

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Neurologische Klinik und Poliklinik

Direktor Prof. Dr. med. C. Gerloff

## **Geschlecht als Einflussfaktor auf das klinische Ergebnis nach MRT-basierter Thrombolyse beim Schlaganfall**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Olga Herschel aus Schemonaicha, Kasachstan

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 24.10.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. HINTERGRUND</b>	<b>2</b>
2.1 DIE EPIDEMIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS	2
2.2 SYMPTOMATIK UND EINTEILUNG DES ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS NACH ÄTIOLOGIE	3
2.3 PATHOPHYSIOLOGIE DER ISCHÄMIE UND DAS PENUMBRAKONZEPT	5
2.4 BEITRAG DER BILDGEBENDEN VERFAHREN	6
2.4.1 SCHLAGANFALL-MRT UND PWI/DWI- MISMATCH	7
2.5 LYSE THERAPIE	9
2.6 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE INTRAZERE BRALE ISCHÄMIE UND PRÄDIKTOREN DES KLINISCHEN OUTCOMES	10
2.7 ROLLE DES PATIENTENGESCHLECHTS	12
2.7.1. GESCHLECHT ALS EINFLUSSFAKTOR AUF DAS KLINISCHE OUTCOME NACH THROMBOLYSE	13
2.8 FRAGESTELLUNG UND ARBEITSHYPOTHESE	14
<b>3. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENBEDINGUNGEN	15
3.2 STANDARDISIERTE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN: TOAST, NIHSS, MRS	16
3.2.1 TOAST-KLASSIFIKATION	16
3.2.2 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE - NIHSS	18
3.2.3 MODIFIZIERTE RANKIN SKALA - mRS	18
3.3. DEFINITION DER OUTCOME-PARAMETER UND DER RESPONDER-ANALYSE	19
3.4 SOFTWARE	19
3.4.1 MRICRO	19
3.4.2 MRVISION	20
3.5 LÄSIONSVOLUMETRIE- AUSWERTUNG DER BILDDATENSÄTZE MIT MRVISION	20
3.5.1. DWI-BILDGEBUNG	21
3.5.2 PWI-BILDGEBUNG	21
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
4.1 STUDIENPOPULATION UND KLINISCHE DATEN	24
4.1.1 ERGEBNISSE ZU KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN, VORERKRANKUNGEN UND VORMEDIKATION	25
4.1.2 ERGEBNISSE ZUR LYSE THERAPIE UND LÄSIONSVOLUMETRIE	26
4.1.3 ERGEBNISSE ZU OUTCOME, RESPONSE UND KOMPLIKATIONEN	27
4.2 GRUPPENVERGLEICH FRAUEN VS. MÄNNER	27
4.2.1 GRUPPENVERGLEICH INFARKTÄTIOLOGIE	28
4.2.2. GRUPPENVERGLEICH ERGEBNISSE APPARATIVER UND LABORCHEMISCHER UNTERSUCHUNGEN SOWIE DER BETROFFENEN HEMISPHERE	29
4.2.3 GRUPPENVERGLEICH OUTCOME, RESPONSE UND KOMPLIKATIONEN	30
4.3 REGRESSIONSANALYSE: UNTERSUCHUNG DER EINFLUSSFAKTOREN UND PRÄDIKTOREN	31
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>33</b>
5.1 EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DAS KLINISCHE OUTCOME UND ANSPRECHEN AUF MRT-BASIERTE LYSE THERAPIE DES SCHLAGANFALLS – HAUPTERGEBNISSE	33
5.2 OUTCOME NACH LYSE THERAPIE DES SCHÄMISCHEN SCHLAGANFALLS UND DIE ROLLE DES GESCHLECHTS: BEZUG ZU BISHERIGEN ERKENNTNISSEN UND WISSENSCHAFTLICHER LITERATUR	34
5.3 WARUM HABEN FRAUEN TENDENZIELL EINE SCHLECHTERES OUTCOME NACH ISCHÄMISCHEM SCHLAGANFALL UND RTPA-THROMBOLYSE?	39

<b>MÖGLICHE DEUTUNGEN DER ERGEBNISSE UND ERKLÄRUNGSANSÄTZE FÜR DIE DISPARITÄT.</b>	<b>39</b>
5.3.1 UNTERSCHIEDE IN DER INFARKTÄTIOLOGIE	39
5.3.2 ROLLE DER SEXUALHORMONE	40
5.3.3 UNTERSCHIEDE IN DER PRÄMORBIDITÄT	42
5.3.4 SOZIODEMOGRAPHISCHE UNTERSCHIEDE	42
<b>5.4 EINSCHRÄNKUNGEN DER AUSSAGEKRAFT DER ERGEBNISSE</b>	<b>42</b>
<b>5.5 IMPLIKATIONEN, DIE SICH FÜR DIE KLINISCHE ARBEIT UND WEITERE FORSCHUNG ERGEBEN</b>	<b>44</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>45</b>
<b>7. SUMMARY</b>	<b>46</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>47</b>
<b>TABELLEN-, DIAGRAMM- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>56</b>
<b>ANHANG</b>	<b>57</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>60</b>
<b>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>61</b>

## 1. Einleitung

Die Lysetherapie revolutionierte die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls. Bis in die späten 1990er Jahren gab es keinen spezifischen Behandlungsansatz für eine akute zerebrale Ischämie, so dass Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit aus heutiger Sicht als verheerend zu bezeichnen waren. Erst um die Jahrtausendwende fasste die systemische Lysetherapie mittels rekombinantem Plasminogen Fibrinolyse und warf neue Fragen auf. Neue negative und positive Prädiktoren für Outcome und Prognose wurden etabliert, wie z.B. die onset-to-treatment time.

Eine der weiterhin ungeklärten Fragen beim ischämischen Schlaganfall ist die Rolle des Patientengeschlechts. Als Einflussfaktor auf die Prognose war es vor der Ära der Lysetherapie als negativer Prädiktor etabliert: Frauen hatten erwiesenermaßen schlechtere Outcomes als Männer (Bousser 1999; Holroyd-Leduc et al. 2000; Ramani et al. 2000). Nach Einführung der Lysetherapie schienen Frauen jedoch stärker von der Rekanalisation der Hirnperfusion zu profitieren und erzielten gleich gute Outcomes wie die Männerkohorten (Kent et al. 2005; Kent et al. 2008).

Die derzeitigen Forschungsergebnisse zur prädiktiven Rolle des Patientengeschlechts nach Lysetherapie sind jedoch weiterhin uneinheitlich, z.T. sogar widersprüchlich. Eine Arbeit, die ebenfalls die Größe der Infarktläsion als entscheidenden Prädiktor des klinischen Outcomes mit in die Risikokalkulation einschließt, fehlt derzeit. Diese Arbeit soll sich folglich der Frage widmen, ob das Geschlecht als Einflussfaktor auf das klinische Ergebnis nach MRT-basierter Thrombolyse unabhängig vom Läsionsvolumen eine prädiktive Rolle spielt. Ziel ist es, mit diesem Wissen die individuelle Prognoseeinschätzung der Schlaganfallpatienten zu verbessern.

## **2. Hintergrund**

### **2.1 Die epidemiologische Bedeutung des ischämischen Schlaganfalls**

Der ischämische Schlaganfall (Synonym: Hirninfarkt, zerebrale Ischämie) ist ein akutes neurologisches Defizit infolge einer regionalen Durchblutungsstörung des Gehirns mit einer großen epidemiologischen Bedeutung für unsere Gesellschaft. Mit einer Inzidenz von 170-200 auf 100.000 Einwohner stellt der Schlaganfall die häufigste neurologische Erkrankung, und nach kardiovaskulären sowie malignen Tumorerkrankungen, mit 11,4 % die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Für lebenslange Invalidität im Erwachsenenalter und damit verbundene Pflegebedürftigkeit ist der Schlaganfall sogar die häufigste Ursache.

Beobachtungen des Erlanger Schlaganfall Registers zufolge ist der ischämische Schlaganfall mit ca. 80% aller Hirninfarkte weitaus der häufigste (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Bei den restlichen 20% handelt es sich um intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen, Hirnvenen- und Sinusthrombosen und unbekannte Subtypen. Jährlich erleiden über 200.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall. Allein 2010 lag die Hospitalisierungsrate für ischämische Schlaganfälle (Erstereignisse und Re-Infarkte) bei nahezu 200.000 von insgesamt über 240.000 Schlaganfallpatienten (Nimptsch und Mansky 2014).

Um die Rolle des ischämischen Schlaganfalls in westlichen Gesellschaften weiter zu verstehen, ist es wichtig hervorzuheben, dass die Inzidenz des Schlaganfalls mit zunehmendem Alter ansteigt. In der Altersgruppe der über 65-jährigen finden 80% der Schlaganfälle statt. Den Hochrechnungen des statistischen Bundesamtes kommt auf Deutschland in den nächsten Jahrzehnten ein dramatischer demographischer Wandel zu. Die Anzahl der Menschen ab 67 Jahre werde demnach bis zum Jahr 2040 voraussichtlich um 42 % höher sein als im Jahr 2013 (Statistisches Bundesamt 2016, URL-Quelle). Hieran kann interessanterweise auch der seit 2015 verstärkte Zuzug vorwiegend junger Flüchtlinge kaum etwas ändern.

Damit ist ebenfalls von einer stark steigenden Prävalenz für den ischämischen Schlaganfall auszugehen. Diese Entwicklung kann bei fehlender, zeitnaher Reaktion des Gesundheitssystems zu einer Überlastung der bestehenden Versorgungseinrichtungen führen und zu einer minderwertigeren Versorgung der Schlaganfallpatienten. Dies verdeutlicht, dass Schlaganfallprävention, Forschung und Optimierung der Behandlung

sowie Rehabilitation stark im Fokus der Gesundheitspolitik stehen sollten (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

## **2.2 Symptomatik und Einteilung des Ischämischen Schlaganfalls nach Ätiologie**

Zu den klassischen Symptomen des akuten ischämischen Schlaganfalls zählen meist einseitige Lähmungen der Gesichts-, Arm-, und Beinmuskulatur sowie einseitige Sensibilitätsstörungen. Ferner sind häufig Sprech- und Sprachverständnisstörungen, Sehstörungen, Gleichgewichts- und Koordinationsschwierigkeiten zu beobachten. Allen gemeinsam ist, dass sie typischerweise plötzlich auftreten. Zudem können sich weniger traditionelle und nicht neurologische Symptome zeigen wie Schmerzen, Bewusstlosigkeit, Übelkeit, Schluckauf, Palpitationen und Kurzatmigkeit.

Zur Beurteilung des Schweregrads der Symptomatik und des Verlaufs, wird bereits bei der Aufnahme des Patienten der NIHSS Score (National Institute of Health Stroke Scale Score) erhoben (Brott et al. 1989). Die genaue Beschreibung der Items folgt im Methodikteil (ferner siehe Abb.3, Anhang, S. 57).

Neben der anatomischen Einteilung, d.h. der Differenzierung des betroffenen Gefäßes und des Versorgungsgebiets, hat sich in der klinischen Arbeit auch eine Einteilung der Infarktsubtypen nach ihrer Darstellung in der CT/MRT etabliert (siehe Abb.1).

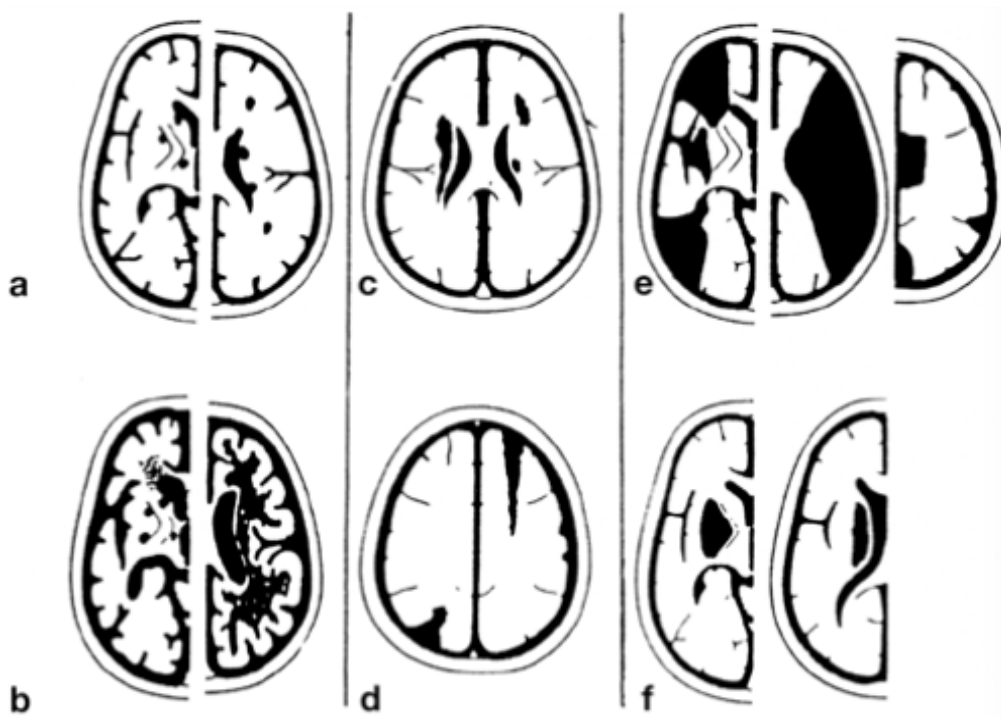
Für die weitere Therapie und Re-Infarkt Prophylaxe ist jedoch vor allem entscheidend, die Ätiologie des ischämischen Geschehens zu identifizieren. Zur operationalisierten ätiologischen Zuordnung wurde 1993 die Klassifikation nach den sog. TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)-Kriterien erstellt (Adams et al. 1993). Da die TOAST-Kriterien auch der ätiologischen Einteilung der in dieser Studie untersuchten Schlaganfälle zugrunde lagen, werden sie im Methodikteil erläutert (Kap. 3.2.1).

Aus den 2009 veröffentlichten Zahlen des Erlangerer Schlaganfallregisters (Dietl et al. 2009) ergab sich entsprechend der TOAST-Klassifizierung folgende Häufigkeitsverteilung: 26% aller ischämischen Hirninfarkte entstanden durch kardiogene Hirnembolien. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Vorhofflimmern, Myokardveränderungen nach einem Herzinfarkt und Erkrankungen der Herzklappen. Beim kardiogen-embolischen Infarkt entstehen typischerweise Territorialinfarkte mit z.T. großer Ausdehnung und entsprechend schwerwiegender neurologischer Symptomatik. Der Anteil

der lakunären Infarkte in Folge einer Mikroangiopathie, z.B. aufgrund eines Diabetes oder Bluthochdrucks, wurde auf 24% beziffert. Bei dieser Form des Infarkts findet sich nicht selten auch ein klinisch stummer Verlauf. Infarkte, die auf arteriosklerotische Veränderungen (Makroangiopathie) der A. Carotis Interna zurück zu führen sind, werden im Erlanger Schlaganfallregister auf ca. 12% beziffert, in der Schlaganfallregister-Analyse der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe (Grau et al. 2001) jedoch auf ca. 20%. Bei der Stenose einer großen hirnversorgenden Arterie finden sich vor allem Grenzzoneninfarkte in dem entsprechenden Versorgungsgebiet oder kleinere Infarkte in Folge arterio-arterieller Mikroembolien (Kolominsky-Rabas et al. 2001; Dietl et al. 2009). Seltene, jedoch eindeutig identifizierbare Ursachen, stellen beispielsweise traumatische Dissektionen, immunologische Mechanismen, die zu zerebralen Vaskulitiden führen oder Störungen der Blutgerinnung dar (ca. 2%). Von einem kryptogenen Infarkt spricht man, wenn trotz umfangreicher Diagnostik einem Infarkt keine eindeutige Ursache zugeschrieben werden kann (37%). Die Angaben zur Häufigkeitsverteilung der fünf Infarkttypen schwanken jedoch je nach Publikation, denn sie können sowohl von der Region, in der der Patient lebt, wie auch seiner Ethnie abhängen (Uchino et al. 2004; Roger et al. 2011).



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Infarkttypen in der CT/MRT nach Ringelstein et al.



(Quelle: Klaus Sartor, Neuroradiologie, 3. korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 141)

**a) und b)** Lakunäre Infarkte und zerebrale Mikroangiopathie

**c) und d)** hämodynamisch verursachte Infarkte

**e)** Territorialinfarkte

**f)** Linsenkerninfarkte

### 2.3 Pathophysiologie der Ischämie und das Penumbrakonzept

Das Hirnparenchym ist auf eine kontinuierliche Substratversorgung mit Sauerstoff und Glucose angewiesen. Das Zentrum der zerebralen Durchblutung bildet der Circulus arteriosus (Willisii). Diese ringförmige Anastomose an der Schädelbasis verbindet alle großen hirnversorgenden Arterien: die Aa. cerebri anteriores, mediales und posteriores, außerdem die A. basilaris, die den Hirnstamm versorgt. Eine Besonderheit des Gefäßsystems des Gehirns ist die Kollateralversorgung. Nicht alle Gefäße sind Endarterien. Meist sind sie durch Gefäßnetze innerhalb des Hirngewebes miteinander verbunden. Ein Gefäßverschluss kann somit in Einzelfällen erstaunlich lange toleriert werden. Je langsamer er sich entwickelt hat, desto effizienter ist die Ersatzperfusion durch

Kollateralgefäße. Das Vorhandensein von Kollateralen entscheidet in großem Maße über den Erfolg einer Thrombolysetherapie (Kloska et al. 2010; Calleja et al. 2013).

