Altersgruppen (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Am häufigsten trat eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie in der Altersgruppe der 66 bis 75-jährigen auf.  
Abkürzung: sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

Merkmale	sicH (%)	keine sicH (%)
<b>Häufigkeit</b>	15 (11,7)	113 (88,3)
<b>Mittl. Alter in Jahren</b>	72,5	72,8
<b>Männlich</b>	7 (46,7)	56 (49,6)
<b>Altersgruppen in Jahren</b>		
<b>≤46</b>	0 (0)	5 (4,4)
<b>46-55</b>	1 (6,7)	7 (6,2)
<b>56-65</b>	1 (6,7)	17 (15)
<b>66-75</b>	<b>8 (53,3)</b>	27 (23,9)
<b>≥76</b>	5 (33,3)	57 (50,4)

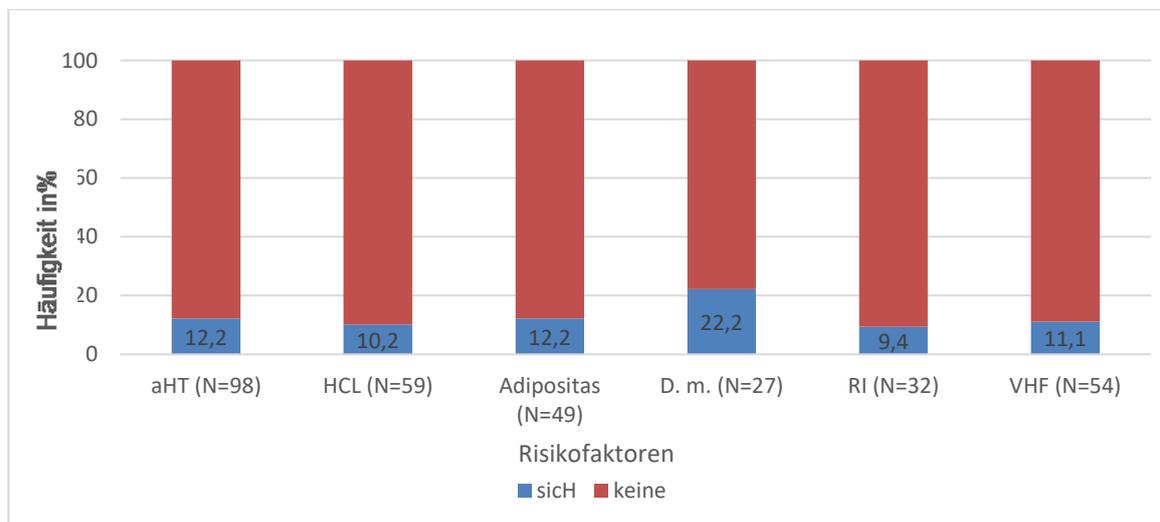


Abb. 18: Relative Häufigkeiten symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien in Abhängigkeit der Schlaganfall-Risikofaktoren [104] bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten mit Diabetes mellitus als Risikofaktor erlitten am häufigsten eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie.

Abkürzungen: aHT= arterielle Hypertonie, HCL= Hypercholesterinämie, Adipositas, D.m.= Diabetes mellitus, RI= Reinfarkt, VHF= Vorhofflimmern; sicH= symptomatische intracerebrale innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

### 3 Ergebnisse

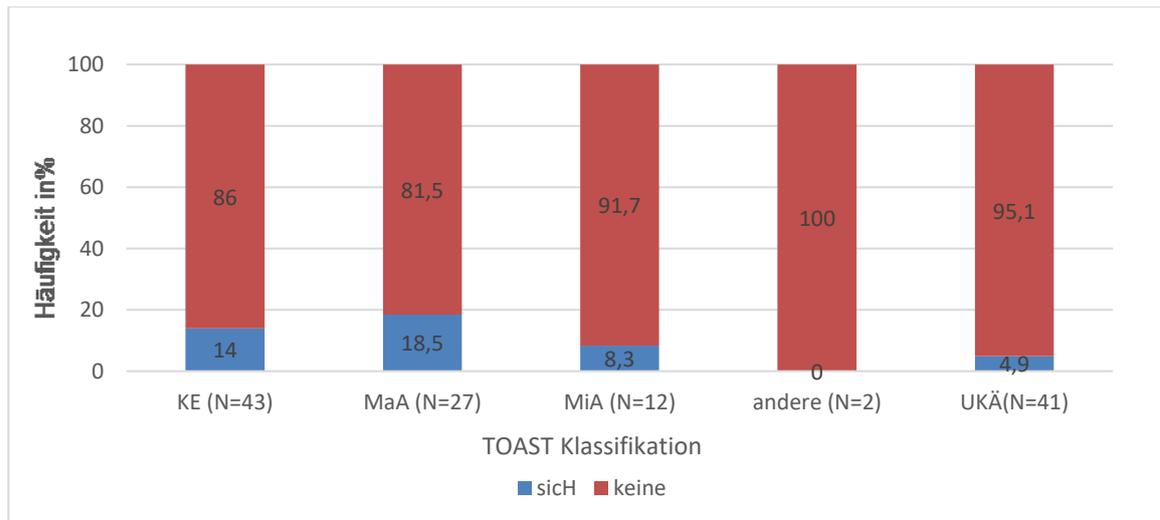


Abb. 19: Relative Häufigkeiten der symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie in Abhängigkeit der Schlaganfallursachen bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten mit kardioembolischem und makroangiopathischem Schlaganfall erlitten am häufigsten eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie.

Schlaganfallursachen gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzungen: TOAST= Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; KE= Kardioembolie; MaA= Makroangiopathie; MiA= Mikroangiopathie; andere= andere Ursachen; ukÄ= unklare/konkurrierende Ätiologie; sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

### 3 Ergebnisse

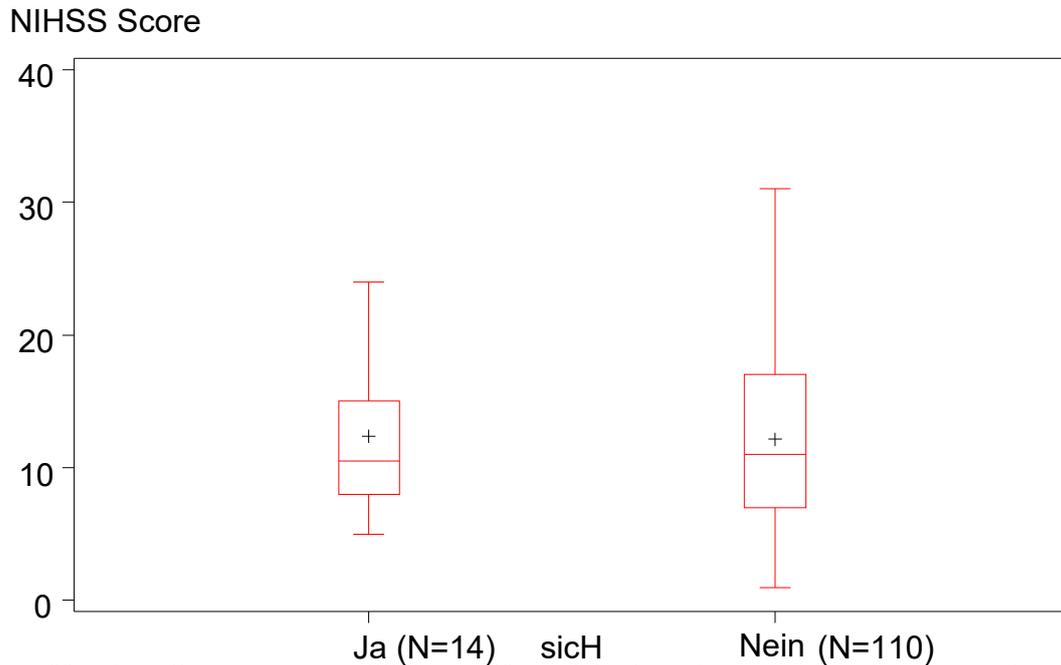


Abb. 20: Initialer Schweregrad (NIHSS Score) [63] bei Patienten mit und ohne symptomatische intracerebrale Hämorrhagie nach intravenöser Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Es zeigte sich kein Unterschied des initialen Schweregrades gemessen anhand des NIHSS Scores bei Patienten mit oder ohne symptomatische intracerebrale Hämorrhagie.

Abkürzungen: NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale; sICH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb von 7 Tage nach Lysetherapie.

#### 3.2.3 Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit

Anhand des modified Rankin Scales (mRS) kann die körperliche Bedürftigkeit/Selbstständigkeit in den Alltagsaktivitäten beschrieben werden. Das  $\Delta$ mRS beschreibt dabei die Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit am Entlassungstag aus der Klinik im Vergleich zum Aufnahmetag. Es wurde zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen.

83,6% der Patienten zeigten bei Aufnahme eine mRS von 4 und 5 und war somit höhergradig körperlich beeinträchtigt. Bei Entlassung sank dieser Anteil an Patienten um etwa ein Drittel auf 53,9%. Vor Allem bei Patienten mit einem mRS von 5 war ein deutlicherer Rückgang von 23,4 Prozentpunkten zu sehen. Der Prozentsatz der Patienten mit keiner bis zu mittelschwerer Beeinträchtigung (mRS Score 0 bis 3) nahm von 15,9% (bei Aufnahme) auf 39.1% (bei Entlassung) zu. 10,2% der Patienten hatten bei Entlassung keine bzw. kaum (mRS 0 bis 1) körperliche Beeinträchtigungen (Abb.21).

### 3 Ergebnisse

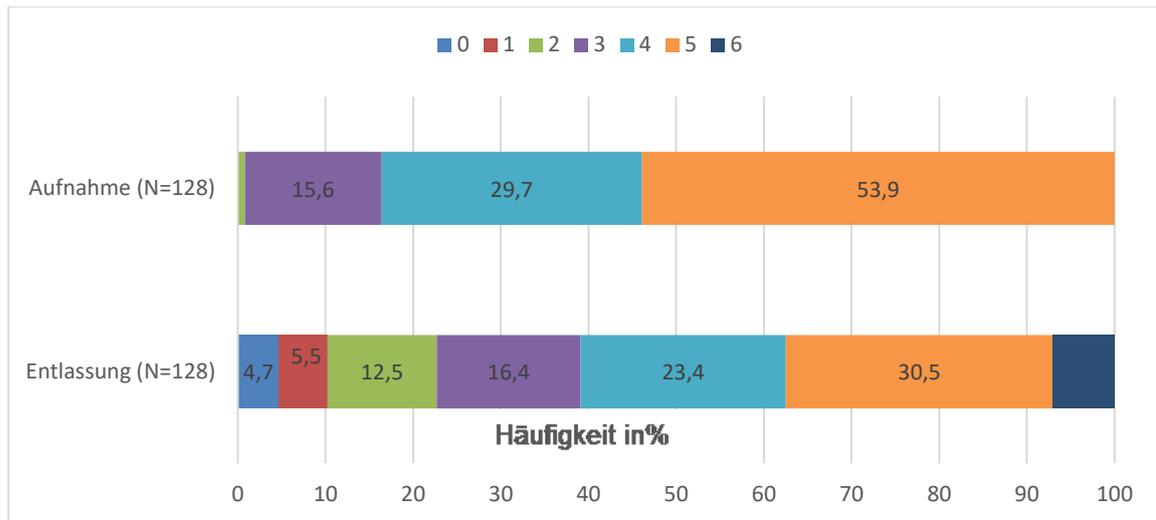


Abb. 21: Zustand der körperlichen Bedürftigkeit (mRS) bei Klinikaufnahme und -entlassung von Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Es zeigte sich insgesamt ein gutes Outcome mit einem prozentualen Rückgang der schwer körperlich bedürftigen Patienten (mRS 5) und eine Zunahme von Patienten mit keiner bis leichter (mRS 0 bis 2) körperlicher Beeinträchtigung.

Abkürzung: mRS= modified Rankin Score. mRS Punkte: 0=keine Beeinträchtigung, 1=keine relevante Beeinträchtigung, 2=leichte Beeinträchtigung, 3=mittelschwere Beeinträchtigung, 4=höhergradige Beeinträchtigung, 5=schwere Beeinträchtigung, 6= Tod [63].

Etwa jede zweite Patientin zeigte eine Verbesserung ihrer körperlichen Bedürftigkeit, bei Männern war dies etwa 10% weniger. Dahingegen kam es bei Frauen etwa doppelt so häufig zu einer Verschlechterung als bei Männern. Etwa die Hälfte der Männer zeigte keine nennenswerte Änderung der körperlichen Beeinträchtigung nach Therapie, bei den Frauen war dies knapp ein Drittel (Abb. 22). Vor allem bei Patienten  $\leq 45$  Jahre zeigte sich ein gutes Outcome mit dem tiefsten  $\Delta$ mRS von -2 (Abb. 23).

Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit mikroangiopathischem und über die Hälfte der Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall präsentierten ein gutes Outcome. Des Weiteren kam es bei der Mikroangiopathie als einziger ätiologischer Subtyp zu keiner Verschlechterung. In den übrigen Subtypen wurde einer Verschlechterung von circa 7 bis 10% der Patienten verzeichnet. Das schlechteste Ergebnis präsentierte sich in der Gruppe der Patienten mit Makroangiopathie, welche die niedrigste Rate an Besserungen aufwiesen und mit 55,6% die höchste Rate an gleichbleibendem Status hatten (Abb. 24).

### 3 Ergebnisse

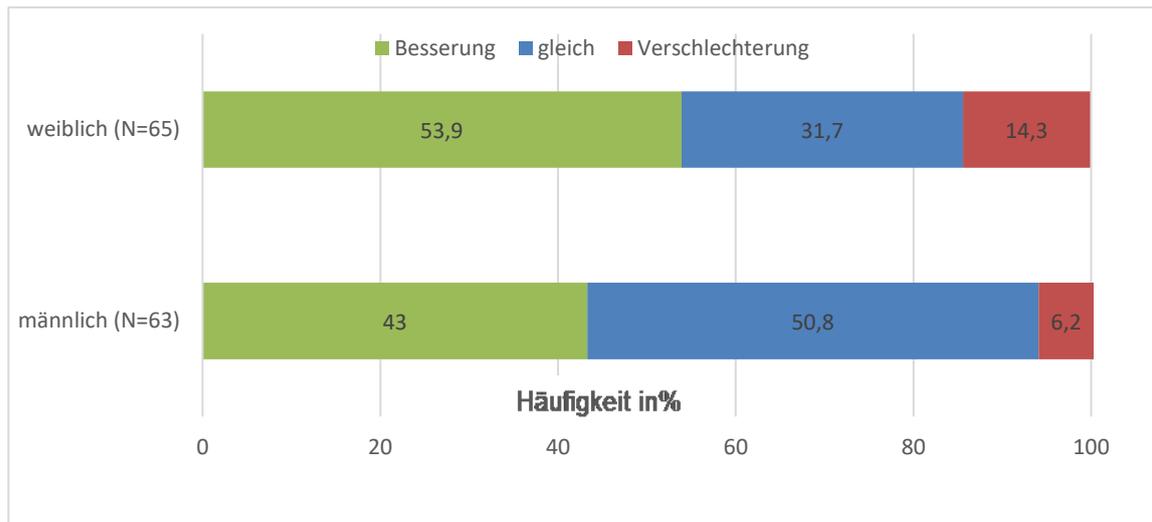


Abb. 22: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta$ mRS) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Sowohl ein gutes und als auch ein schlechtes Outcome war bei Frauen häufiger als bei Männern.

Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta$ mRS = mRS<sub>Entlassung</sub> - mRS<sub>Aufnahme</sub>).  $\Delta$ mRS > 0  $\hat{=}$  Verschlechterung,  $\Delta$ mRS = 0  $\hat{=}$  gleichbleibend und  $\Delta$ mRS < 0  $\hat{=}$  Besserung. mRS Punkte: 0 = keine Beeinträchtigung, 1  $\hat{=}$  keine relevante Beeinträchtigung, 2  $\hat{=}$  leichte Beeinträchtigung, 3  $\hat{=}$  mittelschwere Beeinträchtigung, 4  $\hat{=}$  höhergradige Beeinträchtigung, 5  $\hat{=}$  schwere Beeinträchtigung, 6  $\hat{=}$  Tod. Abkürzung: Gleich  $\hat{=}$  gleichbleibender Zustand; mRS = modified Rankin Scale [63].

Patienten mit Diabetes mellitus wiesen am seltensten eine Besserung (etwa 26%) und am häufigsten (etwa 22%) eine Verschlechterung der körperlichen Bedürftigkeit auf. Das beste Outcome war bei den Risikofaktoren Vorhofflimmern und Hypercholesterinämie, da in diesen Gruppen eine Besserung der körperlichen Bedürftigkeit häufiger (etwa 54 u. 51%) und eine Verschlechterung seltener vorkamen (etwa 11 u. 12%) (Abb. 25).

