Aus der Neurologischen Klinik
Der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

# Prospektive monozentrische Analyse systemisch lysierter Patienten mit akutem Hirninfarkt: Kombilyse mit rtPA und Tirofiban

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von**

Judith Sukiennik

**2011**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Seitz

Korreferent: Prof. Dr. Germing

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung ..... 5

2. Grundlagen ..... 7
**2.1. Epidemiologie ..... 7**
**2.2. Pathogenese und Ätiologie ..... 8**
**2.3. Infarktmorphologie ..... 9**
**2.4. Hirnversorgende Arterien und Symptome ..... 9**
2.4.1. Arteria carotis interna ..... 9
2.4.2. Arteria cerebri media ..... 10
2.4.3. Arteria cerebri anterior ..... 10
2.4.4. Arteria basilaris und Arteria vertebralis ..... 10
2.4.5. Arteria cerebri posterior ..... 11
2.4.6. Lakunäre Infarkte ..... 11
**2.5. Risikofaktoren und Prävention ..... 11**
2.5.1. Modifizierbare Risikofaktoren ..... 12
2.5.2. Nicht modifizierbare Risikofaktoren ..... 13
**2.6. Diagnostik ..... 13**
2.6.1. Akutphase ..... 14
2.6.2. Bildgebende Diagnostik ..... 14
2.6.2.1. Computertomographie (CT) ..... 14
2.6.2.2. Magnetresonanztomographie (MRT) ..... 15
2.6.3. Diagnostik zur Sekundärprävention ..... 15
2.6.3.1. Extra- und transkranielle Doppler- und Duplexsonographie ..... 15
2.6.3.2. Echokardiographie, EKG- und Blutdruckmonitoring ..... 15
2.6.3.3. Gerinnungs- und Vaskulitisdiagnostik ..... 16
**2.7. Therapie ..... 16**
2.7.1. Kombinationslysetherapie mit rt-PA und Tirofiban ..... 16
**2.8. Rehabilitation ..... 17**

3. Patienten und Methoden ..... 19
**3.1. Untersuchungsaufbau und Datenerfassung ..... 19**
**3.2. Patienten ..... 21**
**3.3. Klinische Behinderungsskalen ..... 22**
3.3.1. Modified Rankin Scale ..... 22
3.3.2. Barthel Index ..... 23
**3.4. Statistik ..... 24**
3.4.1. Unterteilung der Patienten ..... 25
3.4.1.1. Verstorbene und Lebende ..... 25
3.4.1.2. Asymptomatische und Symptomatische Patienten ..... 25
3.4.1.3. Lokalisation des Infarktes ..... 25
3.4.1.4. CT oder MRT ..... 25

4. Ergebnisse ..... 26
**4.1. Patientencharakteristik ..... 26**
4.1.1. Gesamtheit der Patienten ..... 26
4.1.2. Lebende und Verstorbene Patienten ..... 27
4.1.2.1. Kategorischer Vergleich ..... 27
4.1.2.2. Multiple Regression ..... 28
4.1.3. Überleben nach dem Infarkt ..... 29
4.1.4. Früh und Spät Verstorbene ..... 30
4.1.4.1. Kategorischer Vergleich ..... 30
4.1.4.2. Multiple Regression ..... 30
4.1.4.3. Todesursachen ..... 31