Da die Neuronen kaum Glucosevorräte besitzen, versagen bei Unterbrechung der Blutzufuhr die Zellfunktionen rasch. Die Abhängigkeit des Gehirns von einem Gleichgewicht zwischen Substratzufuhr und -abtransport erfordert somit eine konstante und regulierte Durchblutung. Der zerebrale Blutfluss (CBF, cerebral blood flow) beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 60-80 ml pro 100g Hirngewebe und Minute. Zu neurologischen Funktionsstörungen kommt es, wenn der CBF auf etwa 1/3 des Ausgangswertes sinkt. Diesen (nicht absoluten) Schwellenwert bezeichnet man als Ischämieschwelle. Als Infarktschwelle bezeichnet man den Zeitpunkt, dem das anschließende Absterben der Neuronen folgt.

Die Penumbra (ischämischer Halbschatten) ist ein dynamisches Konzept, bei der nicht nur der absolute CBF, sondern auch die Dauer der Minderdurchblutung (Oligämie) eine Rolle spielt. Das Gewebe befindet sich in der Umgebung des Infarktkerns und stellt den CBF-Bereich zwischen Ischämie- und Infarktschwelle dar. Die Penumbra ist das gefährdete und bereits in der Funktion eingeschränkte Hirnareal, das potentiell gerettet werden kann (siehe Abb. 2).

Auf Zellebene kommt es bei Minderdurchblutung durch den Substratmangel zunächst zu einem vorläufigen Zusammenbruch der Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>-Transportkanäle und zum Zellödem durch osmotische Anreicherung der Na<sup>+</sup> Ionen im Zellinneren sowie im weiteren Verlauf durch anerobe Glykolyse und Zellazidose. Diesem zytotoxischen Hirnödem kommt bei der magnetresonanztomographischen Diagnostik und der Therapie des Schlaganfalls eine große Bedeutung zu.

## **2.4 Beitrag der bildgebenden Verfahren**

Beim akuten ischämischen Schlaganfall ist man in der Primärdiagnostik vornehmlich auf Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT, Synonym: Kernspintomographie) angewiesen, um die Lokalisation des akuten Geschehens zu orten sowie Blutung von Ischämie zu unterscheiden. Vor allem durch die Möglichkeit, DWI/PWI-Aufnahmen (diffusion-weighted images/ perfusion-weighted images) zu erstellen, revolutionierte die multiparametrische MRT seit Beginn der 1990er Jahre die Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten und nicht zuletzt die klinische Forschung

(Forsting 2010). Für den Nachweis einer Blutung sind die CT und die T2\*-Wichtung der MRT mittlerweile in ihrer Sensitivität als gleichwertig angesehen (Wintermark et al. 2013). Die craniale CT ist jedoch nach wie vor die häufiger verfügbare und ökonomischste Methode, so dass in vielen Quellen immer noch empfohlen wird, diese Untersuchung zuerst durchzuführen.

#### **2.4.1 Schlaganfall-MRT und PWI/DWI- Mismatch**

Ziel in der radiologischen Ischämiediagnostik ist es, den absoluten und relativen Perfusionsausfall und das daraus resultierende Hirnödem nachzuweisen. Mit Hilfe der MR-Angiographie lässt sich die Lokalisation des Gefäßverschlusses darstellen. Die DWI/PWI-Technik der MRT ermöglicht es ferner, den Infarktkern und die angrenzende, durch rechtzeitige Reperfusion rettbarere Penumbra bereits nach kurzer Zeit zu identifizieren.

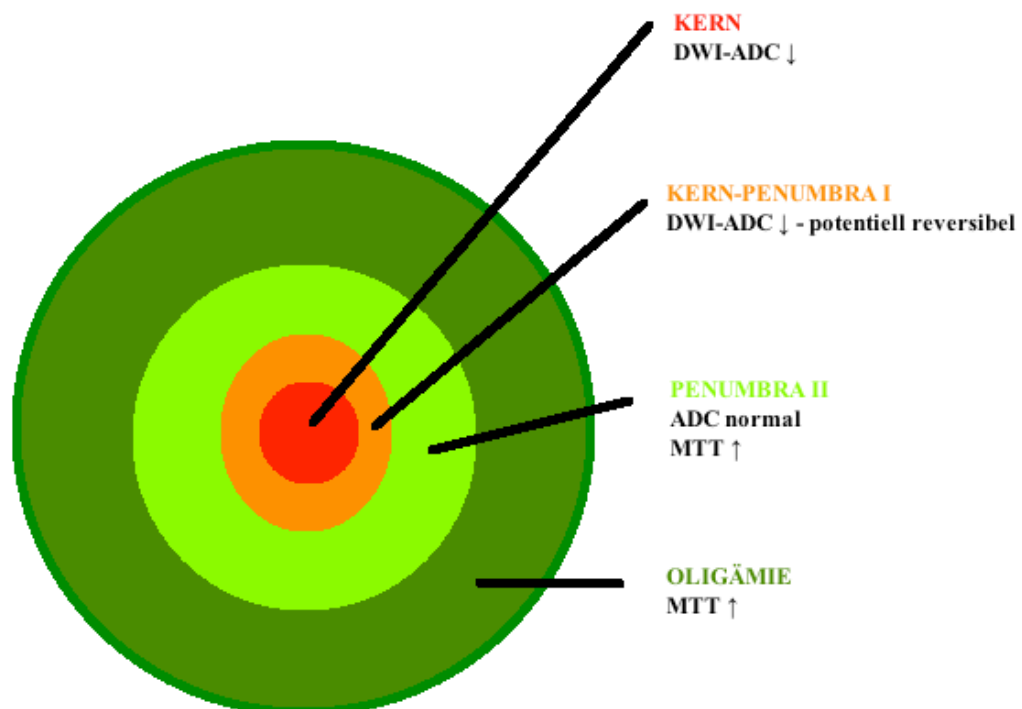
Beim Perfusions-MRT (analog: PWI, perfusion weighted image) werden in hochfrequenter Schnittbildgebung Sequenzen erstellt, die den Blutfluss im Hirnparenchym quantifizieren. Dem Patienten wird hierfür ein paramagnetisches Kontrastmittel intravenös als Bolus verabreicht und anschließend dessen Anflutung und Passage im Hirnparenchym dargestellt (sog. Bolus-Tracking). Für die Perfusion ist der Signalabfall in der T2\*-gewichteten Aufnahme entscheidend. Aus der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe und in einer zuführenden Arterie (arterielle Input-Funktion, AIF) können dann in der Datennachverarbeitung hämodynamische Parameter wie CBF, zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV) sowie Zeitwerte wie die mittlere Durchgangszeit (MTT, mean transit time) und die Zeit der maximalen Signalintensität (TTP, time to peak) errechnet werden (Rosen et al. 1990). Dabei entspricht eine Verzögerung der MTT oder TTP einer Störung der zerebralen Perfusion (Jungehülsing et al. 2006). Zusammenfassend stellt die PWI-Läsion den Bereich des Gehirns dar, der nicht mehr regelhaft durchblutet wird.

Häufig findet sich in diesem Gewebe jedoch noch ein Areal mit ausreichender Diffusion von Wassermolekülen durch Brown'sche Molekularbewegung, so dass die Zellfunktion ohne morphologische Defizite zeitlich begrenzt aufrecht erhalten wird. Dieses ist das Zielgewebe der DWI-Aufnahme. Da die DWI-Bildgebung mit Hilfe des ADC (apparent diffusion coefficient) die eingeschränkte Protonenbewegung zwischen Neuronenmembran und Interstitium erfasst, erkennt man in ihr auch den tatsächlichen Infarktkern mit

unrettbar untergegangenen Zellen. Das angrenzende Gewebe an die zentrale Nekrosezone wird häufig als „tissue at risk“ bezeichnet, in der Vorstellung dass dieses Gewebe unmittelbar von der Nekrose bedroht ist (Hamann 2010). Bereits innerhalb der ersten 30 Minuten nach Symptombeginn lässt sich durch die Erfassung der Abnahme des ADC re- und irreversibel geschädigtes Gewebe darstellen (Moseley et al. 1990; Jungehülsing et al. 2006). Damit ist diese MR-Technik zur Zeit die sensibelste Methode zur Feststellung einer intrazerebralen Ischämie (Rowley 2001).

Das potentiell rettbar Gewebe (Penumbra) ergibt sich folglich aus der Differenz zwischen DWI-Läsion und PWI-Hypoperfusion (Oligämie) der beiden MR-Karten. Man spricht vom PWI/DWI-Mismatch, wenn die Perfusionsläsion um mindestens 20% größer ist als die Diffusionsläsion, d.h. nach bildgebenden Kriterien noch mindestens 20% des funktionell betroffenen Schlaganfallareals penumbrales Gewebe darstellt (Jungehülsing et al. 2006).

**Abb. 2:** Schematische Darstellung des Penumbrakonzepts in der Schlaganfall-MRT



(Quelle: angelehnt an Darstellung von G.J. Jungehülsing et al. 2006, MR-Bildgebung beim akuten Schlaganfall, Nervenheilkunde 25, S. 929, Abb.1)

## 2.5 Lysetherapie

Der ischämische Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall bei dem Zeit eine entscheidende Rolle spielt („time is brain“). Neben der allgemeinen Therapie (Gabe von Sauerstoff, bei Bedarf Blutzuckersenkung, ggf. Infektbehandlung und Fiebersenkung, Stabilisierung des Blutdrucks im leicht bis mittelgradig hypertensivem Bereich, um die zerebrale Perfusion zu maximieren) hat sich in der Akutversorgung als spezifische Behandlung die rekanalisierende Therapie mit einem rekombinanten Gewebeplasminogen-Aktivator (recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA, Freiname: Alteplase, Actilyse ®) etabliert (Wahlgren et al. 2007). Die Zulassung für rtPA besteht für die ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Im Rahmen eines individuellen Heilversuchs darf nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) das Zeitfenster ferner auf 6 Stunden ausgedehnt werden, wenn in der MR-Bildgebung ein PWI/DWI-Mismatch nachgewiesen wird (sog. MRT-basierte Lyse) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015, URL-Quelle). Andere Thrombolytika dürfen in Deutschland nur noch im Rahmen von Studien angewendet werden.

Ziel der Therapie ist die Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes und die Reperfusion des betroffenen Gewebes. Man unterscheidet zwischen einer systemischen Lyse, d.h. Gabe des Medikaments über das venöse System (0,9 mg/kg Körpergewicht, 10% der Gesamtdosis als Bolus, 90% im Anschluss als Infusion über 60 min.) und der lokalen, intraarteriellen Thrombolyse. Letztere wird seltener angewendet, jedoch im Falle einer Basilaristhrombose oder eines Verschlusses im hinteren Kreislauf (A. cerebelli inferior posterior, A. cerebelli inferior anterior, A. cerebelli superior) von der DGN primär empfohlen. Hierbei wird über einen Katheter nahe des Thrombus bis zu 40mg rtPA über eine Stunde lokal verabreicht. Die intraarterielle Lyse erfordert eine interventionelle Angiographie, die nicht in jedem Zentrum zur Verfügung steht, so dass Patienten mit entsprechender Diagnose zügig verlegt werden sollten.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine Lysetherapie müssen Nutzen und Risiko abgewogen werden. Die gefürchtetste Komplikation ist die intrakranielle Blutung (symptomatische intrazerebrale Blutung, sICB), da sie mit einer hohen Mortalität (bis zu 50%) einher geht (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997). Sie trat in den NINDS Studien (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA trials) bei 6,4 % der Patienten bereits in den ersten 3h auf. Mittlerweile konnten Studien jedoch wiederholt

belegen, dass sich die sICB-Rate auf ca. 3% signifikant verringert, wenn MRT-basierte Thrombolyse angewandt wird, was beinahe der Inzidenz im Placebo-Arm entspricht (Thomalla et al. 2006a). Große Infarkt volumina, definitionsgemäß größer als ein Drittel des Mediaterritoriums, erhöhen das Risiko einer postthrombolytischen Blutung, so dass bei neuroradiologisch ausgedehnten und klinisch entsprechend schwerwiegenden Infarkten (NIHSS Score > 25) die Lyse-Indikation sehr zurückhaltend gestellt wird bzw. sogar in der Regel von einer Lyse abgesehen wird.

Weitere Kontraindikationen für eine Lysetherapie stellen vornehmlich die Zulassungsbeschränkungen für Alteplase in Europa dar. Diese sind jedoch nicht zwangsläufig evidenzbasiert, so dass im Einzelfall der Kliniker gut abwägen muss. Eine in den letzten drei Monaten stattgehabte zerebrale Ischämie oder ein größerer chirurgischer Eingriff gingen in Studien z.B. nicht mit einem erhöhten Behandlungsrisiko oder schlechterem Outcome einher und stellen deswegen nur eine relative Kontraindikation dar (Guillan et al. 2012; Alhazzaa et al. 2013). Auch bei Vorbehandlung mit einem Antikoagulans kann nach Bestimmung der jeweiligen Gerinnungsparameter und intakter Nierenfunktion in bestimmten Fällen eine sog. off-label Lysetherapie Sinn machen. Ein INR-Wert (International Normalized Ratio) von über 1,7 stellt jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos eine absolute Kontraindikation dar.

## **2.6 Risikofaktoren für eine intrazerebrale Ischämie und Prädiktoren des klinischen Outcomes**

Die Risikofaktoren, einen Schlaganfall zu erleiden, stimmen weitgehend mit den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen überein. In der 1949 angefangenen Framingham Studie wurden Generationen der amerikanischen Bevölkerung prospektiv auf Risikofaktoren untersucht, die zu einer kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankung führen (History of the Framingham Heart Study, URL-Quelle). Das Alter des Patienten stellt dabei nicht nur den wichtigsten Risikofaktor für Inzidenz und Prävalenz eines ischämischen Schlaganfalls dar, sondern hat auch häufig den größten Einfluss auf das klinische Outcome und die Komplikationsrate (Brown et al. 1996; Moulin et al. 2000; Wahlgren et al. 2007; Knoflach et al. 2012).

Die weiteren, wesentlichen Risikofaktoren, einen Schlaganfall zu erleiden, sind arterielle Hypertonie (RR > 140/90 mmHg), Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Adipositas und

Diabetes. Weiteren Einfluss haben außerdem das Geschlecht des Patienten und Erkrankungen des Herzens, insbesondere im Sinne einer Emboliequelle wie Klappenerkrankungen, Vorhofseptumdefekte, Erkrankungen des Herzmuskels sowie Herzrhythmusstörungen (D'Agostino et al. 2008). Den wichtigsten Risikofaktoren ist ein synergistischer, schädigender Einfluss auf die Gefäßinnenwände gemein.

Unter den beeinflussbaren Risikofaktoren stellt der arterielle Hypertonus den größten unabhängigen Risikofaktor und zugleich den wichtigsten präventiv-therapeutischen Angriffspunkt dar. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10-12 mmHg bewirkt bereits eine Verringerung der Schlaganfallinzidenz um 38 % (MacMahon und Rodgers 1994). Eine medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels mittels Statinen hat nachweislich eine reduzierende Wirkung auf atherosklerotische Plaques. In einer prospektiven Studie über 5 Jahre konnte das allgemeine Schlaganfallrisiko unabhängig vom initialen Cholesterinspiegel in einer Gruppe von Hochrisikopatienten mit Hilfe eines Statins um 25% gesenkt werden (Heart Protection Study Collaborative Group 2002).

Rauchen kann das Schlaganfallrisiko mindestens verdoppeln, einige Studien weisen sogar eine höhere Gefährdung auf (Shinton und Beevers 1989). Diabetes mellitus führt hauptsächlich zu mikroangiopathischen Veränderungen, welche zwar für viele Schlaganfälle ursächlich sein können, von größerer Bedeutung ist jedoch vor allem die Wechselwirkung zwischen konstant erhöhten Blutzuckerspiegeln (>125 mg/dl) und dadurch bedingtem Hypertonus. Dennoch ist der Diabetes mellitus und ein hoher Glucosespiegel während des Akutereignisses mittlerweile als starker und unabhängiger Risikofaktor und Prädiktor eines schlechten Outcomes anerkannt (Tuomilehto et al. 1996; Barrett et al. 2007; Wahlgren et al. 2008).

Lange galt eine niedrige OTT als etablierter, unabhängiger Prädiktor eines guten Outcomes (favorable oder independent). Dieses Paradigma ist derzeit jedoch stark im Wandel. Es liegen mittlerweile Studien vor, die nahe legen, dass bei MRT-basierter Behandlung das Zeitfenster keine Rolle spielt, da dort mittels Mismatch-Bestimmung Patienten, die eine hohe Chance haben, von einer Lyse zu profitieren, sicher identifiziert werden können (Köhrmann et al. 2006; Thomalla et al. 2006b).

Ein hoher NIHSS Score ist ein anerkannter negativer Prädiktor und geht in der Regel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome einher (Wahlgren et al. 2008). Eine gute Versorgung mit Kollateralgefäßen ist hingegen ein starker Prädiktor eines guten Outcomes und eines guten Ansprechens auf die Lysetherapie bei geringerer Wahrscheinlichkeit einer sICB (Singer et al. 2014; Leng et al. 2016).

Ferner gilt die MRT-basierte Lyse mittlerweile als ein unabhängiger Prädiktor für eine geringe sICB-Rate (Thomalla et al. 2009).