Patienten mit unterschiedlichen Graden ihrer körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta$ mRS) wurden die Mediane und Mittelwerte der ihres initialen NIHSS Scores errechnet. Je geringer die körperliche Bedürftigkeit nach Therapie ( $\Delta$ mRS < 0), desto niedriger war der initiale NIHSS Score ( $\Delta$ mRS = -1, mittl. NIHSS Score 12,1;  $\Delta$ mRS = -2, mittl. NIHSS Score 10,7). Bei keiner Besserung stellte sich der höchste mittlere NIHSS-Wert ( $\Delta$ mRS = 0, NIHSS 13,3) dar (Abb. 26).

### 3 Ergebnisse

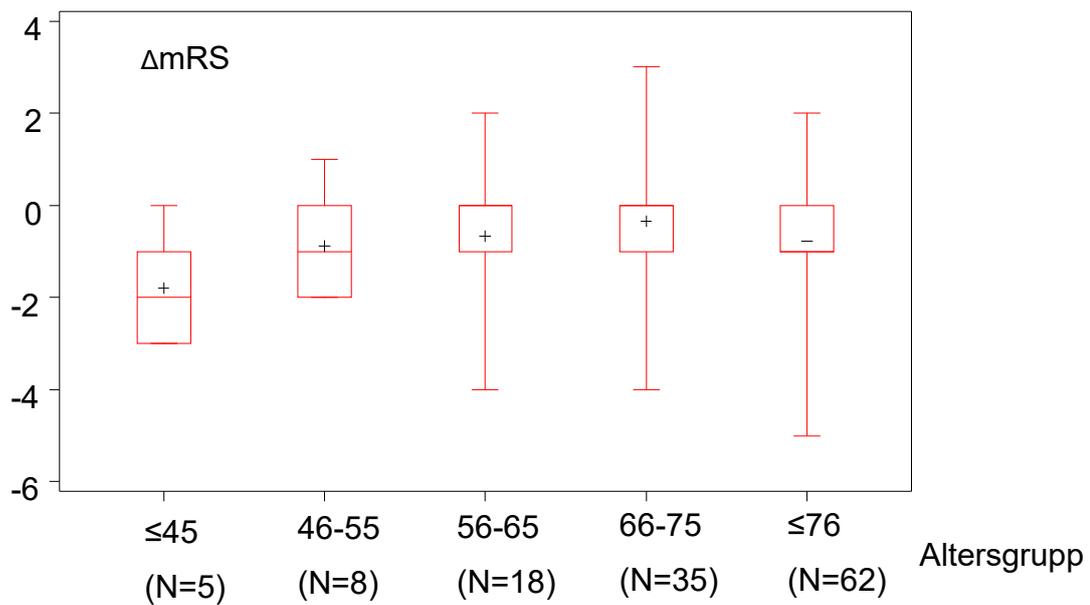


Abb. 23: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta mRS$ ) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit der Altersklassen (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Ein gutes Outcome mit Besserung der körperlichen Bedürftigkeit war bei Patienten  $\leq 45$  Jahren am häufigsten. Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ).  $\Delta mRS > 0$   $\triangleq$  Verschlechterung,  $\Delta mRS = 0$   $\triangleq$  gleichbleibend und  $\Delta mRS < 0$   $\triangleq$  Besserung. mRS Punkte: 0=keine Beeinträchtigung, 1 $\triangleq$ keine relevante Beeinträchtigung, 2 $\triangleq$ leichte Beeinträchtigung, 3 $\triangleq$ mittelschwere Beeinträchtigung, 4 $\triangleq$ höhergradige Beeinträchtigung, 5 $\triangleq$ schwere Beeinträchtigung, 6 $\triangleq$ Tod. Abkürzung: mRS=modified Rankin Scale [63].

### 3 Ergebnisse

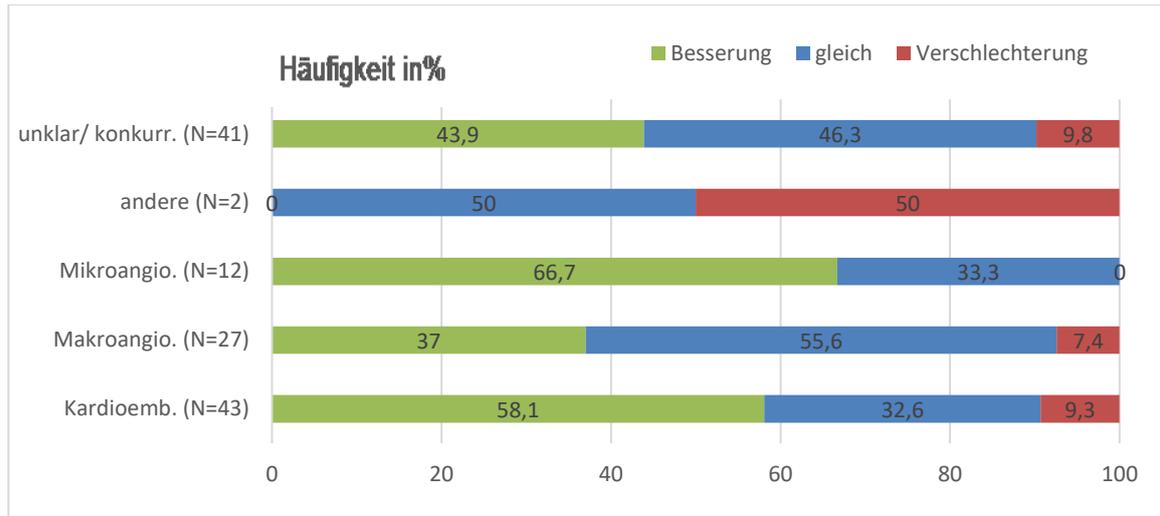


Abb. 24: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta mRS$ ) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall Klinik Biberach 2008 bis 2012) in Abhängigkeit der Schlaganfallursache: Das beste Outcome wurde bei Patienten mit mikroangiopathischem und kardioembolischem Schlaganfall dokumentiert.

Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ).  $\Delta mRS > 0 \triangleq$  Verschlechterung,  $\Delta mRS = 0 \triangleq$  gleichbleibend und  $\Delta mRS < 0 \triangleq$  Besserung. mRS Punkte: 0=keine Beeinträchtigung, 1 $\triangleq$ keine relevante Beeinträchtigung, 2 $\triangleq$ leichte Beeinträchtigung, 3 $\triangleq$ mittelschwere Beeinträchtigung, 4 $\triangleq$ höhergradige Beeinträchtigung, 5 $\triangleq$ schwere Beeinträchtigung, 6 $\triangleq$ Tod. Einteilung Schlaganfallursachen gemäß TOAST-Klassifikation [2]. Abkürzungen: mRS=modified Rankin Scale [63]; TOAST =Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; Unklar/kokurr.= unklare/konkurrierende Ursache, Mikroangio.=Mikroangiopathie, Makroangio.=Makroangiopathie, Kardioemb.=Kardioembolie.

### 3 Ergebnisse

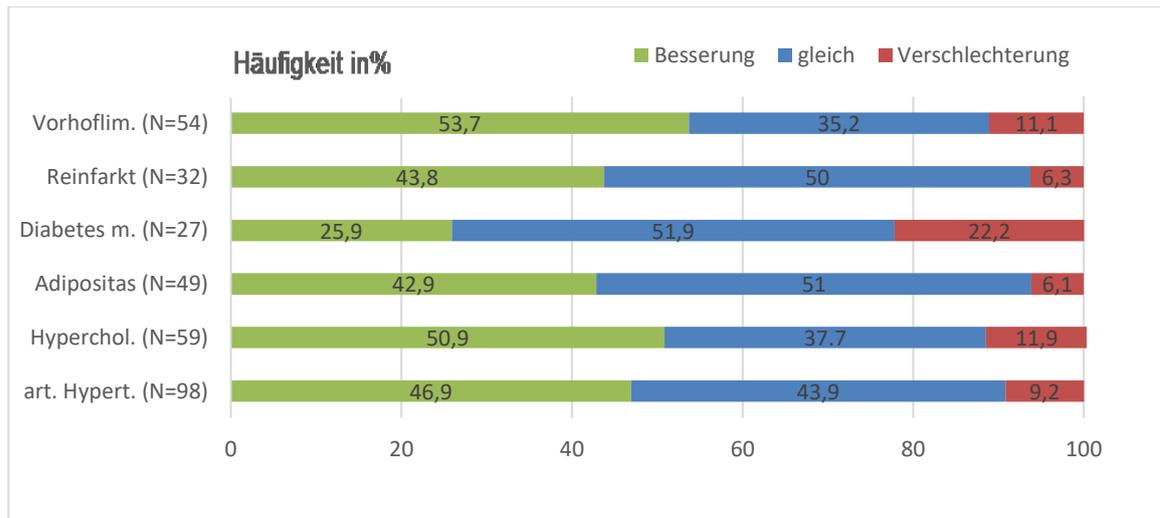


Abb. 25: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta mRS$ ) bei Patienten mit intravenöser Lysotherapie nach ischämischem Schlaganfall Klinik Biberach 2008 bis 2012 in Abhängigkeit der Schlaganfall-Risikofaktoren [104] (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Schlechtestes Outcome zeigte sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und das beste Outcome bei Vorhofflimmern und Hypercholesterinämie.

Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ).  $\Delta mRS > 0 \triangleq$  Verschlechterung,  $\Delta mRS = 0 \triangleq$  gleichbleibend und  $\Delta mRS < 0 \triangleq$  Besserung. mRS Punkte: 0=keine Beeinträchtigung, 1 $\triangleq$ keine relevante Beeinträchtigung, 2 $\triangleq$ leichte Beeinträchtigung, 3 $\triangleq$ mittelschwere Beeinträchtigung, 4 $\triangleq$ höhergradige Beeinträchtigung, 5 $\triangleq$ schwere Beeinträchtigung, 6 $\triangleq$ Tod. Abkürzungen: mRS=modified Rankin Scale [63]; Gleich $\triangleq$  gleichbleibender Zustand; art. Hypertonie=arterielle Hypertonie, Diabetes m.=Diabetes mellitus, Hyperchol.=Hypercholesterinämie.

### 3 Ergebnisse

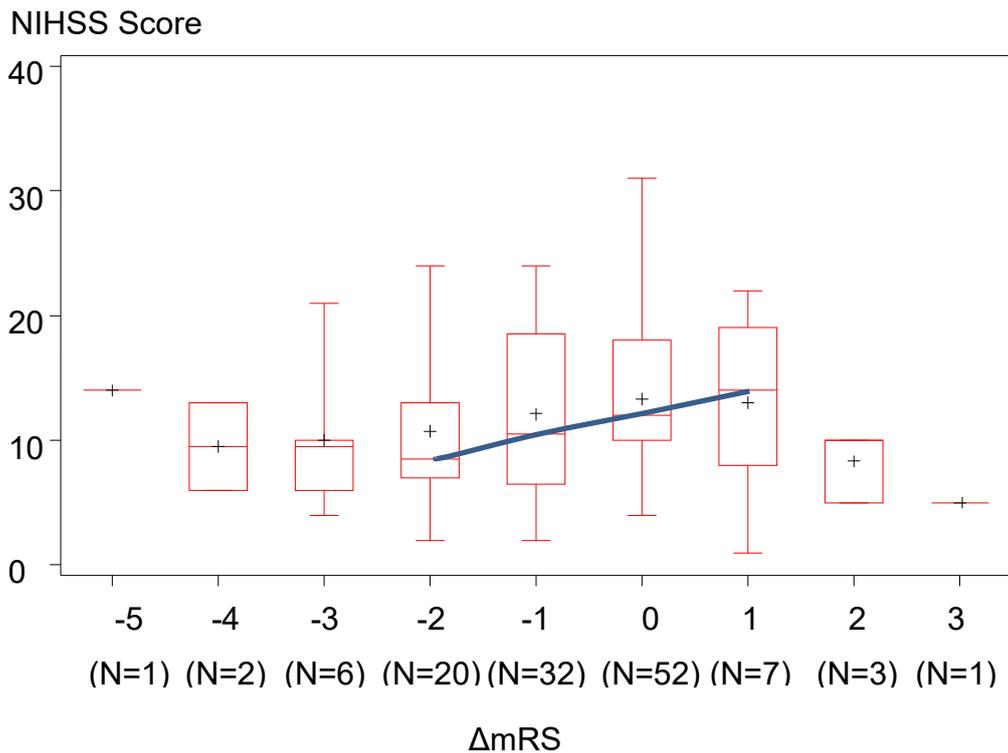


Abb. 26: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta mRS$ ) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012) in Abhängigkeit des initialen Schlaganfallsschweregrades: Patienten mit besserem Outcome hatten initial einen leichtgradigeren Schlaganfall (NIHSS Scores im Median), wie mit der blauen Gerade veranschaulicht.

Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ).  $\Delta mRS > 0 \triangleq$  Verschlechterung,  $\Delta mRS = 0 \triangleq$  gleichbleibend und  $\Delta mRS < 0 \triangleq$  Besserung. mRS Punkte: 0=keine Beeinträchtigung, 1 $\triangleq$ keine relevante Beeinträchtigung, 2 $\triangleq$ leichte Beeinträchtigung, 3 $\triangleq$ mittelschwere Beeinträchtigung, 4 $\triangleq$ höhergradige Beeinträchtigung, 5 $\triangleq$ schwere Beeinträchtigung, 6 $\triangleq$ Tod. Schlaganfallsschweregrad gemäß NIHSS Score [63]. Blaue Gerade durch die Mediane. Abkürzungen: mRS=modified Rankin Score [63]; NIHSS=National Institute of Health Stroke Scale.

## 3.2.4 Behandlungs-Zeitintervalle

### 3.2.4.1 Entwicklung des klinikinternen Behandlungsbeginns

Folgendes Kapitel soll klären, ob das Zeitmanagement der Stroke Unit seit ihrer Eröffnung im Jahre 2008 besser geworden ist.

Der klinikinterne Behandlungsbeginn, Door-to-Needle-Time (DNT), wurde von 120 Patienten berechnet und betrug im Mittelwert 57,5 Minuten. Knapp jeder zweite

### 3 Ergebnisse

Patient erhielt die Behandlung zwischen 30 bis 60 Minuten und so gut wie jeder Patient (99,2%) innerhalb von zwei Stunden (Tab. 11).

Tab. 11: Klinikinterner Behandlungsbeginn (DNT) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall aufgelistet in 20- bzw. 30- minütigen Zeitintervallen (Klinik Biberach Januar 2008 bis Oktober 2012): Zwei Drittel der Patienten erhielt die intravenöse Lysetherapie innerhalb von einer Stunde und jeder Patient innerhalb von drei Stunden ab Zeitpunkt der Klinikaufnahme. Die Empfehlung für eine Lysetherapie liegt bei 60 Minuten und der Indikationszeitraum bei 4,5 Stunden ab Symptomeintritt [126]. N=120. Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Abkürzungen: DNT= Door-to-Needle-Time.

DNT, Min	Patienten	Patienten
	Häufigkeit, n (%)	Kumulative Häufigkeit, n (%)
<b>≤ 20</b>	4 (3,3)	4 (3,3)
<b>21-30</b>	12 (10)	16 (13,3)
<b>31-60</b>	62 (51,7)	<b>78 (65)</b>
<b>61-120</b>	41 (34,2)	119 (99,2)
<b>121-180</b>	1 (0,8)	120 (100)

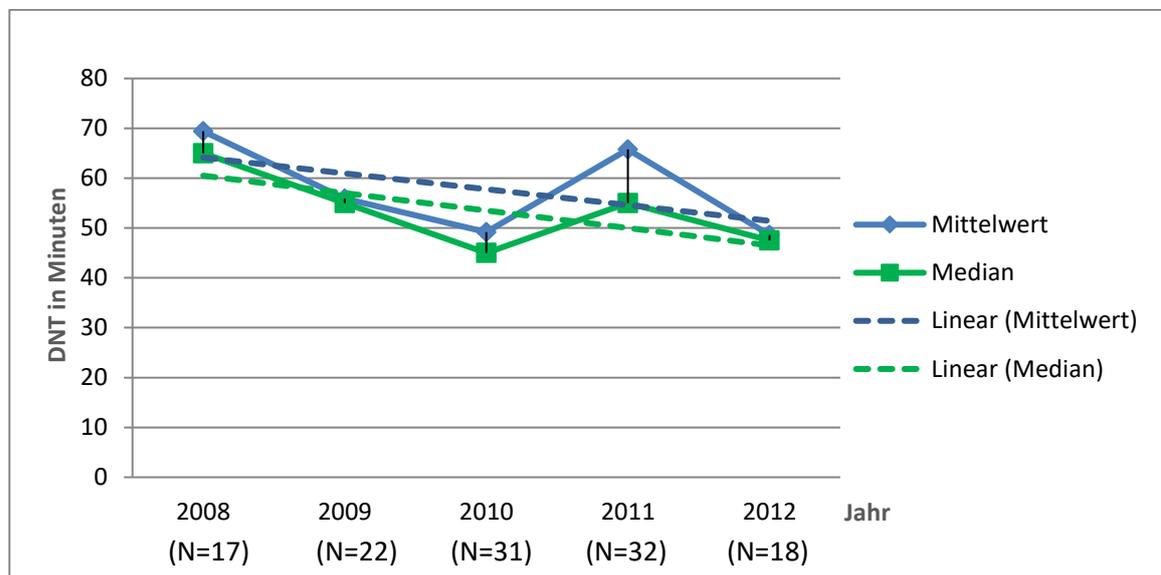


Abb. 27: Die Entwicklung des klinikinternen Behandlungsbeginns (DNT) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie mit ischämischem Schlaganfall in den Jahren 2008 bis 2012 (Klinik Biberach): Die Behandlung des Patienten ab Eintreffen im Krankenhaus wurde seit Eröffnung der Stroke Unit im Jahre 2008 bis 2012 tendenziell schneller (Ausreißer Jahr 2011).

Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Gestrichelt blaue Linie zeigt Korrelationsgerade durch die Mittelwerte, die gestrichelt grüne Linie zeigt die Korrelationsgerade der Mediane. Abkürzungen: DNT= Door-to- Needle-Time.

### 3 Ergebnisse

Dabei ist die DNT über die Jahre 2008 bis 2012 um circa 21 Minuten kürzer geworden (Mittelwerte: 2008: 69,4 Minuten; 2009: 55,9 Minuten; 2010: 48,3 Minuten). 2011 (65,7 Minuten) stieg sie dann jedoch wieder ungefähr auf den Wert von 2008 an. Die DNT sank danach in 2012 (48,8 Minuten) erneut auf etwa den Wert vom Jahr 2010 zurück (Abb. 27).

#### **3.2.4.2 Überblick über die Häufigkeiten der intrahospitaler Mortalität, der symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien sowie über den durchschnittlichen klinikinternen Behandlungsbeginn**

Um einen Überblick über den Verlauf von 2008 bis 2012 bezüglich des klinikinternen Behandlungsbeginns (DNT), der intrahospitalen Mortalität und symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie (sicH) zu verschaffen, wird Tab. 12 betrachtet. Die Patientenzahl, bei welcher die genannten Daten erhoben werden konnten belief sich auf 120. Ein Patient, bei dem die DNT retrospektiv nicht eruierbar war, erlitt eine symptomatische intracerebrale Blutung und verstarb in der Klinik. Daher liegt in der Tabelle 12 die Gesamtzahl der intrahospitalen Mortalität bei 8 statt bei 9 und die der symptomatisch intracerebralen Hämorrhagien bei 14 statt bei 15.

Tab. 12: Daten über den Verlauf von 2008 bis 2012: Häufigkeit der intrahospitalen Mortalität und der symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie sowie durchschnittliche Zeit des klinikinternen Behandlungsbeginns (DNT) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Es zeigte sich sowohl ein Rückgang der intrahospitalen Mortalität sowie der symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien. Außerdem wurde der klinikinterne Behandlungsbeginn (DNT) von 2008 bis 2012 (Ausreißer- Jahr 2011) schneller. N=120. Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Abkürzungen: DNT=Door-to-Needle-Time, sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Intrahospitale Mortalität n (%)</b>	<b>sicH n (%)</b>	<b>Mittl. DNT in Minuten</b>
<b>2008</b>	17	2 (11,8)	5 (29,4)	69,4
<b>2009</b>	22	2 (9,1)	2 (9,1)	55,9
<b>2010</b>	31	1 (3,2)	2 (6,4)	48,4
<b>2011</b>	32	3 (9,3)	3 (9,3)	65,8
<b>2012</b>	18	0 (0)	2 (11,1)	48,9

### 3 Ergebnisse

Insgesamt geht in allen Kategorien eine positive Tendenz hervor: Die Häufigkeit der Patienten, welche während der Hospitalisierung verstarben nahm von 11,8% im Jahre 2008 innerhalb von 2 Jahren um zwei Drittel ab (3,2% im Jahre 2010). 2012 verstarb kein Patient während des stationären Aufenthaltes, während die Mortalität im Jahr 2008 am höchsten war. Die sicH trat 2008 noch bei knapp jedem Dritten Patienten als Komplikation auf und ging innerhalb von 4 Jahren um etwa das 3 fache zurück. Die Behandlungsschnelligkeit wurde über den Beobachtungszeitraum um 30% (von 69,4 Min auf 48,9 Min) kürzer.

#### 3.2.4.3 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie in Abhängigkeit des klinikinternen Behandlungsbeginns

Die Abb. 28 zeigt Box Plots des klinikinternen Behandlungsbeginns (DNT) für Patienten mit und ohne symptomatische intracerebrale Hämorrhagie (sicH). Die

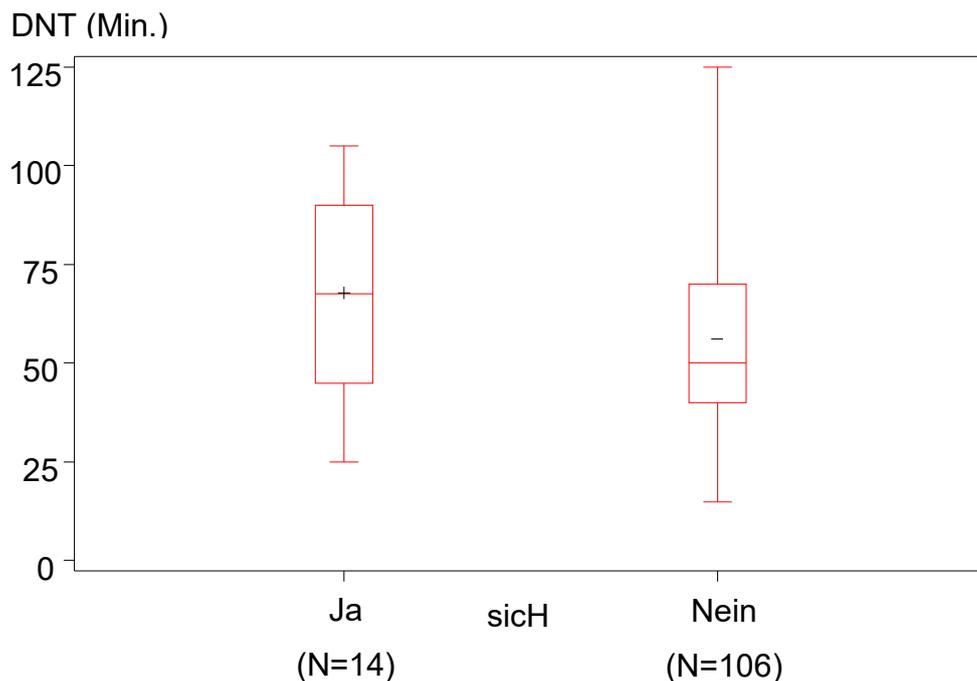


Abb. 28: Klinikinterner Behandlungsbeginn (DNT) bei Patienten mit (ja) und ohne (nein) symptomatische intracerebrale Hämorrhagie nach Lysetherapie eines ischämischen Schlaganfalls (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Bei Patienten, welche eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie erlitten war die durchschnittliche Zeit bis zum Behandlungsbeginn im Vergleich zu Patienten ohne cerebrale Blutungskomplikation verzögert (längere DNT).

Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Abkürzung: DNT=Door-to-Needle-Time, sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

### 3 Ergebnisse

durchschnittliche DNT lag bei Patienten ohne cerebrale Blutung bei 56 Minuten, während sie bei Patienten mit sich um mehr als 20% darüber (68 Minuten) lag.

#### 3.2.4.4 Schweregrad und Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in Abhängigkeit des klinikinternen Behandlungsbeginns

Bei einem leichten Schlaganfall war der durchschnittliche klinikinterne Behandlungsbeginn (DNT) mit 65,5 Minuten am höchsten. Beim moderaten (56 Minuten), moderat-schweren (57 Minuten) und schweren Schlaganfall (59 Minuten) gab es zeitlich kaum Unterschiede (Abb.29).

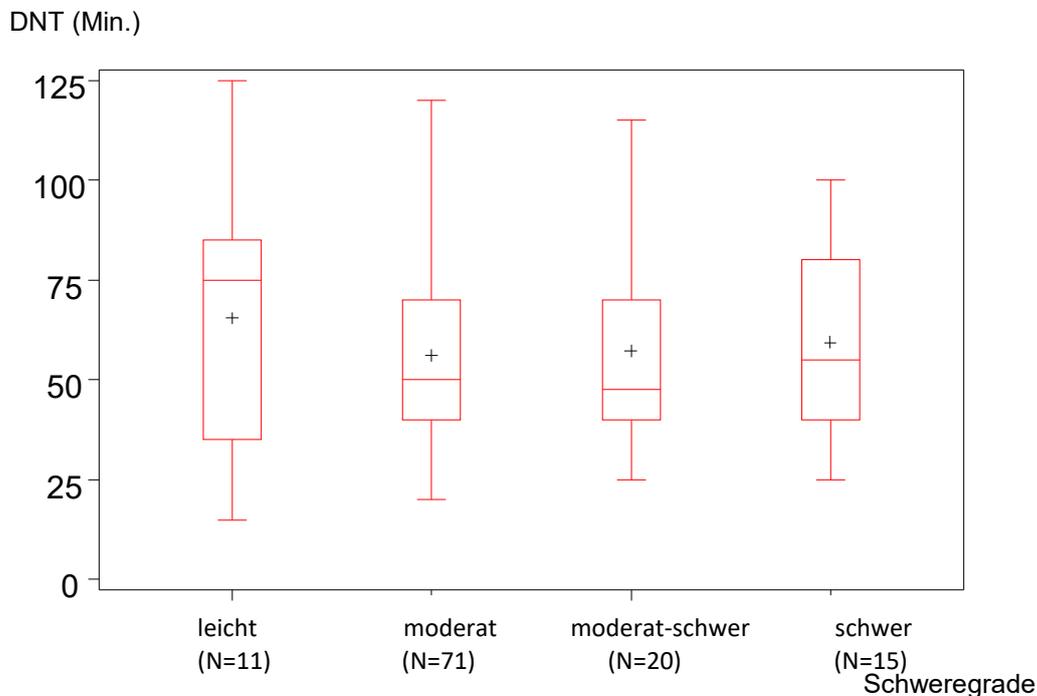


Abb. 29: Klinikinterner Behandlungsbeginn (DNT) in Abhängigkeit der Schlaganfallschweregrade bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Bei leichtgradigen Schlaganfällen kam es durchschnittlich zu einem 6 bis 9 Minuten späteren Behandlungsbeginn als in den übrigen Schlaganfallschweregraden.

Einteilung der Schlaganfallschweregrade gemäß NICE-Guidelines [92]. Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Abkürzungen: NICE= National Institute for Health and Care Excellence; DNT=Door-to-Needle-Time.

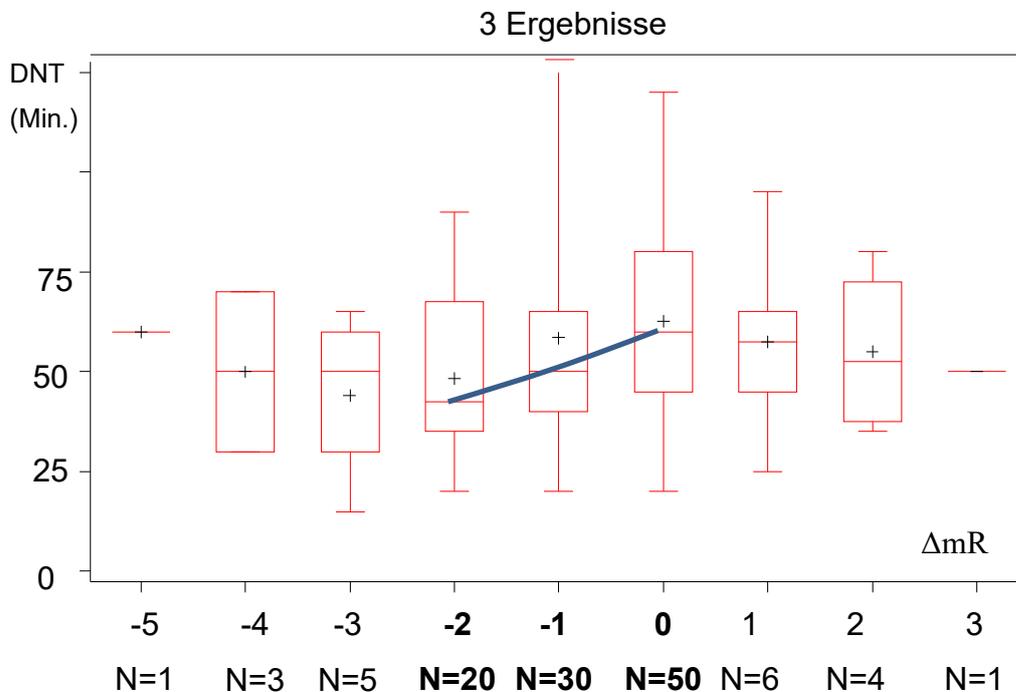


Abb. 30: Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit ( $\Delta mRS$ ) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall in Abhängigkeit des klinikinternen Behandlungsbeginns (DNT) (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Je schneller der Behandlungsbeginn war, desto besser war das Outcome.

Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit in den Alltagsaktivitäten am Entlassungstag verglichen mit dem Aufnahmetag ( $\Delta mRS = mRS_{\text{Entlassung}} - mRS_{\text{Aufnahme}}$ ).  $\Delta mRS > 0 \triangleq$  Verschlechterung,  $\Delta mRS = 0 \triangleq$  gleichbleibend und  $\Delta mRS < 0 \triangleq$  Besserung. Klinikinterner Behandlungsbeginn = Zeit ab Eintreffen des Patienten in die Klinik bis Beginn der intravenösen Lysetherapie. Blaue Linie = Gerade durch Mediane. Abkürzungen: mRS = modified Rankin Scale [63]; DNT = Door-to-Needle-Time.

Je länger die DNT war (um 4 bis 10 Minuten), desto größer war das  $\Delta mRS$  (schlechteres Outcome). Bei  $\Delta mRS = -2$  zeigte sich eine mittl. DNT von 48,25 min, bei  $\Delta mRS = -1$  eine mittl. DNT von 58,5 Min, bei  $\Delta mRS = 0$  eine mittl. DNT von 62,6 Min. Die Bereiche  $< -2$  und  $\Delta mRS > 0$  wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht betrachtet (Abb. 30).

### 3.2.4.5 Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie und ihre Abhängigkeit vom Zeitraum Symptomeintritt bis Therapiebeginn

Die Onset-to-Needle-Time (ONT) stellt den Behandlungszeitraum ab Auftreten der Schlaganfallssymptome bis zum Beginn der Lysetherapie dar (Indikationszeitraum). Sie wurde von 118 Patienten analysiert. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt die Therapie innerhalb einer Stunde und 97,5% der Patienten innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn. Die  $ONT \leq 60$  Minuten wurde bei lediglich 2,5% der Patienten erreicht (Tab 13). Die durchschnittliche ONT bei Patienten ohne

### 3 Ergebnisse

symptomatisch intracerebrale Hämorrhagie lag bei 122 Minuten und bei Patienten mit cerebraler Blutung bei 130 Minuten (Abb. 31).

Tab. 13: Zeitraum von Symptomeintritt bis Therapiebeginn (ONT) bei Patienten mit intravenöser Lysetherapie nach ischämischem Schlaganfall, dargestellt in 60-minütigen Intervallen (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Etwa die Hälfte der Therapie wurde innerhalb 1 bis 2 Stunden durchgeführt. Bis auf drei Patienten erhielten alle Patienten innerhalb 4 Stunden nach Symptombeginn eine Therapie.  
Abkürzung: ONT=Onset-to-Needle-Time.