4.1.5. Bei Entlassung asymptomatische und symptomatische Patienten ..... 32
4.1.5.1. Kategorischer Vergleich ..... 32
4.1.5.2. Multiple Regression ..... 35
**4.2. Infarktlokalisation ..... 36**
4.2.1. Risikofaktoren der Patienten mit Infarkt im Mediastromgebiet ..... 37
**4.3. Klinisch- Neurologischer Verlauf ..... 39**
4.3.1. Lebende und im Verlauf verstorbene Patienten ..... 39
4.3.2. Verstorbene Patienten ..... 40
4.3.3. Patienten mit initialer CT oder MRT ..... 41
4.3.4. Einfluss von Vorhofflimmern ..... 42
4.3.5. Einfluss maligner Erkrankungen ..... 43
4.3.6. Einfluss der Lokalisation des arteriellen Verschlusses ..... 44
4.3.6.1. Arteria cerebri media ..... 44
4.3.6.2. Übrige Stromgebiete ..... 45
4.3.7. Einfluss des Alters bei Schlaganfall ..... 46
4.3.8. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme ..... 47
4.3.9. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei Entlassung ..... 48
4.3.10. Graphische Darstellung der neurologischen Erholung während des stationären Aufenthaltes ..... 49
4.3.11. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei der telefonischen Nachbefragung ..... 50
4.3.12. Graphische Darstellung der neurologischen Erholung im Langzeitverlauf ..... 51
4.3.13. Barthel Index - Telefonische Befragung ..... 52
4.3.13.1. Fortbewegung ..... 52
4.3.13.2. Lagewechsel ..... 53
4.3.13.3. Treppensteigen ..... 55
4.3.13.4. Essen ..... 55
4.3.13.5. An- und Ausziehen ..... 56
4.3.13.6. Baden ..... 57
4.3.13.7. Körperpflege ..... 58
4.3.13.8. Toilettenbenutzung ..... 59
4.3.13.9. Blasenkontrolle ..... 60
4.3.13.10. Kontrolle des Stuhlganges ..... 62
5. Diskussion ..... 63
6. Zusammenfassung ..... 71
7. Literaturverzeichnis ..... 72
8. Lebenslauf ..... 77

# 1. Einleitung und Fragestellung

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten akuten neurologischen Erkrankungen. Bei fehlender Behandlungsmöglichkeit führt er oft zu schweren bleibenden neurologischen Störungen, die altersrelevante Behinderungen nach sich ziehen.

Durch die Etablierung der Schlaganfalleinheiten und die Einführung der systemischen Thrombolyse konnte die Prognose des Hirninfarkts in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert werden. Nach wie vor kritisch ist jedoch, dass den Patienten die Lysetherapie nur in einem sehr kurzen Zeitfenster von bis zu 3 beziehungsweise jetzt bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn angeboten werden kann. [1,2] Auch wenn bei der klinischen Tätigkeit in einer Schlaganfalleinheit der therapeutische Erfolg der systemischen Thrombolyse bei vielen Patienten sehr eindrucksvoll ist, ist bisher wenig untersucht worden, wie sich der Verlauf dieser Patienten nach der Entlassung aus der Akutklinik gestaltet.

Als Besonderheit der systemischen Thrombolyse der Universitätsklinik Düsseldorf wurde diese typischerweise als Kombination aus niedrig dosiertem rt-PA (recombinant Tissue Plasminogen Activator) und einer anschließenden Infusion mit dem Thrombozytenrezeptorantagonisten Tirofiban durchgeführt. Tirofiban ist ein Thrombozytenrezeptorantagonist der die Disintegration von frischen Thromben ermöglicht. [3,4] Hintergrund für diesen therapeutischen Ansatz war die Erfahrung aus dem kardiologischen Umfeld, wo gezeigt werden konnte, dass die Kombination aus rtPA (20mg) und Tirofiban einerseits effektiv und andererseits komplikationsarm war.

Den Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten und diese Kombinationslysetherapie in der Stroke Unit der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf erhalten hatten, galt das Interesse in dieser Arbeit. Vorangegangene Untersuchungen bei Hirninfarktpatienten hatten gezeigt, dass die Kombinationslysetherapie aus niedrig dosiertem rt-PA und einer protrahierten Infusion von Tirofiban gegenüber der alleinigen Therapie mit rt-PA gleichwertig wenn nicht überlegen war, ohne dass das cerebrale Blutungsrisiko erhöht wurde [3-6]. Diese Untersuchungen waren im Wesentlichen auf den akuten Zeitraum der stationären Behandlung begrenzt. Zum Langzeitverlauf dieser Patienten gab es bisher nur wenige Daten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie entwickelt sich die neurologische Beeinträchtigung der Patienten während und vor allem auch nach dem stationären Aufenthalt?

2. Welche Faktoren sind für die Schwere der neurologischen Beeinträchtigung entscheidend?

3. In welchen epidemiologischen Variablen unterscheiden sich die Patienten, die sich schlecht erholen, von denen die sich gut erholen?

4. In welchen Aktivitäten des täglichen Lebens waren die Patienten zum Zeitpunkt der späteren Nachbefragung eingeschränkt?

# 2. Grundlagen

## 2.1. Epidemiologie

Der Schlaganfall belegt in der Todesursachenstatistik hinter den Herzkreislauferkrankungen (Chronische ischämische Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) und den bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge Platz drei. Insgesamt verstarben im Jahr 2008 in Deutschland 26503 Menschen an einem Schlaganfall (Statistisches Bundesamt Deutschland).