## **2.7 Rolle des Patientengeschlechts**

Der ischämische Schlaganfall ist auffallend geschlechtsspezifisch in seiner Epidemiologie. So sind Männer mit einer 41% höheren Prävalenz und 33% höheren Inzidenz deutlich häufiger vom ischämischen Schlaganfall betroffen als Frauen. Ab dem Alter von 74 und vor allem über 85 Jahre hinaus übersteigt die Schlaganfallinzidenz bei den Frauen die Zahlen der Männer (Rothwell et al. 2005; Löfmark und Hammarström 2007; Petrea et al. 2009). Aufgrund der höheren Lebenserwartung erleiden rein quantitativ jedoch mehr Frauen einen Schlaganfall (Reeves et al. 2008). Der Unterschied in der Prävalenz des Schlaganfalls unter den Geschlechtern wurde beinahe unabhängig vom Herkunftsland oder der Ethnie der Patienten festgestellt (Sudlow und Warlow 1997). Gleichzeitig kommt der Großteil der Studien zu dem Ergebnis, dass Frauen, die einen Schlaganfall erleiden, im Schnitt älter sind und ohne Lysetherapie ein höheres Risiko für ein schlechteres klinisches Outcome bergen (Santalucia et al. 2013; Gattringer et al. 2014).

Frauen und Männer haben, u.a. aufgrund unterschiedlicher Lebensgewohnheiten, erwiesenermaßen unterschiedliche kardiovaskuläre Risikoprofile, was sich auch in der Infarktätiologie widerspiegelt. Männer mit ischämischem Schlaganfall weisen in der Anamnese häufiger Tabakkonsum auf und leiden häufiger an Diabetes und sind aufgrund dessen anfälliger für Atherosklerose bedingte Verschlüsse großer arterieller Hirngefäße (Roquer et al. 2003). Männer haben außerdem häufiger eine ischämisch-myokardiale Erkrankung (Herzinfarkt) in der Vorgeschichte. Wohingegen Frauen mit ischämischem Schlaganfall, höhere Raten an Vorhofflimmern und arteriellem Hypertonus aufweisen (Holroyd-Leduc et al. 2000). Da sich die Lebensstile von Frauen und Männern über die Jahrzehnte anzugleichen scheinen, bleibt abzuwarten, ob die Unterschiede im kardiovaskulären Risikoprofil weiterhin in den folgenden Generationen persistieren oder sich langfristig angleichen. Eine Hinwendung zur Angleichung kann jedoch bereits für die Jahre 1995 bis 2010 beobachtet werden (Kolominsky-Rabas et al. 2015).

Was das klinische Bild bei Erstvorstellung betrifft, wurde in einigen Studien nahegelegt, dass Frauen häufiger mit einem für einen Schlaganfall untypischen Bild an Symptomen vorgestellt werden, wie z.B. einer Art Durchgangssyndrom, was zu Verzögerungen in Diagnostik und Therapie führe (Lisabeth et al. 2009). In weiteren Studien erhärtete sich



dieser Verdacht in Bezug auf häufigere Angaben von Cephalgien bei Erstvorstellung sowie seltenerer Hirnstamm- und Kleinhirnsymptomatik im Vergleich zu männlichen Patienten (Kapral et al. 2005).

### **2.7.1. Geschlecht als Einflussfaktor auf das klinische Outcome nach Thrombolysen**

Nach dem valide Daten (Boussier 1999; Holroyd-Leduc et al. 2000; Ramani et al. 2000) zeigten, dass Frauen mit einem konservativ behandelten Schlaganfall schlechtere Outcomes aufweisen als Männer, untersuchten Kent et al. die Rolle des Geschlechts in der Thrombolysetherapie im Vergleich zur Placebo-Behandlung (Kent et al. 2005; Kent et al. 2008). In einer gepoolten Analyse der Daten der großen europäischen Schlaganfallstudien (NINDS, ATLANTIS A und B, ECASS II) zeigte sich in der Frauenkohorte die Chance auf ein gutes Outcome nach Thrombolysen deutlich besser als unter Placebo-Behandlung. Frauen profitierten somit stärker als Männer von der Lysetherapie. Innerhalb der mit rtPA behandelten Geschlechterkohorten gab es jedoch keinen Unterschied im Outcome, was in der Analyse des kanadischen Schlaganfallregisters CASES ebenfalls der Fall war (Kent et al. 2008). Ein großes, systematisches Review aus dem Jahre 2008 von insgesamt 16 Publikationen zum Outcome nach Lysetherapie durch Meseguer et al. ergab ebenfalls im Wesentlichen, dass die meisten Untersuchungen keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich des Outcomes nach CT-basierter Lysetherapie beobachten konnten (Meseguer et al. 2009). Auch Förster et al. und Shobha et al. konnten keine Geschlechterunterschiede im Outcome nach Thrombolysetherapie finden (Förster et al. 2009; Shobha et al. 2010). Spannenderweise bildete sich das Phänomen der Angleichung der Outcomes der Geschlechter unter Lysetherapie auch in Untersuchungen mit intra-arterieller rtPA-Applikation ab (Hill et al. 2006; Shah et al. 2006; Arnold et al. 2007). Lediglich im SITS-MOST Register wurde von Wahlgren et al. bei Männern eine höhere Mortalität drei Monate nach Schlaganfallereignis beobachtet (Wahlgren et al. 2008). Die wissenschaftliche Diskussion um die Rolle des Geschlechts bleibt folglich weiterhin lebendig (Fang et al. 2005).

Mit der Etablierung der Schlaganfall-MRT wurde zeitgleich die prädiktive Rolle des frühen DWI-Läsionsvolumens evident. In manchen Publikationen erwies sie sich ähnlich determinierend für das Outcome wie das Alter des Patienten und der NIHSS Score bei Aufnahme, in jedem Fall jedoch stark prädiktiv in Kombination mit dem NIHSS (Thijs et

al. 2000; Johnston et al. 2007). Auch konnte eine Korrelation zwischen Infarkt volumenzunahme in der follow-up DWI-Bildgebung nach 5 Tagen und einer großen Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome beobachtet werden (Barrett et al. 2009). Es liegen hierzu jedoch konträre Daten vor, nach denen z.B. die Autoren um Hand et al. postulierten, dass das DWI-Läsionsvolumen kein unabhängiger Prädiktor für das Outcome sei und ihm nur bei schweren kortikalen Infarkten eine prädiktive Funktion zukomme (Hand et al. 2006).

Eine Analyse, in der sowohl das DWI-Läsionsvolumen als auch das Geschlecht in das statistische Regressionsmodell zur Frage nach Outcome und Ansprechen auf die Lysetherapie einbezogen wurde, fehlt bisher, so dass sich unsere Studie zum Ziel setzte, die Einflussrolle dieser Faktoren weiter zu spezifizieren.

## **2.8 Fragestellung und Arbeitshypothese**

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss des Patientengeschlechts und des Läsionsvolumens auf das klinische Outcome nach MRT-basierter Thrombolyse untersucht werden. Hierzu werden basierend auf multiparametrischen MRT-Daten die Größe der DWI- und PWI-Läsion bestimmt, sowie weitere, etablierte Prädiktoren des Outcomes erhoben und in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

### **Hypothese 1:**

Das Geschlecht der Schlaganfallpatienten ist ein vom Läsionsvolumen unabhängiger Prädiktor für ein gutes klinisches Ergebnis (favorable oder independent Outcome) nach MRT-basierter Thrombolyse. Frauen haben weniger gute Outcomes nach Lysetherapie. Ferner hat das Geschlecht des Patienten Einfluss auf das Ansprechen (Response) auf die Lysetherapie. Frauen sprechen weniger gut auf eine Lysetherapie an.

### **Hypothese 2:**

Neben dem Geschlecht des Patienten ist für die weitere Prognose die Größe der Infarktläsion entscheidend. Dabei stellt das DWI-Läsionsvolumen einen unabhängigen Prädiktor dar. Patienten mit großen DWI-Läsionsvolumina haben schlechtere klinische Ergebnisse.

### **3. Probanden, Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv und Studienbedingungen**

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und der jeweiligen Patienten wurden Daten von 189 Patienten zur retrospektiven Analyse im Sinne der Fragestellung herangezogen. Letztendlich wurden Daten von 156 Patienten in die Analyse eingeschlossen, da bei den restlichen 33 entscheidende Parameter fehlten oder die Läsiongröße aufgrund mangelhaftem MRT-Bildmaterials nicht bestimmt werden konnte. Hierbei wurde z.T. auf bereits vorhandene Datensätze zurückgegriffen, die bei Bedarf um einzelne Parameter erweitert wurden. Es handelt sich um Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die zwischen Dezember 2000 und Mai 2008 in der Neurologischen Klinik des „Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf“ (UKE) mit rtPA behandelt wurden. Die Patienten wurden unabhängig von Subtyp, Verschlusslokalisierung und der Schwere der Symptomatik in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schlaganfallereignis nach einem standardisierten Protokoll untersucht.

Das Protokoll schrieb die Durchführung folgender apparativer und klinischer Untersuchungen vor:

- Durchführung einer Schlaganfall-MRT
- Zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten: Erhebung des klinisch neurologischen Status durch einen erfahrenen Neurologen mit Hilfe standardisierter Rating-Skalen: NIHSS, mRS
- Wiederholung der zerebralen Bildgebung zur Verlaufkontrolle und Infarktausdehnung nach frühestens 7 Tagen, jedoch nicht später als am 11. Tag nach Schlaganfallereignis

Für die Aufnahme in die Studie galten zudem folgende Einschlusskriterien:

- bekannter Zeitpunkt des Symptombeginns
- Nachweis eines ischämischen Infarkts, Ausschluss einer intrakraniellen Blutung
- Behandlung der Patienten innerhalb des Lysezeitfensters (<6h) mit einer systemischen intra-venösen Lysetherapie mit rtPA

Archivierten Krankenakten wurden demographische Parameter wie Alter und Geschlecht entnommen. Das Risikoprofil wurde unter Berücksichtigung von Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen und zerebralen Ischämien in der Vorgeschichte dokumentiert. Eine Prämedikation mit gerinnungshemmenden Medikamenten (thrombozytenaggregationshemmende Präparate, Vitamin-K-Antagonisten) wurde erfasst. Laborparameter wie das Kreatinin als unspezifischer Parameter der Nierenfunktion, der Blutzuckerspiegel, der Blutgerinnungsstatus einschließlich des Hämoglobins (Hb), Hämatokrits (Hkt) und Fibrinogens, und die allgemeinen Infektparameter (Konzentration der Leukozyten, Thrombozyten und des C-reaktiven Proteins; CRP), flossen in die Untersuchung ebenfalls ein. Die Schwere des Schlaganfalls wurde zum Aufnahmezeitpunkt durch den NIHSS Score dokumentiert und entsprechend der modifizierten Rankin Skala (mRS) zum Entlassungszeitpunkt angegeben.

Die apparative Diagnostik beinhaltete die Durchführung einer Schlaganfall-MRT in der Akutsituation und ggf. einer Follow-up Bildgebung (CT oder MRT) nach 7-11 Tagen, die Messung des Blutdrucks (systolisch/diastolisch) und das Erstellen eines Elektrokardiogramms (EKG) zum Aufnahmezeitpunkt mit der Frage nach einer absoluten Arrhythmie (AA). Im Verlauf fand eine dopplersonographische Untersuchung der intra- und extrakraniellen Gefäße mit Dokumentation von Stenosen der Aa. Carotides communes und einer Differenzierung zwischen ipsi- und kontralateralen Stenosen zur Infarkthemisphäre statt. Als wichtiger prognostischer Parameter wurde ferner die onset-to-treatment time (OTT, Zeitabschnitt zwischen Beginn der Symptomatik und Therapiebeginn) erhoben. Zusätzlich wurde die Hemisphärenseite des Infarkts dokumentiert. Die Ätiologie des Infarkts wurde entsprechend der TOAST-Kriterien angegeben.

### **3.2 Standardisierte Untersuchungsverfahren: TOAST, NIHSS, mRS**

#### **3.2.1 TOAST-Klassifikation**

Die TOAST-Klassifikation basiert auf der systematischen Analyse von Risikoprofilen, klinischen Befunden, Bildgebung (CT/MRT), apparativen Verfahren wie Echokardiographie, Langzeit-EKG, trans- und extrakranieller Duplexsonographie, Angiographie und Laboruntersuchungen zum Gerinnungsstatus. Erstmals wurde sie in der

Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment verwendet und umfangreich validiert (Adams et al. 1993). Seitdem gelten die TOAST-Kriterien als Standardverfahren zur operationalisierten Bestimmung der Hirninfarktätologie. Dabei werden die Infarktsubtypen in fünf Kategorien eingeteilt:

- 1.) Arteriosklerose (large-artery atherosclerosis – LAA)
- 2.) Kardioembolie (cardioembolism – CE)
- 3.) Mikroangiopathie (small-artery occlusion – SAO bzw. small vessel disease - SVD)
- 4.) Andere bekannte Ursache (stroke of other determined cause – OC)
- 5.) undefinierter Typ (stroke of undetermined cause – UND)

Zur Kategorie **LAA** werden Patienten gezählt, die entweder einen lokal thrombotischen Gefäßverschluss aufgrund einer arteriosklerotischen Plaque, oder eine von einer Plaque der großen hirnversorgenden Gefäße ausgehende Embolie erlitten haben. Eine kardioembolische Genese sollte ausgeschlossen sein. Rezidivierende transitorisch ischämische Attacken (TIA, kurzfristige Schlaganfallsymptomatik mit spontaner, vollständiger Rückläufigkeit) im gleichen Stromgebiet werden als diagnoseunterstützend gewertet. Gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis einer arteriosklerotisch bedingten, signifikanten Stenose (>50%) in einer hirnversorgenden intra- oder extrakraniellen Arterie mit Hilfe der Duplexsonographie oder einer Angiographie.

Die Kategorie **CE** charakterisiert Patienten mit einer Embolie aufgrund einer kardialen Streuungsquelle, die hauptsächlich auf Thrombenbildung bei Vorhofflimmern, akutem Myokardinfarkt, Ersatzklappen und Endokarditiden beruht. Eingeschlossen sind auch paradoxe Embolien aufgrund eines persistierenden Foramen ovale (PFO). Hinweise auf einen kardioembolischen Infarkt sind Läsionen in der Bildgebung, die sich auf mehr als ein Stromgebiet ausdehnen. Signifikante, arteriosklerotisch bedingte Stenosen sollten nicht vorhanden sein.

Die Kategorie **SAO** entspricht dem in anderen Klassifikationen als lakunär bezeichneten Infarkt, dem meist ein schlecht eingestellter Hypertonus und/oder Diabetes mellitus zugrunde liegt. Vorwiegend betroffen sind die kleinen Arterien des Hirnstamms und der Basalganglien. CT oder MRT können unauffällig sein, oder Läsionen kleiner als 15 mm zeigen, die sich vorwiegend subkortikal befinden. Hinweise auf eine kardioembolische Ursache und relevante Stenosen der großen hirnversorgenden Arterien sollten fehlen.

Als **OC** werden Hirninfarkte klassifiziert, denen unterschiedliche, seltene Ursachen, beispielsweise eine Vaskulitis, Gerinnungsstörungen oder eine Gefäßdissektion, zugrunde liegen. Klinik- und CT-Befunde umfassen somit das gesamte Spektrum des akuten ischämischen Hirninfarktes.

In der Kategorie **UND** werden Infarkte zusammengefasst, denen trotz eingehender Untersuchungen, keine oder nur mehrere konkurrierende Ursachen zugeschrieben werden konnten. Offiziell gibt es also zwei Subkategorien: Kategorie „kryptogen“ versus „zwei oder mehr potentielle Ursachen“. In dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen den Subkategorien differenziert.

### **3.2.2 National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS**

Die Schlaganfallskala des National Institute of Health erfasst durch Vergabe von Punktwerten das neurologische Defizit in Bezug auf Bewusstsein, Orientierung, Kooperation, Gesichtsfeld, mimische Muskulatur, Paresen, Sensibilität, Ataxie, Dysarthrie, Sprache und Neglect. Damit eignet sie sich sowohl in der Akutsituation im Hinblick auf weiterführende Entscheidungen und therapeutische Maßnahmen wie die Lysetherapie, als auch als klinischer Verlaufsparemeter. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 42 Punkte, wobei eine geringe Punktzahl eine geringe Beeinträchtigung repräsentiert (genaue Zusammensetzung der Items siehe Abb. 3 im Anhang, S. 57<sup>1</sup>).

### **3.2.3 Modifizierte Rankin Skala - mRS**

Die modifizierte Rankin Skala (mRS) gibt den Grad der Beeinträchtigung bzw. den Funktionsverlust an, den Patienten nach einem Schlaganfall erlitten haben. Die Skala ist sehr grob unterteilt und erstreckt sich von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod). Die mRS ist die am häufigsten eingesetzte Skala zur Messung des klinischen Outcomes bei Schlaganfallpatienten.

0 = Keine Symptome

1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen;

kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten

2 = Geringe Funktionseinschränkung;

unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen

Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen

3 = Mäßige Funktionseinschränkung;

bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen

4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung;

unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen

5 = Schwere Funktionseinschränkung;

bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit

6 = Tod

### **3.3. Definition der Outcome-Parameter und der Responder-Analyse**

Als ein favorable Outcome wurde ein mRS Score am 90. Tag nach Schlaganfallereignis (d90) von 0-1 gewertet. Ein independent Outcome wurde Patienten mit einem mRS Score (d90) von 2 zugewiesen. Patienten mit einem mRS Score von >2 wurden der Kategorie Death/Dependency zugeordnet.

Der Responder-Analyse lag die von Adams et al. vorgeschlagene Definition zugrunde (Adams et al. 2004). Sie basiert auf dem mRS Score (d90) und NIHSS Score. Demnach lag ein Ansprechen auf die Lysetherapie vor, wenn

- bei einem NIHSS Score <8, der mRS Score (d90) nicht mehr als 0 betrug
- bei einem NIHSS Score von 8-14, ein mRS Score (d90) von 0-1 erreicht wurde
- bei einem NIHSS Score von >14, ein mRS Score (d90) von 0-2 erzielt wurde

Als sICB wurde jegliche Dokumentation einer postthrombolytischen Blutung in der Kontrollbildgebung gewertet.