ONT, min	Patienten, n (%)	Kumulative Häufigkeit Patienten, n (%)
<b>≤60</b>	3 (2,5)	3 (2,5)
<b>61-120</b>	<b>62 (53,4)</b>	65 (55,1)
<b>121-180</b>	38 (32,2)	103 (87,3)
<b>181-240</b>	12 (10,1)	115 (97,5)
<b>&gt;240</b>	<b>3 (2,5)</b>	118 (100)

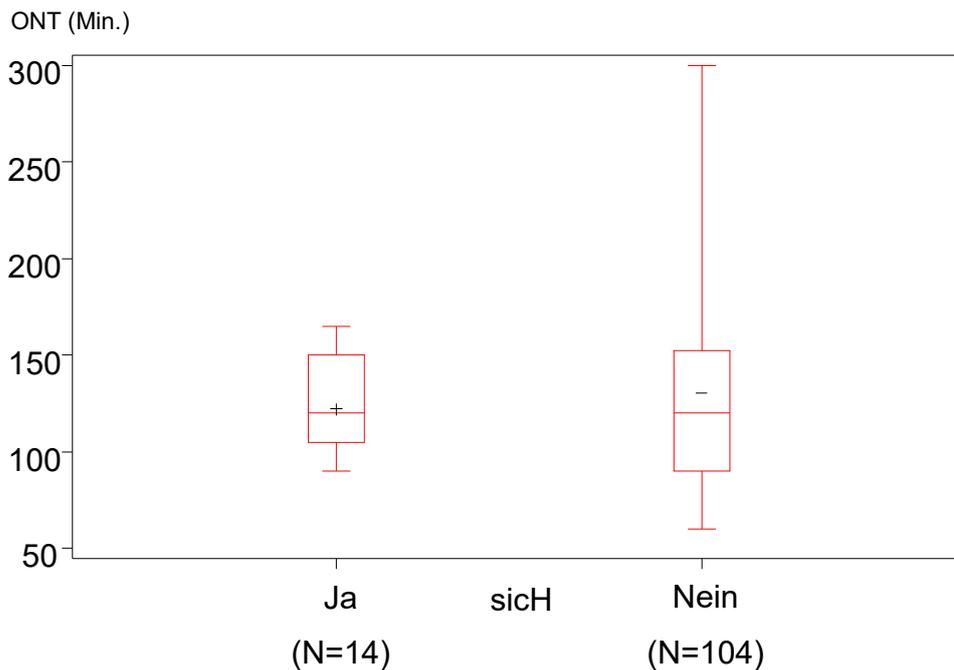


Abb. 31: Zeitraum ab Symptomeintritt bis zum Therapiebeginn (Onset-to-Needle-Time) bei Patienten mit (ja) und ohne (nein) symptomatische intracerebrale Hämorrhagie als Komplikation einer intravenösen Lysetherapie bei ischämischem Schlaganfall (Klinik Biberach 2008 bis 2012): Patienten mit einer symptomatisch intracerebralen Blutung hatten nach Einsetzen der initialen Symptome einen durchschnittlich späteren Therapiebeginn als Patienten ohne Blutungskomplikation.

Abkürzung: ONT= Onset-to-Needle-Time; sicH= symptomatische intracerebrale Hämorrhagie innerhalb 7 Tage nach Lysetherapie.

### 3.2.4.6 Zeitintervall von Symptomeintritt bis Krankenhausaufnahme

In unserem Kollektiv konnte das Zeitfenster von Einsetzen der Symptome bis Eintreffen in die Klinik, die Onset-to-Door-Time, (ODT) von 118 Patienten retrospektiv berechnet werden. Es betrug durchschnittlich 72 Minuten (nicht dargestellt). Etwa jeder zweite Patient war innerhalb von 60 Minuten, 88,1% waren innerhalb von zwei Stunden im Krankenhaus (Tab. 14).

Tab. 14: Absolute, relative und kumulative Häufigkeiten des Zeitintervall von Symptomeintritt bis Aufnahme ins Krankenhaus (ODT) dargestellt in 60-minütigen Zeitintervallen, N=118. Knapp 90% der Patienten war innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn in die Klinik.

Abkürzungen: ODT=Onset-to-Door-Time.

ODT, min	Patienten, n (%)	Kumulative Häufigkeit Patienten, n (%)
≤60	63 (53,4)	63 (53,4)
<b>61-120</b>	41 (34,7)	<b>104 (88,1)</b>
<b>121-180</b>	11 (9,3)	115 (97,5)
<b>181-240</b>	3 (2,5)	118 (100)
<b>&gt;240</b>	0 (0)	0 (0)

### 3.3. Zusammenfassung der Outcomes

Der Großteil der Patienten hat nach der Lysetherapie noch gelebt. 11,7% der Patienten erlitten eine symptomatische intracerebrale Hirnblutung. Diese Patienten starben 4,5- mal häufiger. Der klinikinterne Behandlungsbeginn (DNT) war bei Patienten mit symptomatischer intracerebraler Blutung langsamer als bei Patienten ohne diese Komplikation. Im Gesamtkollektiv kam es nach der Therapie zu einer Besserung der körperlichen Funktionen im Alltag. Das beste Outcome war bei Patienten mit mikroangiopathischen Schlaganfällen. Patienten mit einem initial leichten Schlaganfall hatten ein besseres Outcome. Am schlechtesten war die Besserung der körperlichen Bedürftigkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus als Risikofaktor. Die Notaufnahme des Klinikum Biberachs zeigte Zunahme ihrer Erfahrung über den Beobachtungszeitraum, da die Door-to-Needle-Time kürzer wurde und die Zahl an symptomatisch intracerebralen Blutungen und intrahospitaler Mortalität sank. Zwar erreichte etwa die Hälfte der Patienten das Krankenhaus

### 3 Ergebnisse

innerhalb einer Stunde, aber nur 2,5% erhielt die Therapie unter 60 Minuten nach Symptomeintritt. Dafür war der klinikinterne Behandlungsbeginn innerhalb einer Stunde nach Eintreffen des Patienten ins Krankenhaus bei etwa 50% der Patienten der Fall.

### 4 Diskussion

Eine Limitation der Arbeit ist, dass die Signifikanz der Ergebnisse nicht errechnet wurde. Des Weiteren wurde nur die Gruppe der Schlaganfallpatienten mit Lysetherapie eingeschlossen. Ein Vergleich der Studienpopulation mit einer Kontrollgruppe fand nicht statt, was zu einer Bias der Ergebnisse führt.

**Alter und Geschlecht** Die in dieser Arbeit betrachteten 128 Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 72,7 Jahren und waren zu 50,8% weiblich. Der Anteil der Patienten, die  $\geq 76$  Jahre alt waren, lag bei über 48,4%. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem von Heuschmann et al. angegebenen [53]. Ihre Studie zu Schlaganfall in Deutschland liefert aktuelle Daten basierend auf dem Schlaganfallregister Nordwest-Deutschland und beschreibt die Versorgungssituation hierzulande. Laut der Studie ereigneten sich ca. 50% aller erstmaligen Schlaganfälle in Europa bei Personen über 73 Jahre. In unserem Patientenkollektiv erkrankten Männer im Vergleich zu Frauen häufiger im jüngeren Alter. Die Anzahl an Schlaganfallereignissen bei Männern war mit dem Alter nur allmählich ansteigend, wohingegen sie bei Frauen ab einem Alter von 56 Jahren steil anstieg. Interessanterweise zeigt eine andere Arbeit mit 1008 Schlaganfall-Patienten im Alter von 15 bis 49 Jahren, dass Patienten im Alter von  $\leq 30$  Jahren häufiger weiblich und ab einem Alter von  $\geq 45$  Jahren meist männlich waren [99].

**Risikofaktoren** Die arterielle Hypertonie war in unserer Patientengruppe mit 77,8% der häufigste und der Reinfarkt der am seltensten vorkommende Risikofaktor (25,4%). Letzterer liegt leicht über dem Wert der Schätzungen regionaler Qualitätssicherungsprojekte (19%) [53]. Eine andere Studie aus Deutschland lieferte nahezu identische Häufigkeiten für arterielle Hypertonie (81%), Hypercholesterinämie (51%, bei uns 46,8%), Vorhofflimmern (40%, bei uns 42,9%), Diabetes mellitus (20%, bei uns 27,4%) sowie Reinfarkt (20%) [8]. O'Donnell et al. fanden heraus, dass eine gezielte Behandlung der Hypertonie (...) das Schwerebild des Schlaganfalls verbessern kann [96], was in Anbetracht der Häufigkeit dieses Risikofaktors bei Schlaganfallpatienten wichtig zu sein scheint.

Wie auch in unserer Studie trat ebenso in einer anderen Arbeit Vorhofflimmern bei Frauen höheren Alters häufiger auf [83]. Vorhofflimmern war der am häufigsten vorkommende Risikofaktor bei kardioembolischen Schlaganfällen und ist durch die

## 4 Diskussion

Entstehung von Kardioembolien bei Herzrhythmusstörungen erklärbar. Reinfarkte kamen am häufigsten bei mikroangiopathischen Schlaganfällen vor. Dieses Resultat wird ebenfalls von einer anderen Studie bestätigt [90].

**Ätiologie** In der Beobachtungsstudie von Barnett et al. lag das Fünf-Jahres-Risiko für Schlaganfall bei 2,6% bei Kardioembolie, bei 6,9% bei Mikroangiopathie und bei 19,7% bei Makroangiopathie [10].

Ein ähnliches Häufigkeitsmuster der TOAST-Subtypen wie in unserem Patientenkollektiv zeigte sich in der Studie von Grau et al., welche Charakteristiken der TOAST-Gruppen auf Basis der deutschen Schlaganfalldatenbank (ca. 5000 Patienten, 42,4% weiblich, Durchschnittsalter ca. 66 Jahre) untersuchte [44]. Sowohl in unserer als auch in ihrer Studie waren die zwei häufigsten Ursachen für ischämische Schlaganfälle die Kardioembolien (25,6%, bei uns 34,4%) und unklare/konkurrierende Ätiologien (29,6%, bei uns 32,8%). In beiden Studien trat die Makroangiopathie zu etwa einem Fünftel auf (20,9%, bei uns 21,6%). Die Mikroangiopathie (20,5%, bei uns 9,6%) und „andere“ Ätiologien (3,5%, bei uns 1,6%) kamen in der Studie von Grau et al. [44] etwa doppelt so häufig vor. Ähnliche Daten finden sich ebenfalls in einer anderen Arbeit (KE 43%, MaA 23%, MiA 11%, andere 2,8%, ukÄ 16,9%) [90].

Die Makroangiopathie-Gruppe bestand in beiden Studien (unsere und Grau et al. 2001 [44]) zu zwei Dritteln aus Männern, häufig im mittleren Alter (bei uns etwa zwischen dem 46. und 65. Lebensjahr). Interessanterweise kommt bei männlichen Schlaganfallpatienten der Genotyp A2 des Glycoprotein-IIIa-Gerinnungsfaktors (Membranrezeptor für Fibrinogen und von Willebrand-Faktor) häufiger vor als bei Frauen und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für den makroangiopathischen Schlaganfall-Typ dar [116]. Diese Erkenntnis über eine genetische Disposition kann als Erklärungsansatz für das gehäufte Vorkommen von makroangiopathischen Schlaganfällen bei männlichen Patienten jüngeren Alters dienen. Dahingegen waren Frauen häufiger von kardioembolischer Genese betroffen (Grau et al. 51,1%, Mustanoja 52%, bei uns 53,5%), welche wiederum die häufigste Ursache bei älteren Patienten (Grau et al. >70 Jahre, bei uns >66 Jahre) war [44,90]. Insgesamt konnten wir feststellen, dass das Durchschnittsalter sowohl in unserem Patientenkollektiv als auch in der Studie von Grau et al. [44] und Mustanoja et al. [90] für Kardioembolie

und unklare/konkurrierende Ätiologien am höchsten und in der Kategorie „andere“ am niedrigsten war.

**Hospitalisationsdauer** Die mittlere Hospitalisationsdauer in der Klinik Biberach bei Schlaganfallpatienten nach Thrombolysetherapie lag bei 12 Tagen und somit, im Vergleich zu einer Studie aus Schleswig-Holstein ( $10 \pm 1,8$  Tage), nur knapp über dem oberen durchschnittlichen Bereich [8].

Auch andere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Hospitalisationsdauer und Schlaganfall-Subtyp: Bei Grau et al. zeigte sich bis auf die Gruppe der Mikroangiopathie (Median 9 Tage, bei uns 13 Tage) in allen anderen Subtypen eine nahezu identische mediane Aufenthaltsdauer wie in unserem Patientenkollektiv [44]. In anderen Arbeiten war die Hospitalisationsdauer bei Frauen [102] und beim Kardioembolie-Subtyp länger [22]. Auch bei uns waren Frauen durchschnittlich 0,75 Tage länger hospitalisiert. Als Grund hierfür konnten häufige kardiale Komplikationen während des Aufenthaltes eruiert werden [22]. Da Kardioembolien als kardiale Ursache bei Frauen häufiger auftraten, ist die längere Liegezeit in dieser Gruppe hiermit nachvollziehbar.

**Schweregrad** Der Median des initialen NIHSS Scores lag bei unseren Patienten bei 11 Punkten uns ist somit mit anderen Studien vergleichbar [8,111].

Schroth et al. berichten, dass bei einem NIHSS  $\geq 12$  der Schlaganfall in der Regel durch einen Verschluss großer hirnversorgender Gefäße und große Thromben verursacht wird (...) [112], womit die Kardioembolie in Betracht gezogen werden muss. Charakteristisch für eine Läsion in einem Stromgebiet (Territorialinfarkte) sind motorische, sensible und kortikale Symptome, welche auf eine embolische Ursache hinweisen und eine mikroangiopathische nahezu ausschließen [79]. „Lakunäre Syndrome“ (u.a. rein motorische und sensible Paresen) entstehen am ehesten durch mikroangiopathische Infarkte. Außerdem konnte festgestellt werden, dass der NIHSS Score mit der Infarktgröße korreliert [63, 88]. Dies bedeutet, dass die größeren Infarkte (Territorialinfarkte), welche häufiger durch Embolien (auch kardiale) verursacht werden, einen höheren NIHSS Score haben (Kardioembolie-Subtyp bei uns NIHSS 13) als mikroangiopathische Schlaganfälle (Mikroangiopathie-Subtyp bei uns NIHSS 11) haben. Das heißt, dass kardioembolische und makroangiopathische Schlaganfälle häufig schwerwiegender

sind als mikroangiopathische [90]. Zwar hatte die Gruppe der Kardioembolie in unserer Studie den zweithöchsten NIHSS Score, jedoch war er in der Makroangiopathie-Gruppe am kleinsten (NIHSS Score 10 Punkte). Dies könnte damit zusammenhängen, dass in unserer Studie vor allem junge Patienten, uns wahrscheinlich sonst gesunde Patienten, einen makroangiopathischen Schlaganfall erlitten.

### **Mortalität**

Die Mortalität ist bei älteren Patienten höher [14]. In großen Studien war die Kurz- und Langzeitmortalität in der Gruppe der  $\geq 85$ -Jährigen nahezu doppelt so hoch, verglichen mit den  $< 85$ -Jährigen [14]. Die NINDS-Studie von 1997 konnte eine absolute Risikominderung der Drei-Monats-Mortalität von 4% bei Patienten mit Lysetherapie nachweisen [93]. Hingegen zeigte die ECASS III-Studie keinen Unterschied in der Drei-Monats-Überlebensrate zwischen Placebo und Alteplase [47].

**Intrahospitale Mortalität** Al-Khaled et al. untersuchten in ihrer Studie (1007 Patienten) die intrahospitale Mortalitätsrate und das Risiko für eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie [8]. Ihre Studie lässt sich aufgrund ähnlicher Patientendaten (mittleres Alter 72, 52% Frauen, NIHSS- Mittelwert 11,6) gut mit unserer vergleichen. Bei ihnen lag die intrahospitale Mortalität bei 8,2%, in unserer Population lag diese bei 7,5%. Die Beobachtungsstudie von Heuschmann et al. [52], welche Daten von 104 Kliniken im deutschen Schlaganfallregister analysierte, zeigte eine um 4,2 Prozentpunkte höhere intrahospitale Mortalitätsrate (11,7%) als in unserem Patientenkollektiv.