Laut deutscher Schlaganfall Gesellschaft überleben ca. 80-85% der Patienten einen ersten Schlaganfall in der Akutphase. Von diesen Patienten erleidet zwischen 8 und 15% im ersten Jahr ein so genanntes Zweitereignis. Hierbei ist das Risiko in den ersten Wochen am höchsten und fällt mit zunehmender Zeit zum Indexereignis immer weiter ab.

Zur ungünstigen Prognose der Erkrankung trägt nicht nur die hohe Mortalität, sondern auch der hohe Anteil an Patienten mit bleibender Behinderung bei [7]. Beinahe zwei Drittel aller Patienten, die einen Schlaganfall überlebt haben, sind dauerhaft behindert und auf Hilfe angewiesen [8].

Im Jahr 2008 wurden in deutschen Vorsorge- oder Rehaeinrichtungen mit mehr als 100 Betten insgesamt 62.985 Fälle mit einem Hirninfarkt verzeichnet. Diese Zahl entspricht 1.912.417 Pflegetagen und einer durchschnittlichen Verweildauer von 30,4 Tagen der Patienten (Statistisches Bundesamt Deutschland).

Insgesamt beliefen sich die Krankheitskosten für cerebrovaskuläre Krankheiten im Jahr 2006 in Deutschland auf 8.014 Millionen Euro (Statistisches Bundesamt Deutschland). Etwa die Hälfte der Folgekosten entsteht durch den Ausfall der Produktivität der Patienten, dies sind somit indirekte Kosten [9]. So ist der Schlaganfall die häufigste Ursache für lebenslange Behinderung im Erwachsenenalter [10] und in Industrieländern die teuerste Krankheit überhaupt [11]. Die lebenslangen Behandlungskosten belaufen sich pro Schlaganfallpatient in Deutschland auf durchschnittlich 43.129 Euro [8]. Davon betragen die Kosten pro Patient im ersten Jahr 18.517 Euro. Mit 37% ist dabei im ersten Jahr die Rehabilitation, in den darauf folgenden vier Jahren mit 49% die ambulante Behandlung der Hauptkostenpunkt [8].

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz des Schlaganfalls deutlich an und liegt in der Gruppe der unter 34-jährigen bei 8/100.000, in der Gruppe über 75 Jahre bei 2000/100.000. [10,12,13]. Nach Schätzungen des statistischen Bundesamtes wird der Anteil

älterer Menschen an der Bevölkerung deutlich steigen. Während heute 20% der Bevölkerung 65 Jahre oder älter ist, wird im Jahr 2060 jeder Dritte mindestens 65 Jahre alt sein.

Angesichts dieser demographischen Entwicklung, und dem damit verbundenen Anstieg an Schlaganfallneu- und –folgeerkrankungen, wird die sozioökonomischen Bedeutung des Schlaganfalls weiter zunehmen und enormen Druck auf bestehende medizinische Versorgungseinheiten und Sozialsysteme aufbauen [8,14].

## 2.2. Pathogenese und Ätiologie

Bei einem Schlaganfall steht den Neuronen und Gliazellen, durch eine lokale Minderdurchblutung, nicht ausreichend Sauerstoff und Glukose zur Verfügung. Innerhalb weniger Minuten kommt es zum Absterben der Neurone im Infarktkern, da das Gehirn selbst keine Glukose- und Sauerstoffvorräte hat [15,16]. In der Randzone des Infarktes ist die Durchblutung zwar kritisch reduziert, reicht aber aus, um über Kollateralgefäße die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung soweit zu gewährleisten, dass die Zellen strukturell intakt bleiben. Dieses, funktionell aber nicht strukturell geschädigte Gebiet, wird als Penumbra bezeichnet. Kommt es ausreichend rasch zu einer Rekanalisation der verschlossenen Arterie können die Hirnzellen dieses Areals überleben und ihre Funktion wieder aufnehmen. [16]

In 80-85% der Fälle ist ein Schlaganfall ischämisch bedingt. Diese Form der Hirninfarkte wird in der vorliegenden Arbeit behandelt. Weitaus seltener, nämlich in 15-20%, wird ein Hirnschlag durch intracerebrale oder subarachnoidale Blutungen ausgelöst. [16]