### **3.4 Software**

Die Weiterverarbeitung der magnetresonanztomographischen Bilder erfolgte offline an einem Arbeitsrechner mit LINUX als Betriebssystem.

#### **3.4.1 MRicro**

MRicro diente der Konvertierung der Bilddaten in das dreidimensionale ANALYZE-Bildformat (\*.img).

### 3.4.2 MRvision

Das Programm MRvision ermöglicht u.a. die Bearbeitung klinischer MRT-Datensätze, insbesondere die der zerebralen Bildgebung. In dieser Arbeit wurde MRvision zur Läsionsvolumetrie verwendet. Dabei konnte mit dem Schwellenwertverfahren (threshold-Funktion) das anatomische Korrelat der Diffusions- und Perfusionsstörung identifiziert und anhand der verschiedenen Segmente pixelweise mittels der Region-of-Interest (ROI)-Funktion quantifiziert werden.

### 3.5 Läsionsvolumetrie- Auswertung der Bilddatensätze mit MRvision

Die der Studie zugrunde liegenden Sequenzen entstammen dem zentralen Archiv der neuroradiologischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf. Die Bilder lagen im DICOM-Format vor. Sie wurden mittels des Bildbearbeitungsprogramms Merge eFilm Workingstation (Merge Healthcare) hochgeladen und auf einen externen Wechseldatenträger überspielt. Für die Studie waren folgende Sequenzen relevant:

- 1.) Initiale Diffusionsbildgebung: ADC (apparent diffusion coefficient) mit den b-Werten (0, 500, 1000)
- 2.) Initiale Perfusionsbildgebung: TTP (time to peak), Perfusionsquellbilder
- 3.) Diffusionsgewichtete Verlaufsuntersuchung (DWI Follow-up): ADC (apparent diffusion coefficient) mit den b-Werten (0, 500, 1000)

Mit Hilfe von MRicro wurden die Bilder in das ANALYZE-Format überführt und in einem Projektverzeichnis gespeichert.

Initial wurde die Größe des Infarktareals der prätherapeutischen Diffusions- und Perfusionsbilder ausgewertet. Die Berechnung der 60 diffusionsgewichteten Bilder (je 20 Schichten, drei unterschiedliche echo time (TE) bzw. b-Werte) erfolgte mittels der Fitting-Funktion des MRVision-Programmes. Aus den T2-gewichteten Bildern wurde nach Anpassen (geringster Abstand der Summenquadrate) und Auflösen der monoexponentiellen Formel ( $M = M_0^{(-TE/T2)}$  mit TE = 15,75, 135) nach T2 ein quantitativer Bilddatensatz (qT2) ermittelt. Die ADC-Parameterbilder wurden mittels Stejskal-Tanner-



Formel von MRVision berechnet. Zur Berechnung wurden folgende Parameter eingestellt: „M=M<sub>0</sub>..., Noise threshold: 100, b-Werte: 1000, 500, 0). Anschließend wurden sowohl die ADC-map als auch der quantitative T2-Datensatz im ANALYZE-Format abgespeichert.

### **3.5.1. DWI-Bildgebung**

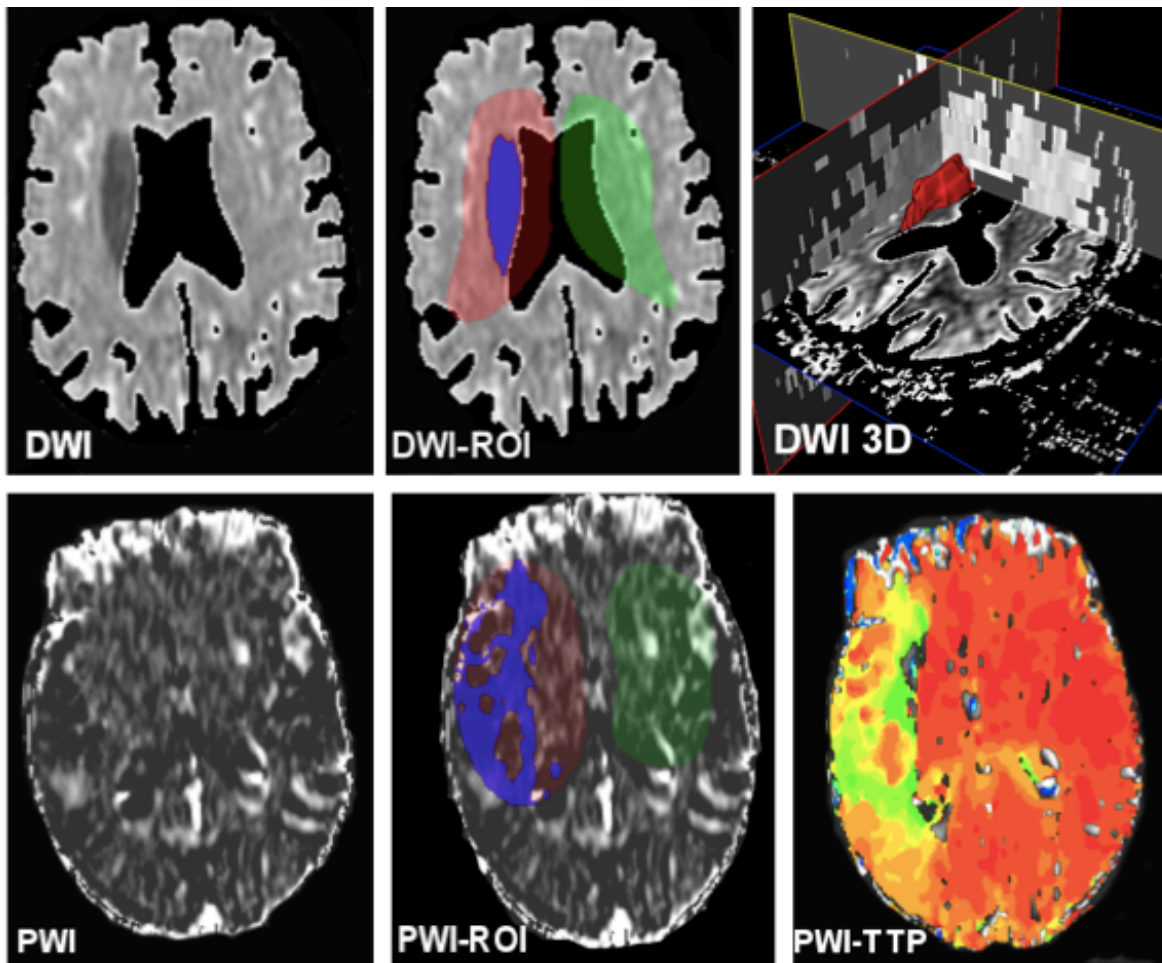
Zur Quantifizierung des Läsionsvolumens kam das manuelle Schwellenwertverfahren nach dem Thresholding-Prinzip (Grauwertdiskriminierung) zur Anwendung. Bei der Bestimmung des optimalen Schwellenwerts für die entsprechende ROI (siehe Abb. 4) wurden im manuellen Threshold-Modus in MRVision zunächst die Grenzwerte für den Diffusionsparameter b (Minimum, „lower“  $1e^{-10}$  und Maximum, „upper“  $1e^{-03}$ ) angegeben. Mit dieser Grenzwerteinstellung wurde zunächst die gesunde, nicht infarzierte Hemisphäre unter Aussparung der Liquorräume umfahren. Aus sämtlichen Graustufen innerhalb des ausgewählten Farbraums berechnete das Programm anschließend einen Mittelwert (mean). Zur Optimierung der Schwellenwertgrenzen wurden nun 80% des Mittelwerts als neue Obergrenze festgelegt. Schließlich konnte die lädierte Hemisphäre umfahren werden. Aufgrund des neuen oberen Grenzwerts wurde nun das infarzierte Areal, d.h. die Läsion in Voxel angegeben. Dieser Wert wurde für jede einzelne Schicht in eine Tabelle übertragen, dort in ml umgerechnet und anschließend zu einem Gesamtwert addiert.

### **3.5.2 PWI-Bildgebung**

Die PWI-Sequenzen wurden manuell mittels der „gamma variate fit“-Funktion gefittet. Als Fitting-Parameter wurden eingegeben: TR 1,5 s (repetition time), Timepoints 40 (Anzahl der Scans, entspricht Anzahl aller Bilder dividiert durch die Anzahl der Bilder eines Scans), TE 37 ms (echo time).

Im TTP-Bild konnte mittels manuellem „threshold“ die Läsionsgröße ausgemessen werden. Der Grauwertbereich wurde zunächst zwischen 1 und  $6e^1$  definiert. Nach Berechnung des Mittelwerts der nicht lädierten Hemisphäre wurden zum Mittelwert 4 s addiert und als neue Untergrenze eingegeben. Anschließend wurde die Läsion im gleichen Verfahren ermittelt, wie bei den DWI-Sequenzen (siehe Abb. 4).

**Abb. 4:** Läsionsvolumetrie anhand der DWI- und PWI-Sequenzen mit MRVision



### 3.6. Statistische Auswertung

Die epidemiologischen und klinischen Daten wurden zusammen mit den Ergebnissen der Läsionsvolumetrie in eine Excel-Datei eingepflegt und schließlich in das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 18, Chicago) überführt. Zur Kalkulation der signifikanten Unterschiede innerhalb der metrischen Daten und ordinalen Parameter unter Frauen und Männern kam der „Mann-Whitney U-Test“ zum Einsatz.

Die restlichen Daten setzten sich aus nominalen Parametern zusammen. Da bei der Studienpopulation nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden durfte, wurde der  $\chi^2$ -Test (Chi-Quadrat-Test) mit der Einstellung Fisher's exact Test bei der Auswertung der nominalen Daten ausgewählt.

Sowohl für den Mann-Whitney U-Test, als auch den  $\chi^2$ -Test wurde als Signifikanzniveau ein p-Wert von kleiner als 0,05 festgelegt, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % entspricht. Im Rahmen der deskriptiven statistischen Auswertung zur Beschreibung des Patientenkollektivs und der Gruppenanalyse bezüglich des Geschlechts wurden, so weit möglich, folgende Kenngrößen ermittelt: Häufigkeit als absolute Zahl und in Prozent, Median und interquartile range (IQR).

Untersucht wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Wahrscheinlichkeit, ein gutes klinisches Ergebnis zu erzielen (favorable Outcome/independent Outcome). Ein schlechtes Outcome (Death/Dependency) stellte ein mRS Score über 2 dar. Zusätzlich wurde mit Hilfe von rank sum eine Responderanalyse durchgeführt. Ferner wurde untersucht, ob das Geschlecht Auswirkungen auf den Therapieerfolg hat nach den in Kap. 3.3 genannten Kriterien (Responder-Analyse).

Zur Identifizierung von prognostisch wichtigen klinischen und radiologischen Parametern (Alter, Geschlecht, NIHSS Score, OTT, DWI-Läsionsvolumen) wurde eine multivariate logistische Regression angewandt. Bei starker Korrelation zwischen NIHSS Score und DWI-Läsionsvolumen wurde der NIHSS Score im Rahmen einer Korrektur aus der Regressionsanalyse entfernt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation und klinische Daten

Bei 33 von 189 Patienten fehlte mindestens einer der Basisparameter (Alter/Geschlecht/NIHSS Score bei Aufnahme/OTT/mRS Score d90/DWI-Läsionsvolumen), sodass diese bereits vor der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden und insgesamt Daten von 156 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Zahlen jeweils auf 156 Patienten.

Bei der Geschlechterverteilung dominierten leicht die Männer (87, 55,8%) gegenüber den Frauen (69, 44,2%). Das mittlere Alter lag zum Zeitpunkt der Bildgebung im Median bei 64 Jahren (IQR 58-75,8). Dabei verteilten sich die Patienten über einen Altersbereich zwischen 27 und 93 Jahren. Die Patienten wurden im Median mit einem NIHSS Score von 15 (IQR 10-18) in der Klinik aufgenommen.

Bei 129 (82,7%) Patienten wurde der Schlaganfall nach den TOAST Kriterien ätiologisch klassifiziert. In 42 (32,6%) Fällen wurde der Infarkt auf eine arterio-arterielle Embolie zurückgeführt. Einen kardio-embolischen Infarkt erlitten 68 (52,7%,  $n=129$ ) Patienten, bei 4 (3,1%) Patienten lag dem Infarkt eine andere bekannte Ursache zugrunde. In 15 (11,6%) Fällen blieb die Ätiologie ungeklärt. In der Studienpopulation fand sich kein Patient mit einem mikroangiopathisch bedingtem Infarkt.

**Tab. 1: Klinische Daten der Stichprobe (n=156)**

Alter (Jahre), Median (IQR)	64 (58-75,8)
Geschlecht = weiblich, n (%)	69 (44,2)
Seite des Schlaganfalls = links, n (%)	106 (67,9)
NIHSS, Median (IQR)	15 (10-18)
Ätiologie des Schlaganfalls n=129, n (%)	
Makroangiopathie mit/ohne ACI-Stenose	42 (32,6)
Kardiale Embolie	68 (52,7)
Mikroangiopathie	0 (0)
Andere Ursachen	4 (3,1)
Unbestimmte Ursachen	15 (11,6)

#### 4.1.1 Ergebnisse zu klinischen Untersuchungen, Vorerkrankungen und Vormedikation

Zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung wiesen 50 (39,4%, n=127) Patienten eine absolute Arrhythmie (AA) im EKG auf. Die medianen Blutdruckwerte lagen bei systolisch 160 mmHg (145-177,5) und diastolisch 90 mmHg (80-100). In der duplexsonographischen Untersuchung der Halsgefäße fand sich bei 42 Patienten (34,4%, n=122) eine ipsilaterale Stenose der A.carotis interna (ACI) und bei 12 Patienten (12,5%, n=120) eine kontralaterale Stenose bezogen auf die betroffene Hemisphäre. Die Läsion betraf in 67,9% der Fälle die linke Hemisphäre und damit deutlich häufiger als die rechte Seite.

In der klinischen Laboranalyse war der CRP-Wert mit durchschnittlich 11 mg/L (IQR 7-20,75, n=42) leicht erhöht.

Bei 63 (48,5%, n=132) Patienten war als Vorerkrankung ein Vorhofflimmern bekannt. Orale Antikoagulantien wurden von 5 (3,9%, n=130) Patienten eingenommen. Weitere 21 (16,2%, n=130) nahmen ASS ein. Nur 2 (1,5%, n=130) Patienten erhielten Clopidogrel. Zum Aufnahmezeitpunkt waren 87 (66,4%, n=131) Patienten bekannt an arteriellem Hypertonus und 25 (19,1%, n=131) an Diabetes mellitus erkrankt. Insgesamt 17 (13%, n=131) Patienten hatten bereits mindestens einen Hirninfarkt in der Vorgeschichte erlitten.

**Tab.2: Apparative Untersuchungen, Labor, Vorerkrankungen und Vormedikation der Studienpopulation**

##### Apparative Untersuchungen

Aufnahme EKG AA, n (%)	50 (39,4, n=127)
Duplex ACI Stenose ipsilateral, n (%)	42 (34,4, n=122)
Duplex ACI Stenose kontralateral, n (%)	12 (12,5, n=120)
RR syst. (mmHg), Median (IQR)	160 (145-177,5, n=105)
RR diast. (mmHg), Median (IQR)	90 (80-100, n=105)

##### Labor

CRP( mg/L), Median (IQR)	11 (7-20,75, n=42)
Hb (g/dL), Median (IQR)	13,95 (12,9-15, n=100)
Hkt (g/dL), Median (IQR)	41 (38-44, n=99)
Leukozyten (Tausend/ml), Median (IQR)	5,2 (4,4-8,1, n=100)
Thrombozyten (pro ml), Median (IQR)	247 (203,8-296,3, n=98)
Kreatinin (mg/100ml), Median (IQR)	0,9 (0,8-1,0, n =97)
Glucose( ml/dL), Median (IQR)	117,5 (103-142,8, n=96)
Fibrinogen (g/L), Median (IQR)	3,4 (2,9-4,3, n=88)

### **Vorerkrankungen**

Hypertonie, n (%)	87 (66,4, n=131)
Diabetes mellitus, n (%)	25 (19,1, n=131)
Vorhofflimmern, n (%)	63 (48,5, n=132)
Hirnfarkt in Vorgeschichte, n (%)	17 (13, n=131)

### **Vormedikation**

ASS, n (%)	21 (16,2, n=130)
Clopidogrel, n (%)	2 (1,5, n=130)
Orale Antikoagulation, n (%)	5 (3,9, n=130)

---

## **4.1.2 Ergebnisse zur Lysetherapie und Läsionsvolumetrie**

Das gesamte Patientenkollektiv (n=156) erhielt eine intra-venöse Lysetherapie. Die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Thrombolyse (OTT) betrug 165min (entspricht 2h 45min, IQR 133,75-210), wobei 115 (73,7%) innerhalb des 4,5h-Zeitfensters behandelt wurden und 41 (26,3%) zwischen 4,5h und maximal 5,5h.

Das mediane Läsionsvolumen betrug in der Diffusionswichtung 16,1 ml (IQR 8,22-36,75) und 97,0 ml (IQR 51,7-175, n=147) in der Perfusionswichtung.