**Hypothetische Gesamtmortalität** Durch eine Hochrechnung konnte eine hypothetische Gesamtmortalität nach Schlaganfall bestimmt werden (120 Patienten). Sie lag bei 15,5% innerhalb der ersten drei Monate. Andere Studien erhoben eine Drei-Monats-Mortalitätsrate von 11% [24] und 17% [5] bis hin zu 23% [23]. Unsere Hochrechnung lieferte eine Wahrscheinlichkeit von 20,2% für das erste Jahr und ist sehr nah am Wert von Sacco et al. (22%) [105]. Die Sterberate nach fünf Jahren lag bei uns bei 23,3%, bei Sacco et al. bei 45% [105]. Heuschmann et al. zeigten, dass in 2,5 Jahren nach einem Schlaganfall 33,4% der Betroffenen in der Interventionsgruppe verstorben sind [52]. Auch die Ergebnisse einer

internationalen Studie, der Third International Stroke Trial, liegen hinsichtlich der Mortalitätsrate von Patienten nach Lysetherapie in diesem Rahmen [60]. Laut dieser Studie starben innerhalb der ersten 18 Monate 34,9% der Patienten, während dies in der Kontrollgruppe 35,1% waren. Trotz des längeren Zeitraumes mit fünf Jahren liegt der Wert unserer Studie (5-Jahres Mortalität von 23,3%) immer noch unterhalb der Rate, die Heuschmann et al. für Nordwest-Deutschland heranzuführen (in 2,5 Jahren 33,4%) [53] und steht im internationalen Vergleich noch besser dar (in 1,5 Jahren 34,9%) [60].

### **Symptomatisch intracerebrale Hämorrhagie**

Die Lysetherapie ist mit einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie (sICH) assoziiert [8, 72, 93, 136]. Daten weisen darauf hin, dass die hämorrhagische Transformation in Zusammenhang mit Dysregulation der extrazellulären Proteolyse (Matrix Metalloproteinase MMP) durch den rt-PA-Wirkstoff entstehen könnte, da die Proteolyse die Integrität der extrazellulären Matrix herabsetzt und das Risiko für Zelltod, Störung der Blut-Hirn-Schranke und Ödembildung erhöht [129].

Die Häufigkeiten für eine sICH reichen von 2,4% (ECASS III) über 6,4% (NINDS 1997) bis hin zu 8,9% (ECASS II) [35, 46, 76, 93, 121]. In der ECASS I-Studie hatten 20% der Patienten Parenchym-Hämatome nach Therapie [31]. Einige Studien präsentieren eine Häufigkeit an intracerebralen Blutungen nach intravenöser Thrombolysetherapie von etwa 6% [43, 54, 106, 121], und zwar auch außerhalb von randomisierten Studien [88]. Verglichen mit den zuletzt genannten Studien kam in unserem Patientenkollektiv eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie knapp doppelt so häufig vor (11,7%). Als mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten der posttherapeutischen Hirnblutung können die Unterschiede in der Definition herangezogen werden. In unserer Arbeit wurde die symptomatische intracerebrale Hämorrhagie mit einer neurologischen Verschlechterung innerhalb von sieben Tagen mit Nachweis einer Blutung im CT definiert.

Bezüglich Mortalität infolge einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie zeigen sich unterschiedliche Zahlen. Während sie bei uns mit 26,7% nah am Wert von Al-Khaled et al. (28%) [8] lag, war sie in der Studie von Cocho et al. (75%) [25] und in der Metaanalyse von Graham et al. (50-80%) [43] um das Zwei- bis Dreifache über unserem Wert.

## 4 Diskussion

Einige Studien konnten Faktoren wie Schweregrad des Schlaganfalls und hohes Alter (...) [75, 93, 121] sowie männliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperglykämie und Vorhofflimmern als Risikofaktoren für eine sich analysieren [88]. Ferner beschreiben Miller et al. eine signifikante Korrelation zwischen symptomatischer Hirnblutung und hohem NIHSS Score [88].

In Folgendem werden Merkmale der Patienten mit symptomatischer intracerebraler Hämorrhagie näher betrachtet.

**Alter** Fortgeschrittenes Alter ist mit einer erhöhten Häufigkeit an Erkrankungen assoziiert und hat ein schlechteres Outcome, jedoch ohne das Risiko einer schweren cerebralen Hämorrhagie zu erhöhen [14]. Hingegen konnten andere Studien ein klares Risiko für eine sich bei älteren Patienten zeigen: In der NINDS-Studie lag das Risiko für eine sich bei über 80-jährigen um 2,87-mal höher als bei jüngeren Patienten [82]. Die ECASS III-Studie schloss die Patientengruppe der über 80-Jährigen aus und kam zum Ergebnis, dass die über 65-Jährigen ein erhöhtes Risiko für eine sich haben [88]. Die Studie von Graham et al. beschreibt eine Häufigkeit an sich unter 2% bei Patienten jünger 60 Jahre [43]. In unserer Studie waren 86,6% der Patienten mit sich  $\geq 66$  Jahre, davon war ein Drittel  $>75$  Jahre alt. Das Risiko für eine sich bei Patienten  $\geq 66$  Jahre war in unserem Kollektiv um das 6,5-fache erhöht ( $\leq 65$  Jahre 2 Fälle,  $\geq 66$  Jahre 13 Fälle). Ein Grund für das häufigere Auftreten von sich im höheren Alter könnte die Zunahme an Komorbiditäten bzw. das häufigere Auftreten von Risikofaktoren zu sein.

**Risikofaktoren.** Diverse Studien bestätigen ein erhöhtes Risiko für eine cerebrale Hämorrhagie bei *Diabetes mellitus (D.m.)* [31, 73, 74, 79, 107, 121, 132]. Bei Patienten mit D.m. trat eine sich etwa doppelt so häufig auf als bei den anderen Risikofaktoren. In der Studie von Demchuck et al. war D.m. zu 25% mit einer sich assoziiert [31]. Tierstudien belegten das Risiko für Hirnblutung bei erhöhter Serumglucose [28, 64]. Denn die Hyperglykämie schädigt sowohl kleine Gefäße (Mikroangiopathie) als auch die Blut-Hirn-Schranke [30] und führt folglich zur vermehrten Ödembildung [50], was wiederum ein erhöhtes Blutungsrisiko nach Reperfusion darstellt [29].

Bei Patienten mit einer sich waren unsere Ergebnisse mit denen der multizentrischen Kohortenstudie von Strbian et al. ähnlich [117]. In unserem

## 4 Diskussion

Kollektiv waren diese Patienten im Durchschnitt 72,5 Jahre alt und hatten als häufigsten Risikofaktor eine *arterielle Hypertonie* (80%). In der Studie von Strbian et al. lag das Durchschnittsalter bei 71 Jahren, der häufigste Risikofaktor war hier ebenfalls die arterielle Hypertonie [117].

Weder unsere Arbeit noch eine andere konnte einen Zusammenhang zwischen *Adipositas* und sich andeuten bzw. nachweisen [114].

Die SITS-MOST-Studie legte den positiven Zusammenhang zwischen *Vorhofflimmern* und Hirnblutungen dar [132], für welche es in unserer Studie keine Hinweise gab, womöglich aufgrund der kleineren Fallzahl.

**TOAST** Unter den TOAST-Subtypen kam bei *Kardioembolie* (14%) und *Makroangiopathie* (18,5%) eine symptomatische intracerebrale Hämorrhagie am häufigsten vor. Als Ursache hierfür ist ein größeres Stromgebiet bzw. Infarktgebiet und somit ein höheres Risiko für Blutungen vorstellbar [88]. Ein weiterer Grund für die Assoziation von Hirnblutung und Kardioembolie bzw. Makroangiopathie könnte eine medikamentöse Behandlung der Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen mit Thrombozytenaggregationshemmern sein [27, 132]. Eine andere Studie hingegen konnte keinen signifikanten Unterschied bei sich zwischen Patienten mit und ohne Aggregationshemmern darstellen [17]. Knapp jeder fünfte Patient in unserer Population hatte blutverdünnende Medikamente vor Schlaganfall, der Zusammenhang mit sich jedoch wurde von uns nicht untersucht.

Nur ein Patient mit einer sich hatte einen *mikroangiopathischen* Schlaganfall, während es in einer anderen Studie [90] kein einziger Patient war. Als Grund hierfür kann an ein niedrigeren initialen NIHSS Score bzw. ein kleineres Infarktgebiet gedacht werden.

**Schweregrad** Da ein hoher NIHSS Score mit der Infarktgröße korreliert, kommt es zur Ödembildung und Aufweichung von Gewebe, was wiederum das Risiko einer Hämorrhagie erhöhen kann [45].

Der initiale Schweregrad des Schlaganfalls steht gemäß SITS-MOST-Studie [127] sowie anderen Studien [25, 27, 31, 34] in Zusammenhang mit Hirnblutungen. In der NINDS-Studie [93] war der Schweregrad ein unabhängiger Prädiktor für eine sich. Im Gegensatz dazu zeigte die ECASS II-Studie [76] keine Assoziation zwischen

sich und Schlaganfallschweregrad. Auch in unserer Studie zeigten die NIHSS-Werte bei Patienten mit sich und ohne sich kaum einen Unterschied.

### **Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit**

Nach der Lysetherapie kam es in unserem Patientengut zu einem 30%igen Rückgang der höhergradigen körperlichen Beeinträchtigungen (mRS 4 bis 5). Die Häufigkeit der guten Outcomes (mRS 0 bis 2) nahm von 0,8% auf 22,7% am Entlassungstag zu, was jedoch im Vergleich zur Arbeit von Kwon (64% mRS 0 bis 2 bei Klinikentlassung) um ein Drittel geringer ausfällt [71]. Eine andere Studie [129] untersuchte das Outcome in kleinen Krankenhäusern (OSF Network) und lieferte eine bessere mRS bei Austritt verglichen mit unseren Ergebnissen (bei Entlassung mRS 0 bis 1 47%, bei uns 10,2%; mRS 2 bis 3 30%, bei uns 28,9%; mRS 4 bis 5 14%, bei uns 53,9%).

Sowohl die Metaanalyse von Wardlaw et al. (Review aus 12 Studien) als auch die Studie von Koga et al. hatten zum Follow-up-Zeitpunkt (1 bis 6 Monate und 3 Monate) etwa doppelt so viele Patienten (46,3% und 45%) mit einer mRS von 0 bis 2 als in unserem Patientenkollektiv bei Entlassung [67, 130].

**Alter und Geschlecht** Bei *weiblichen* sowie bei *jüngeren* Patienten unter 46 Jahren kam es häufiger zu einer Zunahme der körperlichen Selbständigkeit, somit war das Outcome besser. Als Grund kann die Tatsache, dass das zunehmende Alter mit einer Reduktion der Angiogenese und mit einer schlechten neurologischen Rehabilitation nach Schlaganfall assoziiert ist herangeführt werden [138].

**Risikofaktor** Das schlechteste Outcome zeigte sich beim Risikofaktor Diabetes mellitus, da hier nur ein Viertel der Patienten eine Besserung der mRS und ein Fünftel der Patienten eine Verschlechterung präsentierten. Schlaganfallpatienten mit einer erhöhten Serumglucose haben ein schlechteres Outcome [131]. Die Ischämie führt zu einer anaeroben Glucolyse, woraus Lactat, und somit eine intrazelluläre Azidose entsteht. Diese wiederum führt zum Zelltod oder zur Zeldysfunktion [131]. Einige experimentelle Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Serumglucose zu schwerwiegenden Hirnschäden und neurologischen Defiziten führt [98].

**TOAST** Die Behandlung mit rt-PA verbessert das Langzeit-Outcome bei jedem Schlaganfall-Subtyp [94]. Die Prognose mikroangiopathischer Infarkte scheint gut zu sein, da sie sich in der Regel sehr gut erholen und weniger Rezidive, eine niedrigere akute Mortalität und kaum Einfluss auf die Langzeitüberlebensrate haben [56].

Einige Studien belegen ein besseres Outcome (mRS<2) und eine niedrigere Mortalitätsrate bei Patienten mit Mikroangiopathie im Vergleich zu den anderen TOAST-Subtypen [36, 90]. Auch in unserem Kollektiv stellte sich das beste Outcome in der Mikroangiopathie-Gruppe dar (66,7% Besserung, 0% Verschlechterung, 33,3% gleichbleibend).

Ein Erklärungsansatz für das gute Outcome könnte sein, dass Patienten mit einem mikroangiopathischen Schlaganfall häufig jünger sind und ein niedrigeres initiales NIHSS haben (bei uns zweitniedrigster Wert, bei Mustanoja et al. [90] ebenfalls niedrigster Wert) und somit die Infarktgröße kleiner ist, was wiederum einen positiven Einfluss auf das Outcome hat. Dagegen spricht jedoch, dass in unserer Arbeit Patienten mit kardioembolischer Schlaganfallursache das zweitbeste Outcome hatten, obwohl bei ihnen der zweithöchste durchschnittlichen NIHSS (13 Punkte) erhoben wurde.

Trotz des guten Gesamt-Outcomes bei mikroangiopathischen Schlaganfällen stellt die Studie von Uemura et al. eine Assoziation mit Reexacerbation des neurologischen Zustandes innerhalb von 24 Stunden fest [123]. Die rt-PA Therapie bei mikroangiopathisch-bedingten Schlaganfällen ist umstritten, da postuliert wird, dass aufgrund pathophysiologischer Mechanismen die Rekanalisation mittels rt-PA bei lakunären Infarkten unwirksam und die rt-PA sogar neurotoxisch ist, sodass durch Schädigung der Blut-Hirn-Schranke Ödeme induziert werden können [58]. Die toxische Wirkung des rt-PA könnte seiner pleiotropen Wirkung geschuldet sein [129].

Das schlechteste Outcome zeigte sich sowohl in unserer als auch in anderen Studien bei der makroangiopathischen Schlaganfällen [44, 93]. Die Arbeit von Barnett et al. [10] unterstreicht dieses Ergebnis, da sie zeigen konnte, dass das Risiko einer körperlichen Beeinträchtigung nach makroangiopathischem Schlaganfall mit symptomatischer Arterienstenose höher ist (11,0%) als bei

kardioembolisch und mikroangiopathischer Ätiologie (0,2% und 1,2%). Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie legte dennoch den Nutzen der rt-PA-Thrombolyse bei thromboembolischem Schlaganfall, wie er bei der Makroangiopathie auftritt, dar [135].

**Schweregrad** Der initiale Schweregrad des Schlaganfalls ist mit Mortalität, körperlicher Bedürftigkeit, Hospitalisationsdauer und Genesung assoziiert [118]. Die Ergebnisse unserer Studienpopulation und von Kwon et al. [71] zeigten, dass je geringer der initiale Schweregrad des Schlaganfalls, desto geringer war die körperliche Bedürftigkeit, bzw. je höher der initiale NIHSS Score, desto schlechter das Outcome ( $\Delta$ mRS), was ebenfalls mit dem Infarktvolumen zusammenhängen könnte (s.o.). Dieses Ergebnis wird von unserer Arbeit gestützt. Die Patienten unserer Studie mit initial niedrigem NIHSS Score hatten häufiger ein Besseres Outcome.

### **Zeitmanagement der Stroke Unit**

**Door-to-Needle-Time** Der Nutzen der Therapie mit intravenöser rt-PA bei akut ischämischem Schlaganfall ist zeitabhängig [37]. Leitlinien empfehlen einen Behandlungsbeginn innerhalb von 60 Minuten nach Eintreffen im Krankenhaus (DNT  $\leq$ 60 Minuten) [37, 39, 111 126]. Viele Studien fanden heraus, dass eine DNT  $\leq$ 60 Minuten nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten erreicht werden konnte, selbst wenn sie in sehr erfahrenen Zentren behandelt wurden [110]. Die nationale Schlaganfall-Qualitätsprüfung in Kanada aus dem Jahr 2011 zeigte, dass nur 34% der Patienten innerhalb einer Stunde behandelt wurden [62]. Weniger als 30% der US-Patienten erhielten die Therapie mit einer DNT unter einer Stunde [39]. Das Ziel der Joint Commission ist es, eine DNT  $\leq$ 60 Minuten für über 80% der Patienten in primären Schlaganfallzentren zu erreichen [110].

In der Klinik Biberach lag die durchschnittliche DNT 2008 bei 69,4 Minuten und somit über dieser Empfehlung. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Behandlung innerhalb einer Stunde lag bei 65%, was ein durchaus besseres Ergebnis als bei Schrock et al. (DNT  $\leq$ 60 Minuten 28%) und Fonarow et al. (DNT  $\leq$ 60 Minuten 26,6%) [37, 111] ist. In anderen Studien konnte die DNT sogar soweit verbessert werden, dass die Häufigkeit aller DNT  $\leq$ 60 Minuten bei 94% bzw. bei

## 4 Diskussion

98,8% lag [86, 124]. Die Datenanalyse des „Get With the Guidelines“-Stroke-Programms liefert eine Streuung der DNT  $\leq 60$  Minuten von 0% bis 79,2% [37].

Die Studie von Reeves et al. analysierte kritische Zeitintervalle von insgesamt 118 Patienten mit intravenöser Thrombolysetherapie aus vier verschiedenen Datenregistern [100]. Bei der Door-to-Needle-Time (DNT) schnitt unsere Studie mit mehr Behandlungen mit schnellerem Behandlungsbeginn (kurze DNT) besser ab (unsere Studie DNT  $\leq 60$  Minuten 65%, 60-121 Minuten 99,2%; Reeves et al. DNT  $\leq 60$  Minuten 10,8-19%, 60-121 Minuten 75,6-96,6%). Lediglich 26,6% der Patienten des GWTG-Schlaganfall-Datenregisters hatten eine DNT  $\leq 60$  Minuten [61].