Ischämische Schlaganfälle entstehen durch thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen [9]. Für die ätiologische Zuordnung ischämischer Insulte hat sich die so genannte Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Klassifikation etabliert. Die modifizierten TOAST Kriterien unterteilen ischämische Schlaganfälle in makroangiopathische, kardioembolische und mikroangiopathische Ereignisse, sowie in Hirninfarkte anderer und unklarer Ursache. [17] Mit 25-30% treten in Deutschland die kardiogenen Embolien am häufigsten auf, gefolgt von Mikroangiopathien (20-25%), Makroangiopathien (15-20%) und anderen Ursachen (5%), wie Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung oder hämatologischer Grunderkrankung. In etwa 20-30% der Fälle bleibt die Ätiologie unklar. [18,19]

## 2.3. Infarktmorphologie

Hinweise auf den Entstehungsmechanismus des Hirninfarkts gibt die Differenzierung zwischen Makroangiopathie und Mikroangiopathie. Durch Makroangiopathien, die auf den Verschluss großer intra- oder extrakranieller Arterien zurückzuführen sind, entstehen Territorialinfarkte oder, weitaus seltener, Endstrom- und Grenzzoneninfarkte.

Lakunäre Infarkte beziehungsweise die subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie (SAE) sind auf mikroangiopathische Veränderungen zurückzuführen. Dabei thrombosieren kleine, tief ins Hirngewebe penetrierende Arterien isoliert oder multipel. [10,15]

## 2.4. Hirnversorgende Arterien und Symptome

Ein ischämischer hemisphärischer Schlaganfall präsentiert, abhängig von der Lokalisation, unterschiedliche Symptome, welche je nach Größe des Infarktes in ihrer Schwere und Reversibilität variieren [15]. Der akute Beginn, mit initial maximaler Ausprägung der Symptomatik ist charakteristisch für eine Ischämie und wichtig für eine differentialdiagnostische Abgrenzung zum Beispiel gegenüber Migräne, Tumoren oder Abszessen. Die volle Ausprägung der Symptomatik kann sich jedoch auch erst im Verlauf entwickeln. Man spricht dann von einem progredienten Schlaganfall. Dauern die Symptome hingegen weniger als 24 Stunden an, so handelt es sich um eine so genannte transitorische ischämische Attake (TIA).[16] Morphologische Hirnschäden treten jedoch auch bei Patienten mit flüchtiger Symptomatik auf, so dass eine Unterscheidung von TIA und vollendetem ischämischen Schlaganfall mit der Einführung der modernen Kernspintomographie als nicht mehr zeitgemäß gilt [9]. Die Lokalisation eines Hirninfarktes hängt mit dem Versorgungsgebiet der Hinrarterie zusammen.

### 2.4.1. Arteria carotis interna

Die Arteria carotis interna (ACI) teilt sich intracerebral in ihre zwei Endäste, die Arteria cerebri anterior (ACA) und die Arteria cerebri media (MCA), auf. Diese Aufzweigung bildet die Carotis T-Gabel. [10] Die ACI und ihre Äste werden dem vorderen Hirnkreislauf zugeteilt [16]. Liegt eine Durchblutungsstörung im Bereich der ACI vor, treten ein ipsilaterales Hemisphärensyndrom und Symptome seitens der Retina, wie monookuläre Blindheit oder Amaurosis fugax, kombiniert oder, weitaus häufiger, isoliert auf. Die Ausfälle können permanent oder transitorisch sein. [16]

### 2.4.2. Arteria cerebri media

Die MCA ist ein Endast der ACI. In ihrem Verlauf werden der Hauptstamm, beziehungsweise M1-Segment und, weiter distal, das M2-Segment unterschieden, welches aus den Trunci superior und inferior besteht [20].

Das Mediastromgebiet ist das am häufigsten von Infarkten betroffene Areal [16]. Typischerweise manifestiert sich ein Schlaganfall in diesem Gebiet mit armbetonter Hemiparese, Hemihypaesthesie und häufig auch einer Blickparese mit Blick zur Herdseite [10]. Ist die dominante Hemisphäre betroffen, treten oft zusätzlich neuropsychologische Symptome wie Aphasie, Apraxie, Dysarthrie, Dyslexie oder Dysgraphie auf. Im Mediastromgebiet kann zwischen territorialen, subkortikalen und hämodynamischen Infarkten unterschieden werden. Hämodynamische Infarkte fallen durch fluktuierende kontralaterale Paresen auf, welche teilweise eine Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck zeigen. Subkortikalen Ischämien, wie die striatolentikulären Infarkte, manifestieren sich vor allem durch eine deutliche Hemiparese mit frühzeitiger Tonuserhöhung. Ebenso kommen Sensibilitätsstörungen vor und, im Falle einer Sehbahnschädigung, eine Hemianopsie. [10,21]