**Tab. 3: Zeitfenster der Lysetherapie und Läsionsvolumina der Studienpopulation**

---

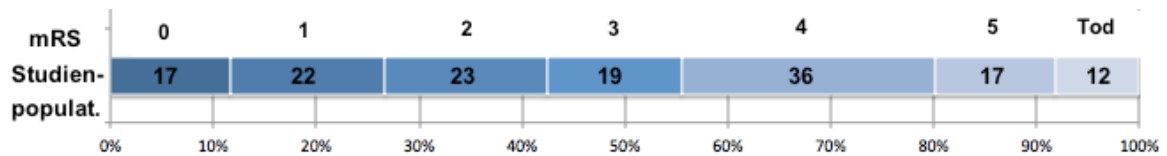
Zeit Symptombeginn bis Lyse (OTT) (min), Median (IQR)	165 (134-210)
i.v. Thrombolyse im 4,5h Zeitfenster, n (%)	115 (73,7)
i.v. Thrombolyse 4,5h – 5,5h nach Symptombeginn, n (%)	41 (26,3)
DWI-Läsionsvolumen (ml), Median (IQR)	16,1 (IQR 8.22-36,75)
PWI-Läsionsvolumen (ml), Median (IQR)	97 (IQR 51,7-175, n=147)

---

### 4.1.3 Ergebnisse zu Outcome, Response und Komplikationen

Die Patienten hatten am 90. Tag nach Lysetherapie einen durchschnittlichen mRS Score von 3 (IQR1-4).

**Balkendiagramm 1:** Outcome der gesamten Studienpopulation (mRS d90)



In der sog. Responderanalyse nach den in Kap. 3.3 genannten Kriterien sprach rund ein Drittel der Patienten (51, 32,7%) auf die Lysetherapie an (Responder).

Der Großteil der Patienten hatte ein zufriedenstellendes Outcome: 49 (31,4%) Patienten wiesen ein favorable Outcome auf (mRS Score 0-1) und weitere 72 (46,2%) ein independent Outcome (mRS Score 1-2). Die restlichen 29 (18,6%) Patienten wiesen einen mRS Score von mehr als 2 auf und wurden damit der Kategorie Death/Dependency zugeordnet. Insgesamt 6 (3,8%) Patienten erlitten als Komplikation eine symptomatische intrakranielle Blutung (sICB). Weitere 12 (7,7%) waren an den Folgen des Schlaganfalls bzw. der Lysetherapie verstorben.

**Tab. 4: Outcome, Response und Komplikationen in der Studienpopulation (n=156)**

mRS Score d90, Median (IQR)	3 (1-4)
Responder, n (%)	51 (32,7)
Favorable Outcome (mRS Score 0-1), n (%)	49 (31,4)
Independent Outcome (mRS Score 1-2), n (%)	72 (46,2)
Death-dependcy (mRS Score >2), n (%)	29 (18,6)
sICB, n (%)	6 (3,8)
Tod, n (%)	12 (7,7)

### 4.2 Gruppenvergleich Frauen vs. Männer

Im Gruppenvergleich waren Frauen im Durchschnitt 7 Jahre älter (69 vs. 62 Jahre,  $p=0,006$ ), sie wurden ab Symptombeginn ca. 20 Minuten früher mit rtPA behandelt (OTT, 150 min. vs. 172,5 min,  $p=0,015$ ) und hatten kleinere DWI-Läsionsvolumina (11,3 ml vs. 19,87 ml,  $p=0,014$ ) und PWI-Läsionsvolumina (87,0 ml vs. 119,1 ml,  $p=0,026$ ). In der

Follow-up DWI-Läsionsmessung fand sich kein statistisch relevanter Unterschied (26,9 ml vs. 41,7 ml,  $p=0,221$ ).

Auch in der Schwere des Schlaganfalls bei Klinikvorstellung gab es keinen Unterschied: Frauen und Männer waren mit einem NIHSS Score von im Median 15 klinisch gleich schwer betroffen.

**Tab. 5: Gruppenvergleich klinische Daten, Lyseparameter und Läsionsvolumen**

	Frauen	Männer	p-Wert
Alter (Jahre), Median (IQR)	69 (59,5-80,0, n=69)	62 (55,0-71,0, n=87)	<b>0,006*</b>
NIHSS, Median (IQR)	15 (9,0-19,0, n=69)	15 (11,0-18,0, n=87)	0,983
Zeit Symptombeginn bis Lyse (OTT) (min), Median (IQR)	150 (120,0-196,3, n=69)	172,5 (140,0-210,0, n=87)	<b>0,015*</b>
Lyse unter 4,5 h, n (%)	52 (81,3)	63 (76,8)	0,548
DWI-Läsionsvolumen (ml), Median (IQR)	11,30 (6,7-32,0, n=69)	19,87 (9,9-38,1, n=87)	<b>0,014*</b>
PWI-Läsionsvolumen (ml), Median (IQR)	87,0 (46,8-143,4, n=63)	119,1 (55,5-215,3, n=84)	<b>0,026*</b>
DWI-Läsionsvolumen follow-up (ml), Median (IQR)	26,9 (11,7-68,8, n=31)	41,7 (18,2-119,1, n=32)	0,221

#### 4.2.1 Gruppenvergleich Infarktetiologie

Frauen hatten mit 69,5 % vs. 38,6% deutlich häufiger kardio-embolisch bedingte Infarkte ( $p=0,001$ ). Männer hingegen hatten häufiger einen makroangiopathisch bedingten Infarkt: 45,7% der Männer vs. 16,9% der Frauen ( $p=0,001$ ).

**Tab. 6: Gruppenvergleich Infarktetiologie nach TOAST-Klassifikation ( $\chi^2$ -Test)**

TOAST	Frauen, n=59	Männer, n=70	p-Wert
Makroangiopathie mit/ohne ACI-Stenose, n (%)	10 (16,9, n=59)	32 (45,7, n=70)	<b>0,001*</b>
Kardiale Embolie, n (%)	41 (69,5, n=59)	27 (38,6, n=70)	
Mikroangiopathie, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Andere Ursachen, n (%)	0 (0)	3 (4,3)	
Unbestimmte Ursachen, n (%)	7 (11,9)	8 (11,4)	



#### 4.2.2. Gruppenvergleich Ergebnisse apparativer und laborchemischer Untersuchungen sowie der betroffenen Hemisphäre

Passend zur Ätiologieverteilung fielen Frauen im Aufnahme-EKG häufiger mit einer absoluten Arrhythmie auf (51,7% vs. 29,0%,  $p=0,011$ ). Männer hingegen wiesen signifikant häufiger eine ipsilaterale Stenose der A. carotis interna (46,3% vs. 20,0%,  $p=0,004$ ) auf.

Dezente Unterschiede fanden sich in den Ergebnissen der klinischen Laboranalysen, wonach Frauen niedrigere Hämoglobin- und Hämatokritwerte hatten ( $p=0,002$ ) und eine höhere Thrombozytenkonzentration im Blut ( $p=0,028$ ) bei leicht niedrigeren Kreatininwerten ( $p=0,027$ ).

Bei beiden Geschlechtern war die linke Hemisphäre häufiger betroffen, als die rechte.

Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Vorerkrankungen und der Vormedikation.

**Tab. 7: Gruppenvergleich apparativer und laborchemischer Untersuchungen sowie der betroffenen Hemisphäre**

	Frauen	Männer	p-Wert
Aufnahme EKG Absolute Arrhythmie, n (%)	30 (51,7, n=58)	20 (29,0, n=69)	<b>0,011*</b>
Duplex ACI Stenose ipsilateral, n (%)	11 (20,0, n=55)	31 (46,3, n=67)	<b>0,004*</b>
Duplex ACI Stenose kontralateral, n (%)	5 (9,1, n=55)	10 (15,4, n=65)	0,408
RR syst. (mmHg), Median (IQR)	160 (148-180, n=49)	160 (140-170, n=56)	0,524
RR diast. (mmHg), Median (IQR)	90 (80-97, n=49)	94 (80-100, n=56)	0,251
CRP (mg/L), Median (IQR)	13,5 (8,5-41,0, n=18)	10,5 (6,2-18,0, n=24)	0,242
Hb (g/dL), Median (IQR)	13,5 (12,4-14,4, n=46)	14,4 (13,5-15,3, n=54)	<b>0,002*</b>
Hkt (g/dL), Median (IQR)	39,1 (36,6-42,3, n=46)	42,8 (39,8-45,0, n=53)	<b>0,002*</b>
Leukozyten (1000/ml), Median (IQR)	5,0 (4,4-7,9, n=46)	5,4 (4,5-8,5, n=54)	0,281
Thrombozyten (1000/ml), Median (IQR)	261 (220,5-318,0, n=46)	233,5 (194,0-277,0, n=52)	<b>0,028*</b>
Kreatinin (mg/100ml), Median (IQR)	0,8 (0,7-1,0, n=44)	0,9 (0,8-1,1, n=53)	<b>0,027*</b>
Glucose (ml/dL), Median (IQR)	121,5 (103,3-141,8, n=44)	116 (102,3-145, n=52)	0,909
Fibrinogen (g/L), Median (IQR)	3,5 (2,8-4,3, n=38)	3,2 (2,9-4,5) [n=50]	0,561
Infarkt linke Hemisphäre, n (%)	45 (65,2, n=69)	61 (70,1, n=87)	0,801
Infarkt rechte Hemisphäre, n (%)	23 (33,3%, n=69)	25 (28,7, n=87)	
Infarkt beide Hemisphären, n (%)	1 (1,4, n=69)	1 (1,1, n=87)	

**Tab. 8: Gruppenvergleich Vorerkrankungen und gerinnungshemmende Medikation**

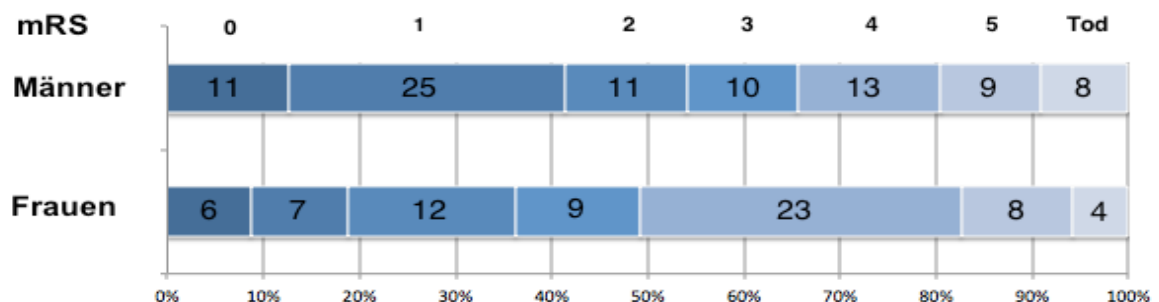
	Frauen	Männer	p-Wert
Hypertonie, n (%)	44 (73,3, n=60)	43 (60,6, n=71)	0,14
Diabetes mellitus, n (%)	11 (18,3, n=60)	14 (19,7, n=71)	1
Vorhofflimmern, n (%)	34 (55,7, n=61)	29 (40,8, n=71)	0,116
Hirnfarkt in Vorgeschichte, n (%)	6 (10,0, n=60)	11 (15,5, n=71)	0,438
ASS, n (%)	10 (16,9, n=59)	11 (15,5, n=71)	1
Clopidogrel, n (%)	0 (0, n=59)	2 (2,8, n=71)	0,5
Orale Antikoagulation, n (%)	3 (5,1, n=59)	2 (2,8, n=71)	0,658

### 4.2.3 Gruppenvergleich Outcome, Response und Komplikationen

Hinsichtlich des Outcomes fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Diese fanden sich vor allem im guten Outcome, d.h. im favorable und independent Outcome. So hatten Frauen mit einem durchschnittlichen mRS Score von 4 (*Median, IQR 2-4*) am 90. Tag nach Lysetherapie ein deutlich schlechteres Ergebnis als Männer mit einem durchschnittlichen mRS Score von 2 (*Median, IQR 1-4*). Beim favorable Outcome waren die Frauen mit 18,8% vs. 41,4% Männer wesentlich schwächer vertreten ( $p=0,003$ ) und auch beim independent Outcome fanden sich durchschnittlich weniger Frauen (36,2% vs. 54,0%,  $p=0,035$ ). Gleichzeitig zeigte die Responder-Analyse, dass Frauen tatsächlich weniger stark von einer Lyse profitierten: 20,3% der Frauen sprachen per definitionem auf die Lysetherapie an, wohingegen Männer mit 42,4% doppelt so stark vertreten waren ( $p=0,004$ ).

Hinsichtlich der Mortalität, einer symptomatischen intrazerebralen Blutung (sICB) sowie einem schlechten Outcome (Death/Dependency) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p_{sICB}=0,229$ ,  $p_{dependency}=0,387$ ,  $p_{Death}=0,551$ ).

**Balkendiagramm 2: Outcome Gruppenvergleich (mRS d90)**



**Tab. 9: Gruppenvergleich Outcome, Response und Komplikationen**

	Frauen (n=69)	Männer (n=87)	p-Wert
mRS d90, Median (IQR)	4 (2-4)	2 (1-4)	<b>0,046*</b>
Responder, n (%)	14 (20,3)	37 (42,4)	<b>0,004*</b>
Favorable outcome (mRS 0-1), n (%)	13 (18,8)	36 (41,4)	<b>0,003*</b>
Independent outcome (mRS 1-2), n (%)	25 (36,2)]	47 (54,0)	<b>0,035*</b>
Death-dependancy (mRS>2), n (%)	12 (17,4)	17 (19,5)	0,387
sICB (sympt. Intrazerebrale Blutung), n (%)	1 (0,7)	5 (4,4)	0,229
Tod, n (%)	4 (5,8)	8 (9,2)	0,551

### 4.3 Regressionsanalyse: Untersuchung der Einflussfaktoren und Prädiktoren

In der multivariaten binär-logistischen Regressionsanalyse mit Geschlecht als unabhängiger Variable und favorable Outcome, independent Outcome und Response als abhängige Variablen (siehe Tab. 10) zeigte sich, dass die Läsionsgröße direkt mit dem NIHSS Score korrelierte. Bei Ausschluss des NIHSS Scores aus der Regressionsanalyse erwies sich die Größe der DWI-Läsion sowohl als unabhängiger Prädiktor für beide Kategorien des guten Outcomes (favorable Outcome:  $p=0.004$ , independent Outcome:  $p=0.002$ ), als auch für das Ausmaß des Erfolgs der Lysetherapie (Response:  $p=0.045$ ).

Das Alter war ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor für ein gutes klinisches Ergebnis (favorable Outcome:  $p=0.002$ , independent Outcome:  $p<0.001$ ), schien jedoch für das Ansprechen auf die Lysetherapie eine untergeordnete Rolle zu spielen ( $p=0.214$ ).

Das weibliche Geschlecht stellte sich als unabhängiger negativer Prädiktor für ein favorable Outcome ( $p=0.002$ ) und für das Ansprechen auf die Lysetherapie ( $p=0.006$ ) heraus. Für ein independent Outcome war das weibliche Geschlecht mit  $p=0.064$  nur knapp über der statistischen Signifikanzgrenze.

Ferner zeigte sich in der Auswertung der Daten eine verlängerte OTT als unabhängiger Prädiktor für ein favorable Outcome ( $p=0.013$ ), nicht jedoch für ein independent Outcome oder Response ( $p_{fav.outcome}=0.530$ ,  $p_{response}=0.97$ ).

**Tab. 10: Ergebnisse der multivariaten binär-logistischen Regressionsanalyse, n=156**

---

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Favorable Outcome</i>			
Alter (Jahre)	0.946	0.914-0.979	<b>0.002</b>
DWI Läsionsvolumen Tag 0 (ml)	0.974	0.956-0.992	<b>0.004</b>
Geschlecht (w)	0.324	0.139-0.755	<b>0.009</b>
OTT (min)	1.007	1.002-1.013	<b>0.013</b>
<i>Independent Outcome</i>			
Alter (Jahre)	0.932	0.901-0.965	<b>&lt;0.001</b>
DWI Läsionsvolumen Tag 0 (ml)	0.975	0.959-0.990	<b>0.002</b>
Geschlecht (w)	0.484	0.225-1.042	0.064
OTT (min)	1.002	0.996-1.007	0.530
<i>Response</i>			
Alter (Jahre)	0.981	0.952-1.011	0.214
DWI Läsionsvolumen Tag 0 (ml)	0.985	0.970-1.000	<b>0.045</b>
Geschlecht (w)	0.334	0.919-0,981	<b>0.006</b>
OTT (min)	1.005	0.999-1.010	0,97

---

## **5. Diskussion**

### **5.1 Einfluss des Geschlechts auf das klinische Outcome und Ansprechen auf MRT-basierte Lysetherapie des Schlaganfalls – Hauptergebnisse**

In der vorliegenden Studie war das weibliche Geschlecht, unabhängig vom Alter der Patientinnen, mit einem schlechteren klinischen Ergebnis nach MRT-basierter Thrombolyse assoziiert.

In unserer Studie erzielten Frauen trotz gleich starker Ausprägung der klinischen Symptomatik (Median NIHSS Score 15), im Median 8,5ml kleineren DWI-Läsionen und einer rund 20 Minuten früheren rtPA Gabe ein schlechteres klinisches Ergebnis am 90. Tag nach der Lysetherapie. Die Hypothese, dass das weibliche Geschlecht einen von der effektiven Infarktgröße unabhängigen, negativen Prädiktor für Outcome und Response auf eine Thrombolyse darstellt, wurde dadurch bestätigt. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Korrektur für etablierte Prädiktoren für ein schlechtes Outcome wie höheres Alter und größere Läsionsvolumina erhalten. In der multivariaten Analyse erwiesen sich neben dem weiblichen Geschlecht, das Alter der Patienten, der NIHSS Score und die DWI-Läsionsgröße (nach Ausschluss des NIHSS Scores als Störfaktor, da eine hochgradige Korrelation mit dem DWI-Läsionsvolumen bestand) als unabhängige negative Prädiktoren, wodurch auch die zweite Hypothese bestätigt wurde.