In unserer Klinik zeigte die DNT über den Beobachtungszeitraum eine gute Entwicklung mit durchschnittlich 69,4 Minuten in 2008 und 48,4 Minuten in 2010. In diesen beiden Jahren war die Zeit deutlich unter der empfohlenen Obergrenze, die jedoch im Jahr 2011 mit durchschnittlich 65,8 Minuten erneut überschritten wurde. Die durchschnittliche DNT sank im Jahr 2012 wieder auf 48,8 Minuten und somit etwa auf den Wert von 2010. Zusammengefasst ist im Zeitverlauf von 2008 bis 2012 eine schnellere DNT erkennbar, wobei das Jahr 2011 als Ausreißer auffällt. Worin die Ursachen dieser längeren DNT in 2011 liegen, die dem trendmäßigen Verlauf in Richtung schnellerer DNT gegenübersteht, konnte in der Arbeit nicht geklärt werden. Vielleicht ist dieser Ausreißer Veränderungen beim Personal und/oder in der Organisationsstruktur in der Stroke Unit der Klinik Biberach geschuldet. Erfahrene Kliniken zeigten auch in der Studie von Saver et al. einen schnelleren DNT über die Jahre 2003 bis 2007 [110]. Eine andere Studie mit insgesamt 1860 Patienten zeigte einen Rückgang der DNT (Medianwerte) von 105 Minuten im Jahre 1998 auf lediglich 20 Minuten im Jahre 2011 [86]. Das bedeutet, dass sich die Leistung eines Stroke-Unit-Teams mit der Zeit verbessern kann, was Auswirkung auf die DNT hat [66]. Kwan et al. nennen in ihrem systematischen Überblick Beispiele für mögliche Ineffizienzen innerhalb des Krankenhauses, wie das Nichtvorhandensein von Betten sowie die Verzögerung beim Transport des Patienten [70].

Eine andere Studie [124] verglich Zahlen der Thrombolysetherapie in unerfahrenen Kliniken nach organisatorischen Veränderungen und konnte neben einer Erhöhung der Therapiezahlen auch einen Rückgang der DNT um 22 Minuten feststellen (Mittelwert DNT-Zeit von 60 Minuten auf 38 Minuten, bei Behandlungen innerhalb

von drei Stunden), indem Arbeitsanweisungen standardisiert und ein Bewusstsein für die Bedeutung der intravenösen Lysetherapie geschaffen wurde.

**Onset-to-Needle-Time** Die Anzahl an Patienten mit einer Onset-to-Needle-Time (ONT)  $\geq 2$  Stunden war in der Studie von Reeves et al. mit 48,2 bis 70,8% höher als bei uns (32,2%). Dennoch, in beiden Studien erhielt etwa die Hälfte der Patienten eine Behandlung innerhalb von 2 Stunden (ONT  $< 121$  Minuten: unsere Studie 53,4%; Reeves et al. 11-47,7%) [100].

**Onset-to-Door-Time** In einer thailändischen Studie waren 50,9% der Patienten vor, und 49,1% nach 4,5 Stunden in der Klinik [33]. Die Onset-to-Door-Time (ODT) bis zu 120 Minuten zeigte in der Studie von Reeves et al. im Vergleich zu unserer Arbeit sehr ähnliche Zahlen (bei uns ODT  $\leq 60$  Minuten 53,4%, 60-121 Minuten 34,7%; Reeves et al. ODT  $\leq 60$  Minuten 45,8-67,6%, 60-121 Minuten 24,4-40,3%) [100]. Ein Grund für eine lange ODT könnte der private Transport gegenüber dem Transport per Notdienst sein. Studien fanden heraus, dass Patienten, die mit Notdienst eingeliefert wurden, häufiger eine Bildgebung bekamen und schneller eine Befunderhebung erhielten [97]. Rose et al. konnten sogar eine lange ODT als einen unabhängigen Prädiktor für eine späte Bildgebung per cCT analysieren [103].

**Entwicklung der körperlichen Bedürftigkeit** Eine frühe Reperfusion mittels rt-PA verbessert das klinische Outcome [135]. Auch unsere Arbeit zeigte, dass bei einem guten Outcome ( $\Delta mRS -2$  und  $-1$ ) die durchschnittliche DNT niedriger war als bei gleichbleibendem Outcome ( $\Delta mRS=0$ ). Studien unterstreichen die Bedeutung der zügigen Therapie: Eine schnellere rt-PA-Applikation um 15 Minuten geht mit niedrigeren Raten an intrahospitaler Mortalität, Rückgang symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien und mit einer Besserung der körperlichen Bedürftigkeit einher [109]. Verständlich wird dies, wenn man sich vor Augen führt, dass beispielsweise bei einem typischen makroangiopathisch bedingten Schlaganfall jede Minute, in der die Lysetherapie verspätet wird, zum Tod von 1,9 Millionen Neuronen führt [108]. Außerdem bedeutet eine Therapieverzögerung um zehn Minuten, dass einer von 100 Patienten eine geringere Chance auf funktionelle Selbstständigkeit hat [57]. Das heißt, je schneller der Behandlungsbeginn, desto besser das Outcome [73, 74, 109, 130], wie z.B. Morbidität, Mortalität und Häufigkeit an symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien [109, 111], insbesondere wenn die rt-PA innerhalb von 90 Minuten verabreicht wird [47, 109].

Aber auch eine Gabe vom Gewebsplasminogenaktivator innerhalb von drei Stunden [71] und innerhalb von 4,5 Stunden [26] zeigte ein positives Ergebnis.

**Symptomatische intracerebrale Hämorrhagie** Studien weisen auf den positiven Effekt einer schnellen Behandlungszeit ab Symptombeginn (Onset-to-Needle-Time) auf das Nichtauftreten von symptomatisch intracerebralen Hämorrhagie hin [15, 109]. In unserer Arbeit erhielten Patienten mit einer symptomatischen intracerebralen Hämorrhagie die Behandlung durchschnittlich 12 Minuten später (verzögerter klinikinterner Behandlungsbeginn, Door-to-Needle-Time) als das restliche Kollektiv. Fonarow et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen posttherapeutischer Hirnblutung und Behandlungsbeginn genauer und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Hirnblutung bei einem Behandlungsbeginn innerhalb einer Stunde ( $DNT \leq 60$  Minuten) seltener auftrat als bei einem Behandlungsbeginn nach einer Stunde ( $DNT > 60$  Minuten) (4,7% vs. 5,6%) [37]. Hingegen stellten van Schaick et al. keine Änderung der Häufigkeit symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien bei einer Reduktion der DNT fest [124]. Auch andere Studien widerlegten den Zusammenhang zwischen Behandlungsschnelligkeit und symptomatischer intracerebraler Hämorrhagie [47, 84].

**Schweregrad** Bei einem niedrigen (initialem) Schweregrad (NIHSS Score 1 bis 4) lag der durchschnittliche klinikinterne Behandlungsbeginn, die Door-to-Needle-Time, um etwa 10 Minuten länger als bei den höhergradigen Schlaganfallschweregraden (NIHSS Score 5 bis 15). Dies ist ein Hinweis darauf, dass je ausgeprägter sich ein Schlaganfall präsentiert, desto schneller ist der klinikinterne Behandlungsbeginn. Diese These wird von der Studie von Saver et al. bestätigt, welche ebenfalls eine Assoziation zwischen hohem NIHSS Score und schnellem Behandlungsbeginn (DNT) aufzeigte [109]. Eine Erklärung könnte sein, dass das medizinische Personal bei wenig oder nicht eindeutigen Symptomen das Krankheitsbild und die Notfallsituation verkennt und nicht schnell genug handelt. Darüber hinaus konnte in einer anderen Arbeit gezeigt werden, dass Patienten mit einem höhergradigen Schlaganfall häufiger per Ambulanzwagen ins Krankenhaus gebracht wurden und somit die Zeit von Symptombeginn bis Eintreffen in der Notfallstation kürzer war ( $ODT < 60$  Minuten) als bei Patienten mit leichtgradigeren Schlaganfällen [110]. Zusammenfassend werden Patienten mit schwerwiegenderen Symptomen schneller ins Krankenhaus gebracht und erhalten

## 4 Diskussion

zügiger eine Therapie. Daher ist eine Aufklärung über das Krankheitsbild bzw. das Erkennen der Notfallsituation für Patienten, Familienangehörige und Außenstehende für eine zügigere Einlieferung in das Krankenhaus (kurze Onset-to-Door-Time) wichtig ist [110].

Interessanterweise zeigten Studien eine inverse Korrelation zwischen Onset-to-Door-Time und Door-to-Needle-Time [21, 110], d.h., je kürzer die Zeit von Symptombeginn bis Eintreffen in das Krankenhaus, desto länger die Zeit von Aufnahme im Krankenhaus bis Behandlungsbeginn. Chapman et al. [21] verdeutlichen dies anhand von Zahlen: eine um 10 Minuten längere Onset-to-Door Zeit bedeutet eine um 7 Minuten längere Door-to-Needle Zeit. Es wird angenommen, dass das Fachpersonal für eine verzögerte Behandlung verantwortlich ist, da es den Indikationszeitraum ausweitet [87], um z.B. eine bessere und gründlichere Anamneseerhebung und Untersuchung durchzuführen [110]. Außerdem bedeutet eine kurze Onset-to-Door Zeit kürzere Vorbereitungszeit des Klinikpersonals auf den Patienten, was eine längere Abklärung innerhalb Klinik und somit ein längere Door-to-Needle Zeit bedarf [86]. Fälle, in denen die Notaufnahme durch die Notleitstelle über den Patienten informiert wurde, führten zu einer schnelleren Bildgebung mittels cCT [1], was sich wiederum positiv auf die Behandlungszeit auswirken kann. Anders ausgedrückt, eine schnelle Alarmbereitschaft des interdisziplinären Teams initiiert ein schnelles diagnostisches Vorgehen für die wichtigen Schritte (...) und ist Voraussetzung für eine Behandlung in angemessenem Zeitraum [16]. Daher ist es wichtig, die Zeit, bevor der Patient die Klinik erreicht, zu nutzen, und danach nur das Notwendigste zu tun [86]. Dazu gehört ein gutes Netzwerk wie klinische Protokolle [11] und Leitfäden, Schlaganfall-Codes [12] und eine schnelle Verfügbarkeit von personellen sowie technischen Ressourcen [7, 40, 95]. Die Arbeit von Köhrmann et al. hob anhand von rigider Einhaltung von Protokollen und der Door-to-Needle Zeit die inverse Korrelation zwischen Door-to-Needle Zeit und Onset-to-Door Zeit auf [68].

Im Rahmen der Qualitätsbesserung arbeiteten Fonarow et al. zehn Schlüsselkomponenten für ein schnelles Vorgehen bei Schlaganfallpatienten aus [38]. Eine ihrer Studie vom Jahre 2014 [39] (1030 Krankenhäuser GWTC, 71.169 Patienten) setzte die zehn Strategien („Target Stroke“) um und erreichte einen schnelleren klinikinternen Behandlungsbeginn mit Reduktion der Door-to-Needle

## 4 Diskussion

Zeit von 77 auf 67 Minuten, somit stieg die Patientenzahl mit einer Door-to- Needle Zeit  $\leq 60$  Minuten von 26,5% auf 41,3%. Darüber hinaus sank die intrahospitale Mortalitätsrate und die Häufigkeit symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien (Auftreten der Blutung innerhalb 36 Stunden) [39]. Ziel der „Target Stroke“-Initiative ist es, für 50% der Patienten eine Door-to-Needle Zeit unter 60 Minuten zu erreichen [37].

**Mortalität** Eine Verkürzung der Door-to-Needle-Time um 15 Minuten reduziert das intrahospitale Mortalitätsrisiko um 5% [61]. Bei einer DNT  $\leq 60$  Minuten war die intrahospitale Mortalitätsrate geringer als bei einer längeren DNT [37]. Auch wir konnten zeigen, dass die Patienten, die noch in der Klinik verstarben, eine um knapp 20 bzw. 30 Minuten höhere DNT hatten als Patienten, die poststationär starben bzw. noch lebten. Die Analyse der „Get With The Guidelines (GWTG)“-Schlaganfall-Daten und die Studie von Saver et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen kurzer Onset-to-Needle Zeit und niedriger intrahospitaler Mortalität [61, 109].

### **Erfahrenheit**

Die Mortalitätsrate in erfahrenen Kliniken liegt niedriger als in den unerfahrenen (10,6% vs. 13,3%) [6, 52, 132]. Kliniken mit fünf oder weniger intravenösen Lysetherapien pro Jahr gelten dabei als unerfahren [52]. Sie haben im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne intravenöse Lysetherapie eine erhöhte intrahospitale Mortalität (24% vs. 8,6%) [52]. In der Klinik Biberach wurden jährlich etwa 17 bis 34 Patienten behandelt. Somit gilt die Klinik als erfahren und ist bezüglich der intrahospitalen Mortalität mit 7,5% besser als der Bundes- und internationale Durchschnitt s.o. [8, 52]. Auch der Rückgang der intrahospitalen Mortalität von 2008 (11,8%) bis 2012 (0%) bei den Lysepatienten könnte der zunehmenden Erfahrung der Stroke Unit der Klinik Biberach zu verdanken sein. Ein weiterer Hinweis auf den Fortschritt der Stroke Unit ist der tendenziell schnellere klinikinterne Behandlungsbeginn, also eine kürzere Door-to-Needle- Zeit (2008: 69,9 Minuten; 2012: 48,9 Minuten), und die abnehmende Häufigkeit an symptomatischen intracerebralen Hämorrhagien.

Neuere Studien sehen eine Door-to-Needle Zeit von einer Stunde als zu lang an und verlangen einen DNT-Median von 30 Minuten, hierfür müssten jedoch neue Behandlungspfade entwickelt werden [62]. Erfolgreiche Zentren berichten, dass Bestandteile, wie Vorankündigung des Patienten durch den Notarzt, Triage-

## 4 Diskussion

Protokolle, Einmal-Notruf für alle vom Stroke-Unit-Fachpersonal, Bereitstellung des CT oder MRT, schnelle Verfügbarkeit von Medikamenten, Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegern, Pharmazeuten, Fachpersonal im Bereich der Notaufnahme, der Neurologie und Radiologie die Door-to-Needle-Time verkürzen [110]. Vor allem die Vorankündigung führte in vielen Studien zu einer häufigeren Behandlung mittels intravenöser Lysetherapie [65, 81, 85, 120] und zu einem schnelleren Behandlungsbeginn [20]. Ein weiterer Ansatzpunkt für eine schnellere Diagnostik sind mobile Laborgeräte, die durch das Behandlungsteam direkt am Patientenbett zum Einsatz kommen [40, 128].

Um die Erreichbarkeit der Therapie für geeignete Patienten zu erhöhen, können TeleStroke-Videokonferenzen eingesetzt werden, bei denen ein Neurologe hinzugezogen wird [113]. Dies gilt vor allem für Kliniken ohne einen Neurologen im Haus, wie es in der Klinik Biberach bis 2013 der Fall war. So könnte sich die Anzahl der Patienten mit Lysetherapie erhöhen, was sich unter anderem positiv auf den Erfahrungsgewinn der Klinik auswirken würde.

Die IST-3-Gruppe untersucht in einer multizentrischen Studie (3035 Patienten aus 12 Ländern), ob eine Erweiterung des Indikationszeitraumes auf bis zu sechs Stunden einen Nutzen bringt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass in der rt-PA-Gruppe die Mortalitätsrate für die ersten sieben Tage zwar höher war [59], jedoch die Langzeitüberlebensrate (Follow-up-Zeitpunkt drei Jahre) signifikant gestiegen ist [13]. Eine Studie aus Deutschland mit Daten aus den Universitätskliniken Heidelberg, Hamburg und Köln unterstützt die Ausweitung des Applikationszeitraums bei Patienten auf sechs Stunden (bei cMRT-gestützter Diagnosestellung) [122]. Bislang jedoch gilt weiterhin der Indikationszeitraum von 4,5 Stunden für eine intravenöse Lysetherapie bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

## 5 Zusammenfassung

Aufgrund des demografischen Wandels wird der ischämische Schlaganfall die Kliniken zunehmend beschäftigen. Vor allem die Schnelligkeit der Behandlung ist hierbei ein grundlegendes Thema für ein gutes Outcome.