### 2.4.3. Arteria cerebri anterior

Auf Grund von Strömungsmechanismen wandern nur wenige Embolien in die ACA, die allermeisten gelangen in die MCA. Ursächlich ist in den meisten Fällen eine Arteriosklerose der ACA [22,23]. Abhängig von der genauen Lokalisation, können Infarkte im Anteriorstromgebiet durch ein sensomotorisches Hemisyndrom oder, bei Schädigung der dominanten Hemisphäre Varianten der motorischen Aphasie und eine Akinese auffallen. Auch ein klinisch stummer Verlauf ist jedoch möglich. [15,16]

### 2.4.4. Arteria basilaris und Arteria vertebralis

Die Arteria basilaris wird aus der paarigen Arteria vertebralis gespeist und dient der Versorgung von Kleinhirn, Hirnstamm und den beiden Arteriae cerebri posteriores (PCA). Patienten mit vertebrobasilären Ischämien präsentieren sich mit bilateralen und gekreuzten Hirnstammsymptomen. Typisch für eine Hirnstammbeeinträchtigung sind ein Hirnnervenausfall auf der einen, und eine fokale neurologische Funktionseinschränkung der langen Bahnen auf der anderen Körperseite. Die okulomotorischen Funktionen sind teilweise stark beeinträchtigt. Zudem tritt bei Basilarisverschlüssen oft eine Bewusstseinsstörung auf. [10,21]

### 2.4.5. Arteria cerebri posterior

Die PCA gehört, wie die A.basilaris und die Aa.vertebrales, zum sogenannten hinteren Kreislauf. Bei peripheren Verschlüssen der Arterie kommt es typischweise zur homonymen Hemianopsie zur Gegenseite. Seltener treten komplette Verschlüsse auf, bei denen auch der Thalamus infarziert. Klinisch ist dann eine Abgrenzung zum kompletten MCA Infarkt oft schwierig. [10,16]

### 2.4.6. Lakunäre Infarkte

Durch mikroangiopathische Veränderungen im Versorgungsgebiet kleiner penetrierender Arterien oder kleine Mikroembolien entstehen lakunäre Läsionen. Hinweisend können hohes Alter der Patienten, langjährige arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 sein. Kortikale Läsionszeichen und neuropsychologische Ausfälle findet man bei den lakunären Syndromen nicht. Charakteristische lakunäre Syndrome sind eine rein motorische Hemisymptomatik, eine rein sensible Halbseitensymtomatik, eine ataktische Hemiparese oder das Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom. [10,15,16]

## 2.5. Risikofaktoren und Prävention

Trotz Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Schlaganfallpatienten durch Einführung der systemischen Thrombolyse, bleibt der beste Behandlungsansatz die Verhinderung des ischämischen Insults durch primäre Prävention [24,25].

Zur Einschätzung der Risikogefährdung können die Patienten in vier Untergruppen eingeteilt werden:

- gesunde Personen
- Personen ohne wesentliche Vorerkrankungen, aber mit vaskulären Risikofaktoren
- Personen mit asymptomatischen Stenosen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien
- Patienten mit vaskulären Erkrankungen in anderen Gefäßgebieten (Herzinfarkt, Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK))

### 2.5.1. Modifizierbare Risikofaktoren

**Arterielle Hypertonie** ist der bedeutsamste, aber auch zugleich der am besten zu beeinflussende Risikofaktor [10]. Bluthochdruck erhöht das relative Risiko für einen ischämischen Infarkt um das 2-5 fache [26]. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden um 10%, wenn sich der systolische Blutdruck um 10mmHg erhöht. Unter antihypertensiver Therapie reduziert sich das relative Risiko für einen Schlaganfall um 38% [26], die Anzahl der tödlichen Schlaganfälle sinkt um 45% [27]. So ist, gemäß der aktuellen Leitlinien für Hypertonie, eine medikamentöse Intervention, entgegen früheren Empfehlungen, bereits bei hoch normalen Blutdrücken (syst. 130-139mmHg od. diast. 85-89mmHg) gerechtfertigt, wenn ein hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko vorliegt. Durch die medikamentöse Blutdrucksenkung ist eine Abnahme der kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten nach Schlaganfall nachgewiesen [28].