Zwischen Geschlecht und Tod oder Abhängigkeit fand sich hingegen keine statistisch relevante Assoziation. Auch die Komplikationsrate für symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB) war zwischen der Männer- und Frauenkohorte vergleichbar.

Neben dem unterschiedlichen Outcome und Ansprechen auf die Thrombolyse-Therapie mit rtPA unterschieden sich Männer und Frauen auch in weiteren klinischen und demographischen Parametern. Im Gruppenvergleich waren Frauen in unserer Studie im Median 7 Jahre älter als die Männer und hatten deutlich häufiger einen kardioembolischen Infarkt. Männer wiesen hingegen häufiger arteriosklerotische Stenosen im Bereich der A. carotis interna auf und dadurch Infarkte arterio-arterieller thrombembolischer Genese auf.

## **5.2 Outcome nach Lysetherapie des schämischen Schlaganfalls und die Rolle des Geschlechts: Bezug zu bisherigen Erkenntnissen und wissenschaftlicher Literatur**

Zu der Fragestellung, ob das Geschlecht Einfluss auf das Outcome und Ansprechen auf die Lysetherapie mit rtPA hat, gibt es zahlreiche Untersuchungen, gleichzeitig jedoch sehr heterogene Daten. In der Ära vor der Thrombolysetherapie war das weibliche Geschlecht nachweislich (auch unter statistischer Berücksichtigung des höheren Alters, der Vorerkrankungen und diverser anderer Störfaktoren bzw. etablierter Prädiktoren) mit einem schlechteren Outcome, höherem Risiko für eine Depression, schlechterer Lebensqualität in Bezug auf körperliche und geistige Gesundheit und häufigerer Institutionalisierung nach ischämischem Schlaganfall assoziiert (Carod-Artal et al. 2000; Holroyd-Leduc et al. 2000; Ramani et al. 2000; Kapral et al. 2005; Niewada et al. 2005; Gray et al. 2007; Irie et al. 2015). Wie in Kap. 2.7.1 geschildert, schien die Thrombolysetherapie die Ungleichheiten zwischen Männern und Frauen zumindest in Bezug auf das unmittelbare und mittelfristige funktionale Outcome zu nivellieren und man konnte schlussfolgern, dass Frauen stärker von einer Lyse profitierten als Männer (Kent et al. 2005; Hill et al. 2006; Kent et al. 2008; Reeves et al. 2008).

Elkind et al. legten 2007 als eine der ersten Arbeitsgruppen Daten vor, in welchen ein relevanter Unterschied im favorable Outcome (Definition wie in unserer Arbeit: mRS d90 0-1) zu Gunsten der Männer ersichtlich wurde (32,3% der Männer vs. 23,4% der Frauen, Quotenverhältnis 2.12; 95% CI 1.11-4.03, in unserer Arbeit 36% vs. 13%,  $p=0,003$ ) trotz leicht erhöhter Mortalität in der Männerkohorte (Quotenverhältnis 0.45; 95% CI 0.20-1.01) (Elkind et al. 2007). Elkind et al. untersuchten die 333 Patienten der GAIN-Studie, die eine Thrombolyse innerhalb von max. 3 Stunden erhielten (Glycine Antagonist in Neuroprotection for Patients with Acute Stroke Americas Trial, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie). Die Studienpopulation ist mit derjenigen der vorliegenden Arbeit vergleichbar: Frauen und Männer waren gleich schwer betroffen bei nahezu identischem Schweregrad im Vergleich zu unserer Kohorte (NIHSS Score im Median 14 vs. 15 in der vorliegenden Arbeit) bei leicht abweichender Altersstruktur (Frauen im Median 73; Männer 69;  $p=0,04$ ). Ferner fand sich in der Verteilung der Ätiologie eine Parallele zu unseren Daten: Männer der GAIN-Studie hatten ebenfalls häufiger Infarkte arterio-arterieller Genese (41% vs. 31%, in der vorliegenden Arbeit: 32% vs. 10%). Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ist jedoch durch ein

Detail eingeschränkt: Für die Analyse der GAIN-Studie wurden sog. early-responder ausgeschlossen, d.h. Patienten, die innerhalb von einer Stunde nach Thrombolyse wieder symptomfrei geworden waren.

Blinzler et al. kamen 2011 bei der Untersuchung von 320 Patienten aus dem Erlangener Schlaganfallregister, die nach rtPA-Thrombolyse (3h-Zeitfenster) innerhalb von 24h oder bei Entlassung komplett symptomfrei geworden waren indirekt zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit (Blinzler et al. 2011). Die Patienten, die solch einen Verlauf aufwiesen, waren jünger ( $p=0,025$ ), häufiger männlich ( $p=0,032$ ), hatten mildere Schlaganfallsymptome und seltener kardio-embolische Infarkte ( $p=0,030$ ) und erzielten insgesamt ein deutlich besseres Outcome nach 90 Tagen (mRS Score).

Auch in einer Publikation von Delgado et al. aus dem Jahre 2010 trat bei weiblichen Patientinnen weniger wahrscheinlich eine klinische Besserung der Symptomatik auf (definiert als Verbesserung des NIHSS Scores um mindestens 4 Punkte) (Delgado et al. 2010).

Der Großteil der bisher vorliegenden Publikationen kam jedoch zu von unserer Arbeit abweichenden Ergebnissen in Bezug auf den Einfluss des Patientengeschlechts auf Outcome und Response nach Lysetherapie. Die wichtigste Vergleichsliteratur mit ähnlicher Fragestellung stellen die 2005 erstellten, gepoolten Analysen der großen randomisierten placebo-kontrollierten Studien (ATLANTIS A und B, NINDS rtPA Studie und ECASS II) durch Kent et al. (Kent et al. 2005), das systematische Review 16 verschiedener klinischer Studien (inkl. einer eigenen Untersuchung) von Meseguer et al. (Meseguer et al. 2009), die Analyse von Larenzano et al. des Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) (Lorenzano et al. 2013) sowie die prospektive Studie von Förster et al. dar (Förster et al. 2009).

Die Studienpopulation ( $n=2178$ ) der gepoolten Analyse von Kent et al. (Kent et al. 2005) war ähnlich alt wie unsere (Frauen 65,4 vs. Männer 69,0 im Median) und Frauen waren ebenfalls im Median älter als Männer ( $p=0,02$ ), was sich allgemein mit Daten der o.g. Analysen sowie großer Schlaganfallregister und populationsbasierter Studien deckt (Kapral et al. 2005; Reeves et al. 2008; Appelros et al. 2009; Petrea et al. 2009).

Bei Kent et al. fand sich ebenfalls kein Unterschied im NIHSS Score der beiden Kohorten, der im Median jeweils bei 13 lag und in etwa mit dem medianen Schweregrad unserer

Patienten vergleichbar ist. In der Untersuchung von Kent et al. kam Frauen rund 25 Minuten ( $p < 0,0001$ ) früher eine Lysetherapie zu, was sich ebenfalls mit unserem Ergebnis deckt (22,5 min früher,  $p = 0,015$ ). Die mediane OTT ist bei Kent et al. jedoch deutlich länger als in unserer Studie (Frauen: 245 min; bei uns 150 min). Unser Ergebnis hierzu ist mit den OTT-Zeiten aus der Meta-Analyse von Meseguer et al. (Meseguer et al. 2009) vergleichbar (zwischen 136 bis 170 min).

Kent et al. stellten keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern im Favorable Outcome (Definition wie in unserer Studie; mRS d90 0-1) nach Thrombolyse fest (Frauen 40,5%, Männer 38,5%,  $p = 0,50$ ), wohingegen in unserer Studie prozentual ähnlich viele Männer ein favorable Outcome erzielten (41,4%), Frauen jedoch deutlich weniger häufig (18,8%,  $p = 0,004$ ). Die mediane sICB-Rate lag bei Kent et al. (Kent et al. 2005) bei den für CT-basierten Studien typischen 7,9% (bei uns MRT-basierte Lyse; 3,8%, wie z.B. auch bei Förster et al. (Förster et al. 2009)) und war wie in unserer Studie in beiden Kohorten ähnlich ausgeprägt.

Keine der bisher erwähnten Vergleichsuntersuchungen unternahm eine Korrektur für das DWI-Volumen, jedoch erfassten Kent et al. den ASPECTS (Alberta stroke program early CT Score) mit dem Verschlüsse der A. cerebri media topographisch mittels cCT-Scans quantifiziert werden (Barber et al. 2000). Von maximal 10 zu erreichenden Punkten gehen Werte unter/gleich 7 mit einem schlechteren Outcome nach Thrombolyse einher. Der ASPECT Score ist somit ein zuverlässiger radiologischer Prädiktor für Outcome und Response nach Lysetherapie (Aviv et al. 2007). Es fanden sich hierin bei Kent et al. zwischen Frauen und Männern keine Unterschiede ( $p = 0,73$ ), in unserer Analyse divergierte die Größe der DWI-Läsionsvolumina zwischen Frauen und Männern jedoch ( $p = 0,014$ ), wobei man klarstellen muss, dass zwar beiden radiologischen Messverfahren nachweisbar eine prädiktive Rolle zukommt, sie unter einander jedoch nicht vergleichbar sind (u.a. wegen unterschiedlicher Sensitivität für Ischämie zwischen CT und MRT, ASPECTS auf A.Media-Stromgebiet begrenzt, ASPECTS Ordinalskala vs. DWI-Volumen in ml numerisch erfasst).

Bezüglich des Outcomes kamen 2013 auch Lorenzano et al. zu ähnlichen Ergebnissen: Frauen und Männer hatten gleich gute Chancen auf ein favorable/independent Outcome (Lorenzano et al. 2013). Männer wiesen jedoch eine höhere Mortalität auf (OR, 1.19; 95%



CI, 1.10-1.29;  $p=0.00003$ ) und bargen ein höheres Risiko für eine sICB (OR, 1.25, 95% CI, 1.04-1.51;  $p=0.02$ ).

In der Meta-Analyse von Meseguer et al. untersuchten insgesamt 11 der 16 Studien den Effekt des Geschlechts auf das Outcome nach Thrombolyse (Meseguer et al. 2009). Die Ergebnisse der einzelnen Studien der Meta-Analyse sind untereinander (und in Bezug auf unsere Ergebnisse) jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da z.T. sehr unterschiedliche Definitionen eines guten Outcomes zugrunde lagen. Je nach Studie wurde ein mRS d90 0-1 oder 0-2 als gutes Outcome gewertet. In einer Studie wurde die Kombination aus Barthel-Index und Follow-up Status nach 5 Monaten herangezogen. Nach Anpassung der bekannten Störfaktoren konnte keine einzige dieser Studien eine Geschlechter-Disparität im Outcome messen (inkl. Analyse der SITS-MOST Register Daten durch Wahlgren et al. 2007). Aus den Daten des Bichat Clinical Registry (Meseguer et al. 2009) ging ebenfalls kein statistisch relevanter Unterschied im Outcome zwischen Frauen und Männern hervor. Lediglich Di Legge et al. (Legge et al. 2006) beobachteten einen positiven Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und einem sog. „major neurologic improvement“, einer starken klinisch-neurologischen Besserung, definiert als NIHSS Score 0-1 oder Verbesserung um mind. 8 NIHSS Punkte, jeweils innerhalb von 24h (OR, 3; 95% CI, 1.53-5.90;  $p=0.001$ ).

Eine statistisch relevante Diskrepanz im Schweregrad der Symptomatik bei Klinikvorstellung (NIHSS Score) fanden nur das Team um Meseguer et al. selbst (Bichat Clinical Registry Daten) sowie Gómez-Choco et al. (Gómez-Choco et al. 2008). Letztere widmeten sich allerdings ausschließlich über 80 Jahre alten Patienten, so dass diese Studienpopulation kaum mit unserer zu vergleichen ist. Der mediane NIHSS Score variiert in den einzelnen Untersuchungen zwischen 10 und 16 Punkten, aber tendenziell kann man auch im Hinblick auf spätere Publikationen (Lai et al. 2005; Barrett et al. 2007) sagen, dass Studien, die einen Unterschied zwischen Frauen und Männern im NIHSS Score zum Aufnahmezeitpunkt messen, in der Minderzahl sind.

Förster et al. beobachteten keine Geschlechterunterschiede im Outcome und Komplikationen, jedoch, analog zu unseren Ergebnissen, einen überproportionalen Anteil an kardio-embolisch bedingten Infarkten in der Frauengruppe (44,1% vs. 27,8%,  $p=0,004$ ) (Förster et al. 2009). In unserer Studie ist dieser Trend noch akzentuierter (69,5% vs. 38,6%,  $p=0,001$ ) und stellt wahrscheinlich den wichtigsten Hinweis für eine Erklärung des

starken Outcome-Unterschieds zwischen den Geschlechtern dar, worauf in Kap. 5.3.1 eingegangen wird. Die Studienpopulation bei Förtster et al. war zwar im Median milder betroffen als die der vorliegenden Arbeit (NIHSS Score Frauen: 11,0, Männer: 9,5) hatte jedoch eine ähnliche mediane OTT, ähnliche sICB-Raten und der Großteil der Patienten (79,3%) erhielt eine MRT-basierte Lyse, so dass in dieser Hinsicht die Daten von Förtster et al. am ehesten mit unseren zu vergleichen sind.

Keines der Ergebnisse der bisher erwähnten Publikationen ist ohne Vorbehalt mit unseren Daten vergleichbar, da keine von ihnen ausschließlich MRT-basierte Lyse durchführte, sondern i.d.R. CT oder eine Mischung aus CT- und MRT-basierter Lyse, wodurch sich auch unterschiedliche Behandlungszeitfenster ergeben. Ferner lagen den Studien unterschiedliche Outcome-, Response- und sICB-Definitionen zugrunde und nicht alle Untersuchungen fanden retrospektiv, so wie unsere, statt, so dass beim Vergleich der jeweiligen Daten diverse Verzerrungsaspekte zu berücksichtigen sind.

Beim Vergleich zu bisherigen Veröffentlichungen kann man zusammenfassend sagen, dass bisher keine Studie zu solch einer großen Disparität im Outcome wie unsere gekommen ist (bis auf die Studien vor der Etablierung der Lysetherapie). Teilergebnisse, wie dem, dass Frauen tendenziell ein schlechteres Outcome haben und häufiger kardial-embolisch bedingte Infarkte erleiden, Männer wiederum häufiger arterio-arterielle Verschlüsse aufweisen, bestätigen allerdings Daten einiger vorangehender Publikationen.

Letzlich lassen sich die starken Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den einzelnen Studien im Hinblick auf die Rolle des Geschlechts für das klinische Ergebnis nach Thrombolyse bei Schlaganfall nicht einfach erklären. Es lässt sich spekulieren, dass Unterschiede in der Auswahl der Stichproben, welche nicht in den erfassten klinischen Charakteristika abgebildet sind, eine Rolle spielen.

### **5.3 Warum haben Frauen tendenziell ein schlechteres Outcome nach ischämischem Schlaganfall und rtPA-Thrombolyse?**

#### **Mögliche Deutungen der Ergebnisse und Erklärungsansätze für die Disparität.**

##### **5.3.1 Unterschiede in der Infarktätiologie**

Bereits in der großen International Stroke Trial wurde beobachtet, dass Frauen häufiger Vorhofflimmern aufwiesen (Niewada et al. 2005). Ferner konnte das Auftreten von Atherosklerose in den letzten Jahrzehnten durch konsequente Behandlung mit Antihypertensiva und Statinen reduziert werden. Die derzeitigen Studien zeigen dadurch Trends zu einer relativen Zunahme an kardioembolisch bedingten Hirninfarkten auf, was den insgesamt hohen Anteil an kardio-embolisch bedingten Infarkten in unserer Studienpopulation erklären könnte (Bogiatzi et al. 2014). Mittlerweile gilt es aber auch als erwiesen, dass ältere Frauen eine höhere Prävalenz für Vorhofflimmern haben, da diese mit jedem gelebten Jahrzehnt prozentual ansteigt (Zoni-Berisso et al. 2014). Es liegen Studien vor, die nahelegen, dass kardioembolisch bedingte Infarkte i.d.R. große Territorialinfarkte darstellen (Förster et al. 2009) und mit einer deutlich stärkeren, neurologischen Beeinträchtigung und höheren Mortalität einhergehen, als Infarkte anderer Ätiologie (Lin et al. 1996; Marini et al. 2005). Territorialinfarkte könnten aufgrund ihrer Größe schlechter auf Lysetherapie ansprechen, wie bereits Förster et al. postulierten (Förster et al. 2009). Kimura et al. zeigten, dass Vorhofflimmern ein unabhängiger Prädiktor für Nicht-Rekanalisation des Gefäßverschlusses war und kardio-embolisch bedingte Infarkte unter i.v. rtPA-Therapie insgesamt seltener rekanalisierten (Kimura et al. 2008). In einer etwas späteren Publikation von Kimura et al. zeigte sich, dass Patienten mit Vorhofflimmern nach i.v. rtPA-Thrombolyse (3-Stunden-Zeitfenster) ein deutlich schlechteres 90-Tage-Outcome aufwiesen (Kimura et al. 2009), was auch Šaňák et al. beobachteten (Šaňák et al. 2010). Der sehr hohe Anteil an kardio-embolisch bedingten Infarkten bei den Patientinnen unserer Studienpopulation und deren deutlich schlechteres Outcome im Vergleich zur Männergruppe untermauert diese Hypothese und könnte den Hauptgrund für die Disparität im Outcome darstellen.