Die Behandlung der modifizierbaren **Risikofaktoren** als Prävention ist wichtig. Kardioembolien führten zu schweren Schlaganfällen mit dem durchschnittlich höchsten NIHSS Score von 13 Punkten. Daher ist die Therapie von Herzrhythmusstörungen besonders wichtig. In den jüngeren Altersklassen stellte die Hypercholesterinämie mit 80% den häufigsten Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen dar.

Eine Komplikation der Lysetherapie ist die **symptomatische intracerebrale Hämorrhagie**. Sie trat bei 11.7% der Patienten auf, was im Vergleich zu anderen internationalen Studien häufiger ist. Jedoch sollten die Definitionen der symptomatisch intracerebralen Hämorrhagien in den unterschiedlichen Studien beachtet werden. Mit 22,2% hatten Patienten in der Diabetes mellitus Gruppe doppelt so häufig symptomatische Hirnblutungen nach der Therapie als in den übrigen Risikofaktorgruppen. 14% der Patienten mit kardioembolischer und 18,5% der makroangiopathischer Ätiologie des Schlaganfalls erlitten symptomatische Hirnblutungen.

Die Entwicklung der **körperlichen Bedürftigkeit** ist ein wesentliches Outcome der Therapie. Vor allem jüngere Patienten unter 45 Jahren zeigten häufiger eine positive Entwicklung. Als Grund wird eine bessere Angiogenese bei jüngeren Menschen diskutiert. Patienten mit Diabetes mellitus hatten das schlechteste Outcome: Bei knapp 26% kam es zu einer Verbesserung und bei etwa 22% zu einer Verschlechterung der körperlichen Selbstständigkeit. Bei mikroangiopathischen Schlaganfällen erlangten zwei Drittel der Patienten Besserung der körperlichen Selbstständigkeit und schnitten somit am besten ab.

Ein schneller **Behandlungsbeginn** ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie. Die Empfehlung für die Door-to-Needle-Zeit liegt bei ≤60 Minuten. Die Door-to-Needle-Zeit nahm von 2008 bis 2012 von 69,4 Minuten auf 48,8 Minuten ab (Aureißer 2011). 65% der Patienten erhielten die Therapie innerhalb von 60 Minuten

## 5 Zusammenfassung

nach Aufnahme auf der Notfallabteilung. Patienten mit einem leichtgradigen Schlaganfall erhielten die Therapie im Durchschnitt etwa 5-10 Minuten später.

Die **Intrahospitale Mortalität** nahm von 11,8% im Jahre 2008 auf 0 im Jahre 2012 ab. Ebenfalls kam es in diesem Zeitraum zu einem Rückgang **symptomatischer intracerebraler Hämorrhagien** (von 29.4% auf 6.6%). Aufgrund guter Ergebnisse der Door-Needle-Zeit, der intrahospitalen Mortalität und symptomatischen Hirnblutungen kann eine **Zunahme der Erfahrung der Klinik Biberach** bei der Behandlung von ischämischen festgestellt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abdullah A R, Smith E E, Biddinger P D, Kalenderian D, Schwamm L H (2008): Advance Hospital Notification by EMS in Acute Stroke Is Associated with Shorter Door-to-Computed Tomography Time and Increased Likelihood of Administration of Tissue-Plasminogen Activator. *Prehospital Emergency Care*, 12: 426-431.
2. Adams H P, Bendixen B H, Kapelle L J, Biller J, Love B B, Gordon D L, Marsh E (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35-41.
3. Adams H P, Woolson R F, Clarke W R, Davis P H, Bendixen B H, Love B B, Wasek P H, Grimsman K J (1997): Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Controlled Clinical Trials*, 18: 358-377.
4. Adams H P, Adams R J, Brott T, del Zoppo G J, Furlan A, Goldstein L B, Grubb R L, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski T G, Marler J R, Hademenos G J (2003): Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic. Stroke A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 34: 1056-1083.
5. Albers G W, Amarenco P, Easton J D, Sacco R L, Teal P A (2004): Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126: 483-512.
6. Albers G W, Olivot J M (2007): Intravenous alteplase for ischemic stroke. *Lancet*, 369: 249-250.
7. Alberts M J, Hademenos G, Latchaw R E, Jagoda A, Marler J R, Mayberg M R, Starke R D, Todd H W, Viste K M, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker M D (2000): Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *JAMA*, 283: 3102-3109.
8. Al-Khaled M, Matthis C, Eggert J (2014): Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 7-11.
9. Asuzu D, Nystrom K, Amin H, Schindler J, Wira C, Greer D, Chi N F, Halliday J, Sheth K N (2015): Modest Association between the Discharge Modified Rankin Scale Score and Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24: 548-553.
10. Barnett H, Gunton R, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P, Meldrum H (2000): Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. *JAMA*, 283: 1429-1436.

## 6 Literaturverzeichnis

11. Batmanian J J, Lam M, Matthews C, Finckh A, Duffy M, Wright R, Brew B J, Markus R (2007): A protocol-driven model for the rapid initiation of stroke thrombolysis in the emergency department. *MJA*, 187: 567-570.
12. Belvis R, Cocho D, Marti-Fabregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, Garcia-Bargo M D, Pons J, Garcia-Alfranca F, Jimenez-Fabrega X, Marti-Vilalta J L (2005): Benefits of a Prehospital Stroke Code System. Feasibility and Efficiency in the First Year of Clinical Practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis*, 19: 96-101.
13. Berge E, Cohen G, Roaldsen M B, Lundström E, Isaksson E, Rudberg A S, Slot K B, Forbes J, Smith J, Drever J, Wardlaw J M, Lindley R I, Sandercock P A G, Whiteley W N, for the IST-3 Collaborative Group (2016): Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Neurol*, 15: 1028-1034.
14. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G (2005): Outcome and Severe Hemorrhagic Complications of Intravenous Thrombolysis With Tissue Plasminogen Activator in Very Old (>=80 Years) Stroke Patients. *Stroke*, 36: 2421-2425.
15. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Maching T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (2009): Stroke treatment with alteplase given 3.0 to 4.5 after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 8: 1095-1102.
16. Bowen M, Prater A, Safdar N M, Dehkharghani S, Fountain J (2016): Utilization of Workflow Process maps to Analyse Gaps in Critical Event Notification at Large, Urban Hospital. *J Digit Imaging*, 29: 420-424.
17. Bravo Y, Marti-Fabregas J, Cocho D, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, de la Ossa N, Roquer J, Obach V, Maestre J, Marti-Vilalta J (2008): Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*, 26: 126-133.
18. Busch A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*, 56: 656-660.
19. Carod-Artal F J, Lanchipa J O C, Ramirez L M C, Perez N S, Aguayo F M S, Moreno I M, Romero L G, Coral L F, Trizotto D S, Moreira C M (2014): Stroke Subtypes and Comorbidity among Ischemic Stroke Patients in Brasilia and Cuenca: A Brazilian-Spanish Cross-cultural Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 140-147.
20. Casolla B, Bodenat M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo J P, Wiel E, Leys D, Goldstein P (2013): Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA: impact of preadmission notification. *J Neurol*, 260: 635-639.
21. Chapman K M, Woolfenden A R, Graeb D, Johnston D C C, Beckman J, Schulzer M, Teal P A (2000): Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A Canadian hospital's experience. *Stroke*, 31: 2920-2924.

## 6 Literaturverzeichnis

22. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner S E, Morgenstern L B, Bratina P L, Yatsu F M, Grotta J C (1998): Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. Feasibility, Safety, and Efficacy in the First Year of Clinical Practice. *Stroke*, 29: 18-22.
23. Clark W M, Albers G W, Madden K P, Hamilton S (2000): The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g). Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke*, 31: 811-816.
24. Clark W M, Wissman S, Albers G W, Jhamandas J H, Madden K P, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators (1999): Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 282: 2019-2026.
25. Cocho D, Borrell M, Marti-Fabregas J, Montaner J, Castellanos M, Bravo J, Molina-Porcel L, Belvis R, Diaz-Manera J A, Martinez-Domeno A, Martinez-Lage M, Millan M, Fontcuberta J, Marti-Vilalta J L (2006): Pretreatment Hemostatic Markers of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*, 37: 996-999.
26. Costello C A, Campbell B C V, de la Ossa N P, Zheng T H, Sherwin J C, Weir L, Hand P, Yan B, Desmond P M, Davis S M (2012): Age over 80 years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis. *J Clin Neurosci*, 19: 360-363.
27. Cucchiara B, Kasner S E, Tanne D, Levine S R, Demchuk A, Messe S R, Sansing L, Lees K R, Lyden P, for the SAINT Investigators (2009): Factors Associated With Intracerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*, 40: 3067-3072.
28. de Courten-Myers G M, Kleinholz M, Holm P, DeVoe G, Shmitt G, Wagner K R, Myers R E (1993): Hemorrhagic Infarct Conversion in Experimental Stroke. *Ann Emerg Med.*, 21: 120-126.
29. de Courten-Myers G, Kleinholz M, Wagner K, Myers R: Fatal strokes in hyperglycemic cats (1989). *Stroke*, 20: 1707-1715.
30. Deitrich W, Alonso O, Busto R (1993): Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*, 24: 111-116.
31. Demchuk A M, Morgenstern L B, Krieger D W, Chi T L, Hu W, Wein T H, Hardy R J, Grotta J C, Buchan A M (1999): Serum Glucose Level and Diabetes Predict Tissue Plasminogen Activator-Related Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 30: 34-39.
32. Dorado L, Millan M, de la Ossa N P, Guerrero C, Gomis M, Lopez-Cancio E, Ricciardi A, Davalos A (2010): Influence of antiplatelet pre-treatment on the risks of

intracranial haemorrhage in acute ischaemic stroke after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*, 17: 301-306.

33. Duangjit S, Muangpaisan W, Chotinaiwattarakul W, Dharmasaroja P (2014): Functional Recovery at 3 Months in Stroke Patients Not Receiving Thrombolytic Therapy: The Comparison Between Patients Arriving Earlier and Later Than 4.5 Hours. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*, 23: 91-98.

34. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J (2001): Early Computed Tomography Hypodensity Predicts Hemorrhage After Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*, 11: 184-188.

35. Eissa A, Krass I, Bajorek B V (2012): Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Clin Pharm Ther.*, 37: 399-409.

36. Fluri F, Hatz F, Rutgers M, Georgiadis D, Sekoranja L, Schwegler G, Sarikaya H, Weder B, Müller F, Lüthy R, Arnold M, Reichhart M, Mattle H, Tettenborn B, Nedeltchev K, Hungerbühler H, Sztajzel R, Baumgartner R, Michel P, Lyrer P, Engelter S T (2010): Intravenous thrombolysis in patients with stroke attributable to small artery occlusion. *Eur J Neurol*, 17: 1054-1060.

37. Fonarow G C, Smith E E, Saver J L, Reeves M J, Bhatt D L, Grau-Sepulveda M V, Olson D M, Hernandez A F, Peterson E D, Schwamm L H (2011): Timelines of Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy in Acute Ischemic Stroke. Patient Characteristics, Hospital Factors, and Outcomes Associated With Door-to-Needle Times Within 60 Minutes. *Circulation*, 123: 750-758.

38. Fonarow G C, Smith E E, Saver J L, Reeves M J, Hernandez A F, Peterson E D, Sacco R L, Schwamm L H (2011): Improving Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke. The Design and Rationale for the American Heart Association/American Stroke Association's Target: Stroke Initiative. *Stroke*, 42: 2983-2989.

39. Fonarow G, Zhao X, Smith E, Saver J, Reeves M, Bhatt D, Xian Y, Hernandez A, Peterson E, Schwamm L (2014): Door-to-Needle Times for Tissue Plasminogen Activator Administration and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Before and After a Quality Improvement Initiative. *JAMA*, 311: 1632-1640.

40. Ford G A, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg P J, Toni D, Wahlgren N (2010): Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*, 41: 2568-2574.

41. Goldstein J N, Marrero M, Masrur S, Pervez M, Barrocas A, Abdullah A, Oleinik A, Rosand J, Smith E E, Dzik W H, Schwamm L H (2010): Management of Thrombolysis-Associated Symptomatic Intracerebral Hemorrhage. *Arch Neurol*, 67: 965-969.

42. Goldstein L B, Cheryl D, Adams J A, Appel J L, Braun L T, Chaturvedi S, Creager M A, Culebras A, Eckel R H, Hart R G, Hinchey J A, Howard V J, Jauch E J, Levine S R, Meschia J F, Moore W S, Nixon J V, Pearson T (2011): Guidelines for the

## 6 Literaturverzeichnis

Primary Prevention of Stroke: A guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 42: 517-584

43. Graham G D (2003): Tissue Plasminogen Acitvator for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice. A Meta- Analysis of Safety Data. *Stroke*, 34: 2847-2850.

44. Grau A J, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler H, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H P (2001): Risk Factors, Oucome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. The German Stroke Data Bank. *Stroke*, 32: 2559-2566.

45. Grotta J C, Chiu D, Lum M, Patel S, Levine S R, Tilley B C, Brott T G, Haley E C J, Lyden P D, Kothari R, Frankel M, Lwandowski C A, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick J P, Marler J R, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D, the NINDS rt-PA Stroke Trial Study Group (1999): Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke*, 30: 1528-1533.

46. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees K R, Medeghri Z, Machnig Z, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators (2008): Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 359: 1317-1329.

47. Hacke W, Donnan G, Fieschi G, Kaste M, von Kummer R, Broderick J P, Brott T, Frankel M, Grotta J C, Haley E C J, Kwiatkowski T, Levine S R, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler J R, Patel S, Tilley B C, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004): Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, AND NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, 363: 768-74.

48. Hajat C, Tilling K, Stewart, J A, Lemic-Stojcevic N, Wolfe, C D A (2004): Ethnic Differences in Ris Factors for Ischemic Stroke. A European Case-Control Study. *Stroke*, 35: 1562-1567

49. Hallevi H, Grotta J C (2008): Antiplatelet Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Arch Neurol*, 65: 575-576.

50. Helgason C (1988): Blood Glucose and Stroke. *Stroke*, 23: 1-6.

51. Hensler S, Barzel A, Koneczny N (2012): Schlaganfall: *DEGAM Leitlinie, Nr.8:* 1-192

52. Heuschmann P U, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Bueckner-Nott H J, Rother J, Neuendorfer B, Kolominsky-Rabas P L (2003): Frequency of Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke and the Risk of In-Hospital Mortality. *Stroke*, 34: 1106-1113.

53. Heuschmann P U, Busse O, Wagner W, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P L, Berger K, für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe

## 6 Literaturverzeichnis

(2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*, 37: 333-340.

54. Hill M D, Buchan A M, for the Canadian Alteplase for Stroke Investigators (2005): Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*, 172: 1307-1312.

55. Hosp, J A; Triem, S; Luft, A R (2010). Neue Aspekte in der Neuro-rehabilitation nach Schlaganfällen. *Ars medici*, 10:7-9  
[http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/43003/4/Hosp\\_neue\\_Aspekte\\_2010\\_V.pdf](http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/43003/4/Hosp_neue_Aspekte_2010_V.pdf),  
Download am 17.01.2017

56. Hsia A, Sachdev H, Tomlinson R, Hamilton S, Tong D (2003): Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke. Does stroke subtype really matter? *Neurology*, 61: 71-75.

57. Hsieh C, Chen W, Chen C, Wang C, Chen C, Lai E C, Chen T (2014): Efforts to reduce the door-to-needle time of thrombolysis in acute ischemic stroke: Video-assisted therapeutic risk communication. *J Formos Med Assoc*, 113: 929-933.

58. Hwang Y H, Seo J G, Lee H W, Park S P, Suh C K (2008): Early Neurological Deterioration following Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy in Patients with Acute Lacunar Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 26: 355-359.

59. IST-3: The IST-3 collaborative group: The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]) (2012): a randomised controlled trial. *Lancet*, 379: 2352-2363.

60. IST-3: The IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]) (2013): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 12: 768-776.

61. Jauch C J, Saver J L, Adams H P, Bruno A, Connors J J, Demaerschalk B M, Khatri P, McMullan P W, Qureshi A I, Rosenfield K, Scott P A, Summers D R, Wang D Z, Wintermark M, Yonas H, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and council on Clinical Cardiology: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke (2013): A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*, 44: 870-947.