**Vorhofflimmern**, welches unbehandelt bleibt, erhöht das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um das 6-10 fache [10]. Durch medikamentöse Therapie lässt sich dieses Risiko unter Marcumar um 68% und unter Aspirin um 21% senken [26].

**Andere kardiale Erkrankungen**, wie zum Beispiel der akute Myokardinfarkt, linksventrikuläre Hypertrophie, künstliche Herzklappen, Aortenstenose oder ein offenes Foramen ovale sind mit vermehrtem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert [10]. Hier entstehen die Hirninfarkte durch Embolien aus dem Herzen. Patienten, die unter einer KHK leiden oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte aufweisen und deren low-densitiy lipoprotein (LDL) - Cholesterin über 100mg/dl liegt, sollen zur Schlaganfallprophylaxe mit einem Statin behandelt werden [9].

**Fettstoffwechselstörungen** wie Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie erhöhen das relative Risiko für einen Schlaganfall um das 1,8-2,6 fache. Durch medikamentöse Therapie kann dieses Risiko um 16-30% gesenkt werden [26].

**Diabetes mellitus** führt zu einer Steigerung des kardiovaskulären Gesamtrisikos auf mindestens das Doppelte [29,30]. Das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden erhöht sich um das 1,8-6 fache. Eine Senkung dieses Risikos, durch suffiziente Therapie des Diabetes mellitus ist dabei nicht sicher nachgewiesen [26].

**Nikotinkonsum** erhöht die Wahrscheinlichkeit einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden ohne unteren Schwellenwert um das 1.8 – 3,7 fache [26,31,32].

**Adipositas** ist, unabhängig von Geschlecht oder Rasse, ein Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall, wobei das Risiko mit zunehmenden Body Mass Index (BMI) ansteigt [33].

**Transitorische ischämische Attacken (TIA)** und stattgehabte Schlaganfälle erhöhen das Risiko für den Patienten in den ersten darauffolgenden Tagen einen manifesten Schlaganfall, beziehungsweise ein Rezidiv zu erleiden erheblich. [9]

**Symptomatische Karotisstenosen** erhöhen ebenfalls das Risiko einen Schlaganfall durch arterio-arterielle Embolien zu erleiden und sollten daher durch eine Endarteriektomie (CEA) behandelt werden. Bei einem Stenosegrad zwischen 70-95% ist der Nutzen hoch, zwischen 50 und 70% geringer. Frauen profitieren insgesamt weniger von dem Eingriff als Männer. [9]

**Alkohol** ist in geringen Mengen genossen, ein protektiver Faktor. Durch den blutdrucksteigernden Effekt erhöht er aber in größeren Mengen das Risiko für einen ischämischen Insult. [10]

**Andere** Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls sind: Hormonsubstitution nach der Menopause [9], Orale Kontrazeptiva, Gerinnungsstörungen, erhöhter Hämatokrit, erhöhtes Fibrinogen, Infektionen, Migräne mit Aura und Bewegungsmangel [10].

### 2.5.2. Nicht modifizierbare Risikofaktoren

**Geschlecht**, **genetische Prädisposition** und **Alter** sind nicht modifizierbare Risikofaktoren.

So sind Männer häufiger von einem ischämischen Schlaganfall betroffen als Frauen [34]. Der Geschlechterunterschied wird mit zunehmendem Alter jedoch geringer [15].

Höheres Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [35].

## 2.6. Diagnostik

Zur Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls gehört neben der Akuttherapie-orientierten Erstdiagnostik auch die elektive Folgediagnostik. So sollten nach dem Akutereignis eine für die Sekundärprophylaxe wichtige Einschätzung des individuellen Risikoprofils und eine ätiologische Zuordnung erfolgen. [9]

### 2.6.1. Akutphase

Neben der essentiellen Sicherstellung der Vitalparameter in der Akutsituation, ist im Hinblick auf das Thrombolysezeitfenster der Zeitpunkt des Symptombeginns bedeutend. Zur Erfassung der, in der Notfallsituation wichtigen neurologischen Defizite eignen sich rasch zu erfassende und kommunizierbare Schlaganfall Skalen. Bewährt haben sich im klinischen Alltag vor allem die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[36], sowie der Barthel-Index (BI) [37] und die modifizierte Rankin Skala (mRS) [38], welche vor allem in der Verlaufsbeobachtung bedeutend sind.