Widersprüchlicherweise gelten jedoch Thromben der Kardioembolien als leichter, schneller und weniger fragmentiert zu lysieren (Molina et al. 2004). Untersuchungen der kardioembolischen Thromben ergaben einen, verglichen zu anderen Thromben, sehr hohen Fibringehalt, wofür rtPA eine hohe molekularbiologische Affinität aufweist (Marder et al.

2006). Gleichzeitig ist nicht auszuschließen, dass dieses Phänomen schwächer zum Outcome beiträgt als die Schwere der neurologischen Beeinträchtigung durch die ausgedehnte Infarzierung beim Territorialinfarkt.

Eine weitere Erklärung für das bessere Outcome der Männer in unserer Studie könnte in der Natur der arterio-arteriell bedingten und lokal okkludierten Ischämien liegen: Atherosklerose bildet sich, im Gegensatz zu kardialen Embolien, i.d.R. kontinuierlich über längere Zeiträume aus. Diese latente Mangelversorgung mit Sauerstoff führt zur Entwicklung von Kollateralgefäßen, welche dann im Falle einer Ischämie eine entscheidende Ersatzperfusion gewährleisten und somit die Chancen auf ein gutes Outcome entscheidend erhöhen (Calleja et al. 2013; Singer et al. 2014; Leng et al. 2016).

### **5.3.2 Rolle der Sexualhormone**

Bei starken geschlechtsbedingten Unterschieden in der Medizin sind Erklärungsmodelle, in denen Sexualhormone tragend sind, naheliegend. Aufgrund des deutlich schlechteren Outcomes bei Frauen unter konservativer Schlaganfalltherapie, widmeten sich bereits früh zahlreiche Studien möglichen Einflussfaktoren, die die große Diskrepanz erklären könnten. Hierzu gibt es folglich sowohl in der klinischen als auch (tier-)experimentellen Forschung zahlreiche Untersuchungen.

Im Tierversuch mit Mäusen konnte dargestellt werden, dass bei Okklusion der A. cerebri media die weiblichen Tiere kleinere Läsionen erlitten, als die männlichen. Ovariectomierte Weibchen wiesen jedoch genauso große Läsionsvolumina wie Männchen auf. Unter Östrogen-Substitution der ovariectomierten Mäuse konnte dieser Effekt jedoch revidiert werden, so dass hier deutlich wird, dass zumindest im Tierversuch Östrogen eine Rolle in der Schlaganfallhämodynamik zu spielen scheint (McCullough et al. 2001). Auch ist von Östrogen bekannt, dass es eine ausgeprägte Wirkung auf Gefäßendothel hat, die Gefäßdilatation und den Blutfluss im Gegensatz zu Testosteron fördert (Krause et al. 2006). Dies ist im Einklang mit einer klinischen Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und arteriellen Gefäßreagibilität mittels Dopplersonographie an männlichen und weiblichen Probanden durch Matteis et al. (Matteis et al. 1998). Hier wiesen Frauen nach der Menopause im Vergleich zu Männern und prämenopausalen Frauen eine deutlich schlechtere Gefäßreagibilität auf, d.h. sie konnten weniger gut über Mechanismen der Vasodilatation die zerebrale Perfusion regulieren und aufrecht erhalten. Das Alter der

Vergleichspersonen wurde in dieser Untersuchung stets angepasst, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Effekt nicht rein altersbedingt ist, sondern tatsächlich durch Hormonumstellungen im Klimakterium begünstigt wird. Gleichzeitig drängt sich zumindest in Bezug auf klinische Implementationen eine Einschränkung dieser Hypothese auf: Die protektive Funktion des Östrogens kann lediglich für prämenopausale Frauen angenommen werden. Die Mehrheit der Schlaganfälle wird jedoch weit nach dem Klimakterium erlitten. Die Women Estrogen Stroke Trial Studie zeigte auf, dass exogen zugeführtes Östrogen nach einem stattgehabten Schlaganfall oder einer TIA weder das Risiko senkte, einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, noch die Mortalität (Viscoli et al. 2001). Weitere Sekundärpräventionsstudien beobachteten sogar ein erhöhtes Re-Infarkt-Risiko unter oraler Östrogen Substitution (Billeci et al. 2008). Eine placebo-kontrollierte Primärpräventionsstudie der The Women's Health Initiative untersuchte ferner prothrombotische Effekte unter Östrogensubstitution (CEE; conjugated equine estrogen mit Medroxyprogesteron-Acetat), musste jedoch aufgrund deutlich erhöhter Schlaganfallraten abgebrochen werden (Manson et al. 2013). Somit erwies sich die Östrogensubstitutionstherapie als Sekundärprävention in der Schlaganfallbehandlung ungeeignet.

In der tierexperimentellen Grundlagenforschung zum Schlaganfall wurde der Fokus bisher eher auf die Rolle der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogen und Progesteron) gelegt. Die Meta-Analyse von Quillinan et al. widmete sich jedoch vordergründig den männlichen Geschlechtshormonen (Androgenen). Hier wurde deutlich, dass in Bezug auf zerebrale Ischämien Testosteron sowohl eine neuroprotektive als auch neurotoxische Rolle zukommen kann (Quillinan et al. 2014).

Zusammenfassend muss man sagen, dass trotz vielfältiger und komplexer Erkenntnisse zur Rolle der Sexualhormone bisher keine Daten vorliegen, die tatsächlich Konsequenzen für den klinischen Alltag implizieren. Der Blick auf die Rolle der Androgene könnte jedoch eine weitere wichtige Perspektive sein, um Ergebnisse, die eine Geschlechterdisparität aufweisen, besser einordnen zu können.

### **5.3.3 Unterschiede in der Prämorbidität**

Frauen weisen nachweisbar häufiger Prämorbiditäten und relevante Einschränkungen vor dem Infarktereignis auf (engl. pre-stroke function/disability, erfasst z.B. über Aktivitäten des täglichen Lebens, ATL) (Di Carlo et al. 2003; Lai et al. 2005). Diese können das Outcome, auch nach Altersanpassung, nachhaltig verschlechtern, wie die Analyse der Daten aus dem Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) project verdeutlicht (Lisabeth et al. 2015). Hierzu zählen auch kognitive Einschränkungen vor Infarktereignis wie z.B. beginnende oder manifeste Demenz.

Der pre-stroke Status der Patienten der vorliegenden Arbeit wurde nur grob durch den mRS Score erfasst, so dass denkbar ist, dass Unterschiede in der Prämorbidität durchaus zu dem Geschlechterunterschied im Outcome beigetragen haben, jedoch nicht hinreichend quantifiziert und validiert wurden.

### **5.3.4 Soziodemographische Unterschiede**

Aufgrund der höheren Lebenserwartung leben Frauen in ihren späten Lebensjahren häufiger allein, was regelmäßig mit einer sozialen Isolation einher geht. Ferner sind Frauen häufiger verwitwet und leben in einer Pflegeeinrichtung (Boden-Albala et al. 2005). All dies sind nachweislich wichtige Faktoren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes nach Infarktereignis verbunden sind und in dieser Studie das Ergebnis beeinflusst haben könnten.

## **5.4 Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse**

Trotz der MRT-basierten Auswahl der Patienten für die Lysetherapie wurde die OTT (onset-to-treatment time) mit in die Regressionsanalyse einbezogen, was das widersprüchliche Ergebnis erklären könnte. Demnach war in der vorliegenden Arbeit eine verlängerte OTT für ein favorable Outcome ein unabhängiger Prädiktor ( $p=0.013$ ), nicht für ein independent Outcome oder Response ( $p_{fav.outcome}=0.530$ ,  $p_{response}=0.97$ ). Dieses Ergebnis zur OTT ist aus unserer Sicht aufgrund der MRT-basierten Lyse nicht zu verwerten, da wie bereits in Kapitel 2.6 geschildert, deutliche Evidenz vorliegt, dass der OTT lediglich bei CT-basierter Lysetherapie eine positiv-prädiktive Rolle zukommt (Köhrmann et al. 2006; Thomalla et al. 2006a). Die MRT-basierte Patientenauswahl kann im späteren Zeitfenster zu einer „Positivselektion“ von Patienten mit einem vorteilhaften

Befundmuster gefährdet haben. Bei z.B. kleinen Infarktläsionen oder Nachweis von Risikogewebe bergen bestimmte Patienten bessere Chancen auf ein gutes Outcome in Bezug auf den klinischen Verlauf und ein Ansprechen auf eine Thrombolyse. Möglicherweise wurden im späteren Zeitfenster nur diese „positiv-selektierten“ Patienten für eine Thrombolyse in Betracht gezogen. Hierdurch ließe sich das Paradox eines besseren Outcomes bei später behandelten Patienten erklären.

Ein weiterer Faktor könnte sein, dass Patienten mit kardio-embolischen Infarkten und arterio-arteriellen Infarkten (die in unserer Studie dominierten) aufgrund der stark imponierenden und leichter zu erkennenden Symptomatik sehr zügig notfallmäßig vorgestellt wurden und der Vorteil einer kurzen OTT dadurch an Aussagekraft verliert. Diese Hypothese wurde auch in der Analyse von Dong et al. formuliert, da dort eine kurze OTT nur bei mikroangiopathisch bedingten Infarkten mit entsprechend milder Symptomatik und dadurch verzögerter Vorstellung sowie Behandlung eine positiv prädiktive Rolle zukam (Dong et al. 2015). Infarkte dieser Ätiologie waren in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit jedoch nicht vertreten.

Ferner ist anzumerken, dass aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien (Ausschluss von Patienten ohne Lyseindikation, bei fehlenden Basis-Parametern sowie bei intra-arterieller Lyse), der retrospektiven Analyse der Daten und der MRT-basierten Lyse ein Selektions-Bias vorliegt, durch den z.B. eine ungewöhnlich homogene Patientenpopulation abgebildet wurde. Auch ist die Studienpopulation vergleichsweise klinisch schwer betroffen, d.h. milder betroffene Patienten sind kaum in den Daten repräsentiert.

Inter-Rater Effekte sind nicht auszuschließen, da z.B. der NIHSS Score von verschiedenen, jeweils diensthabenden Ärzten erhoben wurde.

Eine methodische Schwäche der Studie könnte sein, dass die Lokalisation des Infarkts nur grob nach der betroffenen Hemisphäre erfasst wurde (rechts vs. links), nicht unterteilt in Infarkttyp (z.B. Grenzzonen- vs. Territorialinfarkt) und die arteriellen Stromgebiete weder erfasst, noch in die Analyse einbezogen wurden. Einige Daten suggerieren aber, dass sowohl die betroffene Hemisphäre als auch das explizite Stromgebiet einer bestimmten Arterie über das Outcome entscheiden können (Moulin et al. 2000; Legge et al. 2006). Eine weitere Analyse konnte z.B. belegen, dass die prädiktive Rolle des DWI-Läsionsvolumens auf der rechten Hemisphäre erst bei höheren Volumina zum Tragen kommt als auf der linken, und dann dennoch insgesamt schwächer ausgeprägt ist, so dass

deutlich wird, dass tatsächlich von einem relevanten Zusammenhang zwischen Prädiktoren und der genaueren Infarktlokalisierung ausgegangen werden kann, der sich in den Ergebnissen unserer Studie nicht abbilden kann (Schaefer et al. 2015).

Eine detaillierter Status wichtiger Parameter (pre-stroke disability/function) vor Infarkt ereignis wie z.B. Wohnstatus allein oder in Pflegeeinrichtung, der kognitive Status, wurde nicht erfasst, obwohl dieser erwiesenermaßen entscheidend in Bezug auf das Outcome sein kann (Lisabeth et al. 2015) und auch den Schweregrad des Infarkts bei Aufnahme stark beeinflusst, so dass hierdurch wichtige Einflussfaktoren auf das Outcome übersehen werden konnten.

### **5.5 Implikationen, die sich für die klinische Arbeit und weitere Forschung ergeben**

Unsere Daten deuten darauf hin, dass Frauen in der Schlaganfallprävention, -forschung und -behandlung besondere Aufmerksamkeit verdienen.

Es bedarf weiterer und detaillierterer Analysen, die z.B. sowohl die Infarktlokalisierung als auch die pre-stroke disability genau erfassen, um die Rolle des Geschlechts auf das Outcome und Ansprechen auf die Lysetherapie weiter zu verstehen.

Es ist wichtig, die Faktoren zu identifizieren, die die Wirkungen von rtPA modifizieren, um bei der Auswahl von Patienten für die Lysetherapie, jene mit einem günstigen Behandlungsprofil besonders zu berücksichtigen, da die Vorteile der rtPA-Therapie gegen ihre Risiken abgewogen werden müssen.

Ferner könnten genauere Erkenntnisse dabei helfen, die Primärprävention für Patientinnen besser zu gestalten und sie bezüglich ihrer Prognose nach dem Schlaganfall kompetenter zu beraten.



## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden, retrospektiven Analyse wurde untersucht, ob das Geschlecht von Schlaganfallpatienten, die nach MRT-Kriterien mit rtPA behandelt wurden, Einfluss auf das klinische Outcome hat. In der Literatur gibt es widersprüchliche Berichte zu geschlechtsspezifischen Effekten der Thrombolyse beim akuten Schlaganfall. Eine Arbeit, die das Volumen der Diffusionsläsion berücksichtigt, fehlt derzeit, so dass das DWI- und PWI-Läsionsvolumen in unsere Analyse einbezogen wurden. Folgende Hypothesen wurden hierbei formuliert: (1) Das weibliche Geschlecht ist ein vom DWI-Läsionsvolumen unabhängiger Prädiktor eines schlechten klinischen Outcomes sowie schlechterem Ansprechens auf die Lysetherapie sowie (2) die Größe des DWI-Läsionsvolumens stellt einen unabhängigen negativen Prädiktor dar.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden Daten von 156 Schlaganfallpatienten erfasst und statistisch ausgewertet. Alle Patienten wurden innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn mittels Schlaganfall-MRT untersucht und intravenös mit rtPA behandelt. Das Volumen der DWI-Infarktläsion wurde voxelbasiert aus den multiparametrischen MRT-Aufnahmen ermittelt. Etablierte Risikofaktoren und Prädiktoren sowie klinische Parameter wurden Patientenakten entnommen. Der Schweregrad der neurologischen Symptomatik wurde mittels NIHSS Score eingeschätzt. Die Infarktätiologie wurde nach den TOAST-Kriterien bestimmt. Das Outcome wurde mittels mRS Score 90 Tage nach Schlaganfallereignis eingeschätzt.

In unserer Studie zeigte sich, dass Frauen trotz schnellerer Behandlung, seltener ein gutes klinisches Ergebnis erzielten. Frauen hatten deutlich häufiger kardio-embolisch bedingte Infarkte, Männer häufiger makroangiopathisch bedingte Infarkte. In der multivariaten binär-logistischen Regression waren geringeres Alter, kleinere DWI-Läsion vor Thrombolyse, männliches Geschlecht und eine längere Zeit zwischen Symptombeginn und Thrombolyse unabhängige Prädiktoren eines guten klinischen Outcomes. Das paradoxe Ergebnis zur OTT sehen wir a.e. durch die MRT-basierte Patientenselektion erklärt, in der Patienten mit einer guten Prognose vor allem im späten Zeitfenster durch das MRT gut detektiert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie widersprechen dem Großteil vorangehender Untersuchungen. Es liegt jedoch keine direkt vergleichbare Publikation vor, da bisher keine Untersuchung ausschließlich MRT-basierte Lyse vornahm, was einen entscheidenden Unterschied in der Patientenselektion dargestellt und das Ergebnis wesentlich mit beeinflusst haben könnte.

## 7. Summary

This analysis investigated whether the sex of stroke patients that were treated with rtPA according to MRI criteria influences clinical outcome. There are conflicting reports on gender-specific effects of thrombolysis in acute stroke. A study that includes the volume of early ischemic brain lesion as an important prognostic and outcome influencing factor is currently missing. Therefore the DWI and PWI lesion volumes were included in our analysis. We hypothesized that (1) female sex is a predictor of poor clinical outcome and response to thrombolysis disregardless of the size of the DWI lesion volume and (2) large DWI lesion volumes independantly predict negative outcome.

Data from 156 retrospectively selected stroke patients were recorded and statistically evaluated. There were 69 (44,2%) women and 87 (55,8%) men, mean age was 64 (IQR 58-75,8). All patients underwent an MRI scan within 6 hours of symptom onset and i.v. rtPA thrombolysis according to stroke unit standard requirements in Germany. The DWI and PWI lesion volume was determined on the basis of MRI images. The severity of the neurological symptoms was assessed by the NIHSS score. Stroke etiology was determined according to TOAST criteria. Outcome was assessed by mRS score on day 90 after stroke event. Established risk factors and predictors as well as clinical characteristics were retrieved from patient records.

Our study demonstrates that despite faster treatment, women less often achieved good clinical outcome compared to men. Women had cardio-embolic infarctions significantly more frequently, whereas men presented more often with the large-artery sclerosis type infarcts. In multivariable binary logistic regression, younger age, small DWI lesion before thrombolysis, male sex and a longer time between symptom onset and thrombolysis were independent predictors of good clinical outcome. We assume that MRI-based selection of patients caused the clearly paradox result regarding the OTT since MRI detects patients with good chances for a response to thrombolysis especially well in the later timewindow. The results of our study do not support most of the previous publications in this field. However, there is no fully comparable research since to the best of our knowledge, no study exclusively carried out MRI-based thrombolysis evaluation, which could have represented a decisive difference in patient selection and could have significantly influenced the result.

## Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (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
- Adams HP, Leclerc JR, Bluhmki E, Clarke W, Hansen MD, Hacke W (2004): Measuring outcomes as a function of baseline severity of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 18, 124–129
- Alhazzaa M, Sharma M, Blacquiére D, Stotts G, Hogan M, Dowlatshahi D (2013): Thrombolysis despite recent stroke: a case series. *Stroke* 44, 1736–1738
- Appelros P, Stegmayr B, Terént A (2009): Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 40, 1082–1090
- Arnold M, Kappeler L, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Fischer U, Keserue B, Remonda L, Schroth G, Mattle HP (2007): Recanalization and Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis in Middle Cerebral Artery and Internal Carotid Artery Occlusion: Does Sex Matter? *Stroke* 38, 1281–1285
- Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S (2007): Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 28, 1975–1980
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000): Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet Lond Engl* 355, 1670–1674
- Barrett KM, Brott TG, Brown RD, Frankel MR, Worrall BB, Silliman SL, Case LD, Rich SS, Meschia JF, Ischemic Stroke Genetics Study Group (2007): Sex differences in stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc* 16, 34–39
- Barrett KM, Ding YH, Wagner DP, Kallmes DF, Johnston KC, ASAP Investigators (2009): Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days: results of the Acute Stroke Accurate Prediction (ASAP) trial serial imaging substudy. *Stroke* 40, 2422–2427
- Billeci AMR, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G (2008): Hormone replacement therapy and stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 6, 112–123
- Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M (2011): Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 31, 185–190
- Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MSV, Rundek T, Sacco RL (2005): Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology* 64, 1888–1892
- Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD (2014): Secular Trends in Ischemic Stroke Subtypes and Stroke Risk Factors. *Stroke* 45, 3208–3213
- Bousser M-G (1999): Stroke in Women: The 1997 Paul Dudley White International Lecture. *Circulation* 99, 463–467
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870

- Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1996): Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 27, 373–380
- Calleja AI, Cortijo E, García-Bermejo P, Gómez RD, Pérez-Fernández S, Del Monte JM, Muñoz MF, Fernández-Herranz R, Arenillas JF (2013): Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 20, 795–802
- Carod-Artal J, Egido JA, González JL, Seijas EV de (2000): Quality of Life Among Stroke Survivors Evaluated 1 Year After Stroke: Experience of a Stroke Unit. *Stroke* 31, 2995–3000
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008): General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117, 743–753
- Delgado MG, Michel P, Naves M, Maeder P, Reichhart M, Wintermark M, Bogousslavsky J (2010): Early profiles of clinical evolution after intravenous thrombolysis in an unselected stroke population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81, 282–285
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D, European BIOMED Study of Stroke Care Group (2003): Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 34, 1114–1119
- Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grässel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas P (2009): [Stroke etiology and long-term need of care in ischemic stroke patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77, 714–719
- Dong Y, Cao W, Ren J, Nair DS, Parker S, Janel JL, Swanson-Devlin TG, Beck JM, Mathews M, McNeil CJ, et al. (2015): Vascular Risk Factors in Patients with Different Subtypes of Ischemic Stroke May Affect Their Outcome after Intravenous tPA. *PLoS ONE* 10
- Elkind MSV, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC, GAIN Americas Investigators (2007): Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 68, 842–848
- Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS (2005): Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation* 112, 1687–1691
- Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, Hennerici M, Szabo K (2009): Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 40, 2428–2432
- Forsting M (2010): Acute stroke imaging. *Neuroradiology* 52, 173
- Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, Culea V, Beitzke M, Lang W, Enzinger C, Fazekas F (2014): Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke* 45, 1632–1638
- Gómez-Choco M, Obach V, Urra X, Amaro S, Cervera A, Vargas M, Chamorro A (2008): The response to IV rt-PA in very old stroke patients. *Eur J Neurol* 15, 253–256
- Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H-C (2001): Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559–2566

- Gray LJ, Sprigg N, Bath PMW, Boysen G, Deyn PPD, Leys D, O'Neill D, Ringelstein EB (2007): Sex Differences in Quality of Life in Stroke Survivors: Data From the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* **38**, 2960–2964
- Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, Sanchez-Gonzalez V, Hernandez-Medrano I, Defelipe-Mimbrera A, Matute MC, Alonso-Arias MA, Alonso de Leciñana M, Masjuan J (2012): Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* **19**, 390–394
- Hamann GF (2010): Lyse beim Schlaganfall: Von der Theorie zur Praxis.
- Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS (2006): MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* **66**, 1159–1163
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002): MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* **360**, 7–22
- Hill MD, Kent DM, Hinchey J, Rowley H, Buchan AM, Wechsler LR, Higashida RT, Fischbein NJ, Dillon WP, Gent M, et al. (2006): Sex-Based Differences in the Effect of Intra-Arterial Treatment of Stroke: Analysis of the PROACT-2 Study. *Stroke* **37**, 2322–2325
- Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV (2000): Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke* **31**, 1833–1837
- Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T (2015): Sex Differences in Short-Term Outcomes After Acute Ischemic Stroke: The Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* **46**, 471–476
- Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, Warach S, GAIN, Citicoline, and ASAP Investigators (2007): Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke* **38**, 1820–1825
- Jungehülsing GJ, Nolte CH, Brunecker P, Villringer A (2006): MR-Bildgebung beim akuten Schlaganfall - Ergebnisse aus dem ImagingNet im Kompetenznetz Schlaganfall. *Nervenheilkunde* **25**, 927–932
- Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, Cheung AM, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (2005): Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* **36**, 809–814
- Kent DM, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker HP (2005): Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke* **36**, 62–65
- Kent DM, Buchan AM, Hill MD (2008): The gender effect in stroke thrombolysis: of CASES, controls, and treatment-effect modification. *Neurology* **71**, 1080–1083
- Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibasaki K, Kobayashi K, Inoue T (2008): Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* **267**, 57–61
- Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J (2009): IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* **276**, 6–8
- Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebich JB (2010): Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. *Neuroradiology* **52**, 189–201

- Knoflach M, Matosevic B, Rücker M, Furtner M, Mair A, Wille G, Zangerle A, Werner P, Ferrari J, Schmidauer C, et al. (2012): Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* **78**, 279–285
- Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W (2006): MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* **5**, 661–667
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschritte Neurol · Psychiatr* **70**, 657–662
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* **32**, 2735–2740
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke* **37**, 1179–1183
- Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU (2015): Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology* **44**, 24–29
- Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA (2006): Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md* **1985** **101**, 1252–1261
- Lai S-M, Duncan PW, Dew P, Keighley J (2005): Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis* **2**, A13
- Legge SD, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V (2006): Neglecting the Difference: Does Right or Left Matter in Stroke Outcome After Thrombolysis? *Stroke* **37**, 2066–2069
- Leng X, Fang H, Leung TWH, Mao C, Miao Z, Liu L, Wong KS, Liebeskind DS (2016): Impact of collaterals on the efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **87**, 537–544
- Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1996): Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* **27**, 1760–1764
- Lisabeth LD, Brown DL, Hughes R, Majersik JJ, Morgenstern LB (2009): Acute stroke symptoms: comparing women and men. *Stroke* **40**, 2031–2036
- Lisabeth LD, Reeves MJ, Baek J, Skolarus LE, Brown DL, Zahuranec DB, Smith MA, Morgenstern LB (2015): Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome. *Stroke* **46**, 860–863
- Löfmark U, Hammarström A (2007): Evidence for age-dependent education-related differences in men and women with first-ever stroke. Results from a community-based incidence study in northern Sweden. *Neuroepidemiology* **28**, 135–141
- Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, Tatlisumak T, Roffe C, Wahlgren N, Toni D, SITS Investigators (2013): Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke* **44**, 3401–3406

- MacMahon S, Rodgers A (1994): Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* **12**, S5-14
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, et al. (2013): The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the Intervention and Post-Stopping Phases. *JAMA J Am Med Assoc* **310**, 1353–1368
- Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, Ovbiagele B, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, et al. (2006): Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* **37**, 2086–2093
- Marini C, Santis FD, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A (2005): Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. *Stroke* **36**, 1115–1119
- Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M (1998): Age and Sex Differences in Cerebral Hemodynamics: A Transcranial Doppler Study. *Stroke* **29**, 963–967
- McCullough LD, Alkayed NJ, Traystman RJ, Williams MJ, Hurn PD (2001): Postischemic estrogen reduces hypoperfusion and secondary ischemia after experimental stroke. *Stroke* **32**, 796–802
- Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, Arnaiz C, Cabrejo L, Slaoui T, Guidoux C, Olivot J-M, Abboud H, Lapergue B, et al. (2009): Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* **40**, 2104–2110
- Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J (2004): Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke* **35**, 486–490
- Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D (1990): Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* **11**, 423–429
- Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Berger E, Chavot D, Rumbach L (2000): Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besançon stroke registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* **10**, 261–271
- Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PAG, Kamiński B, Członkowska A, International Stroke Trial Collaborative Group (2005): Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* **24**, 123–128
- Nimptsch U, Mansky T (2014): Stroke unit care and trends of in-hospital mortality for stroke in Germany 2005-2010. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* **9**, 260–265
- Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA (2009): Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* **40**, 1032–1037
- Quillinan N, Deng G, Grewal H, Herson PS (2014): Androgens and Stroke: Good, bad or indifferent? *Exp Neurol* **0**, 10–15
- Ramani S, Byrne-Logan S, Freund KM, Ash A, Yu W, Moskowitz MA (2000): Gender differences in the treatment of cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc* **48**, 741–745

- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L (2008): Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* **7**, 915–926
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, Simone G de, Ford ES, et al. (2011): Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. Glossary: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **123**, e18–e209
- Roquer J, Campello AR, Gomis M (2003): Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* **34**, 1581–1585
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ (1990): Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* **14**, 249–265
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JNE, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, et al. (2005): Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet Lond Engl* **366**, 1773–1783
- Rowley HA (2001): The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol* **22**, 599–601
- Šaňák D, Herzig R, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Hutýra M, Školoudík D, Vlachová I, Veverka T, Horák D, Kaňovský P (2010): Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol* **257**, 999–1003
- Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S, Zanolli E, Maimone Baronello M, Paciaroni M, Caso V, Women Stroke Association (WSA) (2013): Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med* **24**, 167–171
- Schaefer PW, Pulli B, Copen WA, Hirsch JA, Leslie-Mazwi T, Schwamm LH, Wu O, González RG, Yoo AJ (2015): Combining MRI with NIHSS thresholds to predict outcome in acute ischemic stroke: value for patient selection. *AJNR Am J Neuroradiol* **36**, 259–264
- Shah SH, Liebeskind DS, Saver JL, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Kim D, Sanossian N, Vespa P, Ovbiagele B (2006): Influence of gender on outcomes after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* **66**, 1745–1746
- Shinton R, Beevers G (1989): Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* **298**, 789–794
- Shobha N, Sylaja PN, Kapral MK, Fang J, Hill MD (2010): Differences in stroke outcome based on sex. *Neurology* **74**, 767–771
- Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Reich A, Wiesmann M, Groeschel K, Boor S, Neumann-Haefelin T, Hofmann E, et al. (2014): Collateral Vessels in Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion: The ENDOSTROKE Study. *Radiology* **274**, 851–858
- Sudlow CL, Warlow CP (1997): Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke* **28**, 491–499
- The NINDS t-PA Stroke Study Group (1997): Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* **28**, 2109–2118
- Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW (2000): Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke* **31**, 2597–2602



- Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringleb PA, et al. (2006a): 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
- Thomalla G, Ringleb P, Köhrmann M, Schellinger PD (2009): Patientenauswahl zur Thrombolyse mittels Perfusions- und Diffusions-MRT: Aktuelle Datenlage. *Nervenarzt* **80**, 119–129
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E (1996): Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* **27**, 210–215
- Uchino K, Risser JMH, Smith MA, Moyé LA, Morgenstern LB (2004): Ischemic stroke subtypes among Mexican Americans and non-Hispanic whites The BASIC Project. *Neurology* **63**, 574–576
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001): A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* **345**, 1243–1249
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, et al. (2007): Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet Lond Engl* **369**, 275–282
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erilä T, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. (2008): Multivariable analysis of outcome predictors and 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
- Wintermark M, Sanelli P, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, Johnson MH, Kidwell C, Lev MH, Liebeskind DS, et al. (2013): Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* **34**, E117–E127
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S (2014): Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* **6**, 213–220

#### URL-Quellen:

- History of the Framingham Heart Study (2017):  
<https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>;  
 Zugriff am 29.08.2017
- Statistisches Bundesamt (2016): Pressemitteilungen - Alterung der Bevölkerung durch aktuell hohe Zuwanderung nicht umkehrbar.  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/01/PD16\\_021\\_12421.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/01/PD16_021_12421.html); Zugriff am 25.08.2017
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015): 030/140 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015).  
<https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>; Zugriff am 07.09.2017

## Abkürzungsverzeichnis

d90	90. Tag nach Schlaganfallereignis
AA	absolute Arrhythmie
ASS	Acetylsalicylsäure
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
RR	apparative Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
ADC	apparent diffusion coefficient
A.	arteria
ACM	Arteria cerebri media
Aa.	arteriae
AIF	arterial input function
CRP	C-reaktives Protein
CASES	Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DWI	diffusion weighted imaging
TE	echo time
EKG	Elektrokardiogramms
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
HKt	Hämatokrit
Hb	Hämoglobin
IQR	interquartile range
i.v.	intravenös
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
ml	Milliliter
min.	Minuten
mRS	modifizierte Rankin Skala
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA trials
OTT	onset-to-treatment time
PWI	perfusion-weighted imaging
PFO	persistierendes Foramen ovale
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator
ROI	region of interest
TE	echo time
TR	repetition time
h	Stunden
sICB	symptomatische intrazerebrale Blutung
IST	The International Stroke Trial
T <sub>max</sub>	time to maximum
TTP	time to peak

TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
UKE	Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## Tabellen-, Diagramm- und Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Schematische Darstellung der Infarkttypen in der CT/MRT nach Ringelstein	S. 5
<b>Abb. 2:</b> Schematische Darstellung des Penumbra-Konzepts in der Schlaganfall-MRT	S. 8
<b>Abb. 3:</b> Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS	S. 57
<b>Abb. 4:</b> Läsionsvolumetrie anhand der DWI- und PWI-Sequenzen mit MRVision	S. 22
<b>Tab.1:</b> Klinische Daten der Stichprobe (n=156)	S. 24
<b>Tab.2:</b> Apparative Untersuchungen, Labor, Vorerkrankungen und Vormedikation der Studienpopulation	S. 25/26
<b>Tab. 3:</b> Zeitfenster der Lysetherapie und Läsionsvolumina der Studienpopulation	S. 26
<b>Tab. 4:</b> Outcome, Response und Komplikationen in der Studienpopulation (n=156)	S. 27
<b>Tab. 5:</b> Gruppenvergleich klinische Daten, Lyseparameter und Läsionsvolumen	S. 28
<b>Tab. 6:</b> Gruppenvergleich Infarkt-Ätiologie nach TOAST-Klassifikation ( $\chi^2$ -Test)	S. 28
<b>Tab. 7:</b> Gruppenvergleich apparativer und laborchemischer Untersuchungen sowie der betroffenen Hemisphäre	S. 29
<b>Tab. 8:</b> Gruppenvergleich Vorerkrankungen und gerinnungshemmende Medikation	S. 30
<b>Tab. 9:</b> Gruppenvergleich Outcome, Response und Komplikationen	S. 31
<b>Tab. 10:</b> Ergebnisse der multivariaten binär-logistischen Regressionsanalyse, n=156	S. 32
<b>Balkendiagramm 1:</b> Outcome der gesamten Studienpopulation (mRS d90)	S. 27
<b>Balkendiagramm 2:</b> Outcome Gruppenvergleich (mRS d90)	S. 30

## Anhang

**Abb. 3:** Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	<p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.  (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.  (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.  (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p> <p>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</p>
1b	Orientierung	<p>Frage nach Monat und Alter</p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.  (1) eine Frage richtig beantwortet.  (2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolgung von Aufforderungen	<p>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</p> <p>(0) beide Aufforderungen richtig befolgt.  (1) eine Aufforderung richtig befolgt.  (2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	<p>(0) Normal.  (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (bsp. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.  (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.  (1) partielle Hemianopsie.  (2) komplette Hemianopsie.  (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</p>
4	Fazialisparese	<p>(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).</p>
5	Motorik Arme	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45°Position gehalten).</p>

	getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab).</p> <p>(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).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</p>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet, bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p> <p>(2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.</p> <p>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.</p> <p>(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</p>

		<p>Kommunikation.</p> <p>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.</p> <p>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.</p> <p>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.</p> <p>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</p>

## **Danksagung**

Ich möchte mich vor allem und ganz herzlich bei meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Götz Thomalla (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) bedanken. Für seine unerschöpfliche Geduld. Dafür, dass er auf jede Email innerhalb von Minuten geantwortet hatte und mir dadurch stets das Gefühl vermittelt hat, mich auf ihn verlassen zu können. Dafür, dass er großzügig mit seiner Zeit und seinem Wissen umging. Und dafür, dass er sich nicht zu schade war, diese Arbeit nach fast zehn Jahren nach der Datenerhebung mit mir zum Abschluss zu bringen. Ohne seine exzellente Betreuung hätte ich sicher nicht die Motivation gefunden, die Dissertation zu Ende zu schreiben.

Ferner möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für systemische Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die Bereitstellung der Räume sowie die kollegiale Unterstützung während der Datenauswertung danken. Insbesondere dabei Andreas Maschner, für seine Freundschaft und die regelmäßige Hilfe bei PC-Problemen.

Außerdem danke ich meinem Partner Ron Rothschild für seine Gelassenheit und moralische Unterstützung sowie meiner Freundin Elena Kammann für das Korrekturlesen und die Hilfe mit Excel.



## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

---