62. Kamal N, Benavente O, Boyle K, Buck B, Butcher K, Casaubon L K, Côté R, Demchuk A M, Deschaintre Y, Dowlathshahi D, Gubitz G J, Hunter G, Jeerakathil T, Jin A, Lang E, Lanthier S, Lindsay P, Newcommon N, Mandzia J, Norris C M, Oczkowski W, Odier C, Phillips S, Poppe A Y, Saposnik G, Selchen D, Shuaib A, Silver F, Smith E E, Stotts G, Suddes M, Swartz R H, Teal P, Watson T, Hill M D: Good is not Good Enough: The Benchmark Stroke Door-to-Needle time Should be 30 Minutes. *Can J Neurol Sci*, 41: 694-696 (2014)

63. Kasner S E (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*, 5: 603-612.
64. Kawai N, Keep R F, Betz A L (1997): Hyperglycemia and the Vascular Effects of Cerebral Ischemia. *Stroke*, 28: 149-154.
65. Kim S K, Lee S Y, Bae H J, Lee Y S, Kim S Y, Kang M J, Cha J K (2009): Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 16: 1331-1335.
66. Koennecke H C, Nohr R, Leistner S, Marx P (2001): Intravenous tPA for Ischemic Stroke Team Performance Over Time, Safety, and Efficacy in a Single-Center, 2-Year Experience. *Stroke*, 32: 1074-1078.
67. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Endo K, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K (2012): Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke*, 43: 253-255.
68. Köhrmann M, Schellinger P D, Breuer L, Dohrn M, Kuramatsu J B, Blinzler C, Schwab S, Huttner H B (2011): Avoiding in hospital delays and eliminating the three-hour effect in thrombolysis for stroke. *Int J Stroke*, 6: 493-497.
69. Kruyt N D, Nederkoorn P J, Dennis M, Leys D, Ringleb P A, Rudd A G, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos Y B (2013): Door-to-Needle Time and the Proportion of Patients Receiving Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Uniform Interpretation and Reporting. *Stroke*, 44: 3249-3253.
70. Kwan J, Hand P, Sandercock P (2004): A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*, 33: 116-121.
71. Kwon Y D, Yoon S S, Chang H (2010): Association of Hospital Arrival Time with Modified Rankin Scale at Discharge in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Eur Neurol*, 64: 207-213.
72. Lansberg M G, Albers G W, Wijman C A C: Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (2007): A Review of the Risk Factors. *Cerebrovasc Dis*, 24: 1-10.
73. Lansberg M G, Schrooten M, Bluhmki E, Thijis V C, Saver J L (2009): Treatment Time-Specific Number Needed to Treat Estimates for Tissue Plasminogen Activator Therapy in Acute Stroke Based on Shifts Over the Entire Range of the Modified Rankin Scale. *Stroke*, 40: 2079-2084.
74. Lansberg M G, Thijis V C, Bammer R, Kemp S, Wijman C A C, Marks M P, Albers G W, on behalf of the DEFUSE Investigators (2007): Risk Factors of

Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after tPA Therapy for Acute Stroke. *Stroke*, 38: 2275-2278.

75. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E (1997): Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. Potential Contributing Factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*, 28: 957-960.

76. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E (2001): Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*, 32: 438-441.

77. Lees K R, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt T G, Toni D, Grotta J C, Albers G W, Kaste M, Marler J R, Hamilton S A, Tilley B C, Davis S M, Donnan G A, Hacke W, for the ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study (2010): Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 375: 1695-1703.

78. Leys D, Ringelstein E B, Kaste M, Hacke W, for the Executive Committee of the European Stroke Initiative (2007): Facilities Available in European Hospitals Treating Stroke Patients. *Stroke*, 38: 2985-2991.

79. Lichy C, Hacke W (2010): Schlaganfall. *Internist*, 51: 1003-1012.

80. Liesch M (2012): Der ischämische Schlaganfall und die TIA. *Praxis*, 101: 43-50.

81. Lin C B, Peterson E D, Smith E E, Saver J L, Liang L, Xian Y, Olson D W M, Shah B R, Hernandez A F, Schwamm L H, Fonarow G C (2012): Emergency Medical Service Hospital Prenotification Is Associated With Improved Evaluation and Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5: 514-522.

82. Longstreth W T J, Katz R, Tirschwell D L, Cushman M, Psaty B M (2010): Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Stroke in the Elderly. *Am J Emerg Med*, 28: 359-363.

83. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Oliveri L, Carolei A (2005): Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke. Results From a Population-Based Study. *Stroke*, 36: 1115-1119.

84. Marler J R, Tilley B C, Lu M, Brodt T G, Lyden P C, Grotta J C, Broderick J P, Levine S R, Frankel M P, Horowitz S H, Haley J, E.C, Lewandowski C A, Kwiatkowski T P (2000): Early stroke treatment associated with better outcome: The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology*, 55: 1649-1655.

85. McKinney J S, Mylavarapu K, Lane J, Roberts V, Ohman-Strickland P, Merlin M A (2013): Hospital Prenotification of Stroke Patients by Emergency Medical Services Improves Stroke Time Targets. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22: 113-118

## 6 Literaturverzeichnis

86. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg P, Kaste M (2012): Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*, 79: 306-313.
87. Mikulík R, Kadlecova P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svigelj V, Csiba L, Fekete K, Korv, J., Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmed N, for the Safe Implementation of Treatments in Stroke-East Registry (SITS-EAST) Investigators (2012): Factors Influencing In-Hospital Delay in Treatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*, 43: 1578-1583.
88. Miller D J, Simpson J R, Silver B: Safety of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke (2011): A Review of Compliations, Risk Factors, and Newer Technologies. *Neurohospitalist*, 1: 138-147.
89. Mishra N K, Lyden P, Grotta J C, Lees F R C P (2010): Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity. A comparison of outcomes in patients from the virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 41: 2612-2617.
90. Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Viitanen V, Curtze S, Atula S, Artto V, Häppölä O, Kaste M, FAHA F, For the Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group (2011): Outcome by Stroke Etiology in Patients Receiving Thrombolytic Treatment Descriptive Subtype Analysis. *Stroke*, 42: 102-106.
91. NICE (2008): Stroke- Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA), NICE clinical guideline 68. National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68>. Download am 09.07.2012
92. NICE (2015): Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke. National Institute for Health and Excellence: 1-86. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg548/documents/overview> Download am 01.07.2019
93. NINDS (1995): The National Insitute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group; Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587.
94. NINDS (1997): The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke*, 28: 2109-2118.
95. Nunez A, Mora J (2004): Organization of Medical Care in Acute Stroke: Importance of a Good Network. *Cerebrovasc Dis*, 17:113-123.
96. O'Donnell M J, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin S L, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen M J, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey G J, Dans A L, Yusuf K, Truelsens T, Diener H.C., Sacco R L, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, on behalf of the INTERSTROKE investigators (2010): Riskfactors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 376: 112-123.

## 6 Literaturverzeichnis

97. Patel M D, Rose K M, O'Brien E C, Rosamond W D (2011): Prehospital Notification by Emergency Medical Services Reduces Delays in Stroke Evaluation. Findings From the North Carolina Stroke Care Collaborative. *Stroke*, 42: 2263-2268.
98. Pulsinelli W, Waldman S, Rawlinson D, Plum F (1982): Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 32: 1239-1246.
99. Putaala J, Metso A J, Metso T M, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Tatlisumak T (2009): Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*, 40: 1195-120.
100. Reeves M J, Arora S, Broderick J P, Frankel M, Heinrich J P, Hickenbottom S, Karp H, LaBresh K A, Malarcher A, Mensah G M, C.J., Schwamm L, Weiss P, Paul Coverdell Prototype Registries Writing Group (2005): Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke*, 36: 1232-1240.
101. Ribo M, Montaner J, Molina C A, Arenillas J F, Santamarina E, Quintana M, Alvarez-Sabin J (2004): Admission Fibrinolytic Profile Is Associated With Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Stroke Patients Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*, 35: 2123-2127.
102. Roquer J, Rodríguez Campello A, Gomis M (2003): Sex Differences in First-Ever Acute Stroke. *Stroke*, 34: 1581-1585.
103. Rose K, Rosamond W, Huston S, Murphy C, Tegeler C (2008): Predictors of Time From Hospital Arrival to Initial Brain-Imaging Among Suspected Stroke Patients. The North Carolina Collaborative Stroke Registry. *Stroke*, 39: 3262-3267.
104. Sacco R L, Benhamin E J, Broderick J P, Dyken M, Easton D J, Feinberg W M, Goldstein L B, Gorelick P B, Howard G, Kittner S J, Manolio T A, Whisnant J P, Wolf P A (1997): Risk Factors. *Stroke*, 28: 1507-1517.
105. Sacco R, Shi T, Zamanillo M, Kargman D (1994): Predictors of mortality and recurrences after hospitalized cerebral infarction in an urban hospital: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*, 44: 626-634.
106. Sahlas D J, Gould L, Swartz R H, Mohammed N, McNicoll-Whiteman R, Naufal F, Oczkowski W (2014): Tissue Plasminogen Activator Overdose in Acute Ischemic Stroke Patients Linked to Poorer Functional Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 155-159.
107. Saver J L (2007): Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke. The Clinically Relevant Number Needed to Harm. *Stroke*, 38: 2279-2283.
108. Saver J L (2006): Time is Brain- Quantified. *Stroke*, 37: 263-266.
109. Saver J L, Fonarow G C, Smith E E, Reeves M J, Grau-Sepulveda M V, Pan W, Olson D M, Hernandez A F, Peterson E D, Schwamm L H (2013): Time to

Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA*, 309: 2480-2488.

110. Saver J L, Smith E E, Fonarow G C, Reeves M J, Olson D M, Schwamm L H, GWTG-Stroke Steering Committee and Investigators (2010): The 'golden hour' and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30 000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*, 41: 1431-1439.

111. Schrock J W, Lum M (2014): Drill down analysis of door-to-needle time of acute ischemic stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Am J Emerg Med*, 32: 1330-1333.

112. Schroth G, Mattle H P, Zubler C, Ozdoba C (2013): Interventionelles Management des Schlaganfalls. *J Neurol Neurochir Psychiatr*, 14: 163-172.

113. Schwamm L H, Rosenthal E S, Hirshberg A, Schaefer P W, Little E A, Kvedar J C, Petkovska I, Koroshetz W J, Levine S R (2004): Virtual TeleStroke Support for the Emergency Department Evaluation of Acute Stroke. *Acad Emerg Med*, 11: 1193-1197.

114. Seet R C S, Zhang Y, Wijdicks E F M, Rabinstein A A (2014): Thrombolysis Outcomes among Obese and Overweight Stroke Patients: An Age- and national Institutes of Health Stroke Scale-matched Comparison. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 1-6.

115. Seet R C S, Rabinstein A A (2012): Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis*, 34: 106-114.

116. Slowik A, Dziedzic T, Turaj W, Pera J, Glodzik-Sobanska L, Szermer P, Malecki M T, Figlewicz D A, Szczudlik A (2004): A2 Allele of GpIIIa Gene Is a Risk Factor for Stroke Caused by Large-Vessel Disease in Males. *Stroke*, 35: 1589-1593.

117. Strbian D, Michel P, Seiffge D J, Saver J L, Numminen H, Meretoja A, Murao K, Weder B, Forss N, Parkkila A K, Eskandari A, Cordonnier C, Davis S M, Engelter S T, Tatlisumak T (2014): Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke*, 45: 752-758.

118. Sucharew H, Khoury J, Moomaw C, Alwell K, Brett M, Belagaje S, Adeoye O, Khatri P, Woo D, Flaherty M, Ferioli S, Heitsch L, Broderick J P, Kleindorfer D (2013): Profiles of the National Institutes of Health Stroke Scale Items as a Predictor of Patient Outcome. *Stroke*, 44: 2182-2187.

119. Summers D, Leonard A, Wentworth D, Saver J L, Simpson J, Spilker J A, Hock N, Miller E, Mitchell P H, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council (2009): Comprehensive Overview of Nursing and Interdisciplinary Care of the Acute Ischemic Stroke Patient. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 40: 2911-2944.

120. Tai Y J, Weir L, Hand P, Davis S, Yan B (2012): Does a 'code stroke' rapid access protocol decrease door-to-needle time for thrombolysis? *Intern Med J*, 42: 1316-324.
121. Tanne D, Kasner S E, Demchuk A M, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine S R, Multicenter rt-PA Stroke Survey Group (2002): Markers of Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice. *Circulation*, 105: 1679-1685.
122. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach J B, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb P A, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger P D, Rother J (2006): Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke*, 37: 852-858.
123. Uemura J, Kimura K, Inoue T, Shibazaki K, Sakamoto Y, Aoki J (2014): The Role of Small Vessel Disease in Re-exacerbation of Stroke Symptoms within 24 Hours after Tissue Plasminogen Activator Infusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 75-79.
124. Van Schaik S M, Van der Veen B, Van den Berg-Vos R M, Weinstein H C, Bosboom W M J (2014): Achieving a Door-to-Needle Time of 25 Minutes in Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Quality Improvement Project. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 23: 2900-2906.
125. van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, Schouten H J A, van Gijn J (1988): Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. *Stroke*, 19: 604-607.
126. Veltkamp R (2012): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, <https://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls>, Download am 20.3.2014.
127. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford G A, Grond M, Hacke W, Hennerici G M, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees K R, O Roine R, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, for the SIST-MOST investigators (2008): Thrombolysis with alteplase 3-4,5h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 372: 1303-1309.
128. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffine S, Leingärtner A, Panagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K (2011): Point-of-Care Laboratory Halves Door-to-Therapy- Decision Time in Acute Stroke. *Ann Neurol*, 69: 581-586.
129. Wang D, Rose J, Honings D, Milbrandt D, for the OSF Stroke Team (2000): The OSF Stroke Network Experience. *Stroke*, 31: 77-81.

## 6 Literaturverzeichnis

130. Wardlaw J M, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley R L, Cohen G (2012): Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379: 2364-2372.
131. Weir C, Murray G, Dyker A, Lees K (1997): Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*, 314: 1303-1306.
132. Whalgren N, Amed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Erila T, Ford G A, Grond M, Hacke W, Hennerici G M, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees K R, Maching T, Roine R O, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST Investigators (2008): Multivariable Analysis of Outcome Predictors Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring STudy (SITS-MOST). *Stroke*, 39: 3316-3322.
133. Whiteley W N, Slot K B, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J (2012): Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Stroke*, 43: 2904-2909.
134. Wolff S, Nedeltchev K (2010): Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie*, 3: 3-6. [https://www.rosenfluh.ch/media/psychiatrie-neurologie/2010/03/ursachen\\_und\\_grundtypen.pdf](https://www.rosenfluh.ch/media/psychiatrie-neurologie/2010/03/ursachen_und_grundtypen.pdf), Download am 04.07.2016
135. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, for the Japanese Thrombolysis Study Group, Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan (1993): Intravenous Tissue Plasminogen Activator ameliorates the Outcome of Hyperacute embolic Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 3: 269-272.
136. Zaheer Z, Robinson T, Mistri A K (2011): Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. *Ther Adv Chronic Dis*, 2: 119-131.
137. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y (2014): Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Stroke*, 2: 81.
138. Zhang L, Zhang R, Whang Y, Zhang C, Zhang Z G, Meng H, Chopp M (2005): Functional Recovery in aged and young rats after embolic stroke. Treatment with a Phosphodiesterase 5 Type Inhibitor. *Stroke*, 36: 847-852.

## Anhang

## Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) <b>Wach</b> , unmittelbar antwortend. (1) <b>Benommen</b> , aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) <b>Somnolent</b> , bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) <b>Koma</b> , antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	<b>Frage nach Monat und Alter</b> (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	<b>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</b> (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christian von Tirpitz für die Ermöglichung der Dissertation und die gute Betreuung.

Außerdem danke ich meinen lieben Eltern, meinen Schwestern Kübra und Neslihan, meinem Bruder Oğuzhan, die in allen Lebenslagen stets hinter mir standen und mich unterstützten.

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Bakraç
Vorname	Pinar
Geburtsjahr	1986

### Ärztliche Weiterbildung

11/2017 – vrs. 11/2019	Assistenzärztin Departement Medizin Kantonsspital Winterthur, Schweiz
11/2016 - 10/2017	Assistenzärztin Klinik für Medizinische Onkologie Stadtpital Triemli Zürich, Schweiz
08/2016 – 09/2016	Ehrenamtliche Ärztin für ATF GmbH Saudi Arabien
06/2016 – 08/2016	Assistenzärztin Praxis Allgemein-und Innere Medizin Elsau, Schweiz
09/2015 – 05/2016	Assistenzärztin Psychiatrische Dienste Thurgau Münsterlingen, Schweiz
08/2014 – 08/2015	Assistenzärztin Klinik für Radio-Onkologie Kantonsspital Winterthur, Schweiz

### Schulbildung / Studium

10/2006 – 11/2013	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm Staatexamen
09/2003 - 06/2006	Droste-von-Hülshoff-Gymnasium, Friedrichshafen Abitur
09/1997 - 07/2003	Karl-Maybach Gymnasium, Friedrichshafen
09/1993 - 07/1997	Pestalozzi Grundschule, Friedrichshafen
Zürich, 01.05.2019	Pinar Bakraç