Ziel der Akutdiagnostik ist es, möglichst schnell zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Ereignis zu differenzieren. Da eine Unterscheidung an Hand einer klinischen Untersuchung nicht möglich ist, ist die rasche Durchführung einer cerebralen Schnittbildgebung unabdingbar. Diese dient, neben ebenso unmittelbar durchzuführenden Untersuchungen wie Blutentnahme und Bestimmung von Blutglukose, Elektrolyten, Nierenwerten, Blutbild, Quick und International Normalized Ratio (INR), Ermittlung der Sauerstoffsättigung und ein Elektrokardiogramm (EKG), dem Ausschluss anderer Erkrankungen, die sich klinisch wie ein Schlaganfall manifestieren können. [9]

### 2.6.2. Bildgebende Diagnostik

#### 2.6.2.1. Computertomographie (CT)

Die kraniale CT ist zur Diagnostik des akuten Hirninfarktes die am weitesten verbreitete Bildgebungsmethode [10]. Sie ist, im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie (MRT), auch in kleineren Krankenhäusern, in denen die meisten Schlaganfallpatienten zunächst vorstellig werden, in der Regel verfügbar [39]. Der, in der Akutphase zur Therapieentscheidung so wichtige Aussschluss einer intrakraniellen Blutung, gelingt mittels CT mit einer sehr hohen Sensitivität [40]. Infarktfrühzeichen können in der CT, abhängig vom Ort des Gefäßverschlusses und dem Kollateralisierungsgrad, ungefähr zwei Stunden nach Symptombeginn gefunden werden [9,10].

Die CT-Angiographie (CTA) ermöglicht eine gering invasive, rasche, dreidimensionale Darstellung der Gefäße aus beliebigen Blickwickeln [10]. Darüber hinaus erlaubt die CTA auch eine Aussage über kleinere Gefäßstrukturen [10] und über die Beschaffenheit von Kollateralkreisläufen [41].

#### 2.6.2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit Hilfe der MRT gelingt es, ischämische Hirninfarkte bereits innerhalb der ersten Stunden mit hoher Spezifität und Sensitivität zu sichern [10]. Im Vergleich zur CT ist die Sensitivität in der Frühphase des Infarktes sowie bei der Darstellung der hinteren Schädelgrube, lakunärer Infarkte und kleinerer Blutungen höher [42,43]. Von besonderer Bedeutung sind hier vor allem das so genannte Diffusion weighted imaging (DWI) und das Perfusion weighted imaging (PWI) [41]. Die PWI-Sequenz stellt die aktuelle Durchblutungssituation des Hirngewebes dar. Das Areal mit reduzierter Gewebsperfusion entspricht dem von der Ischämie betroffenen Gebiet [44]. Die diffusionsgewichtete Sequenz basiert auf der Erfassung der interzellulären Diffusion von Wasserstoffprotonen [44], das dargestellte Areal gilt als irreversibel strukturell geschädigt [41]. Die Differenz dieser beiden Volumina beschreibt das so genannte PWI/DWI Mismatch. Es entspricht dem noch nicht strukturell geschädigtem Gewebe, welches aber durch Minderdurchblutung akut gefährdet ist. Dieses Areal, das wahrscheinlich der Penumbra entspricht, ist Ziel der thrombolysierenden Therapie [9,41,45].

### 2.6.3. Diagnostik zur Sekundärprävention

Für sekundärpräventive Therapieentscheidungen ist die Klärung der Ätiologie des Schlaganfalls mittels Darstellung des Gefäßsystems und des Herzens wesentlich. Mit Hilfe der Sonographie und der MRT können makroangiopathische Veränderungen wie Stenosen oder Dissektionen dargestellt werden [9].

#### 2.6.3.1. Extra- und transkranielle Doppler- und Duplexsonographie

Die sonographische Darstellung der extra- und intrakraniellen Arterien ist eine schnelle, am Patientenbett durchführbare Untersuchung, die jedoch abhängig von der Erfahrung und dem Können des Untersuchers ist [9]. Zusammen mit der cerebralen Schnittbildgebung ermöglicht sie eine bessere ätiologische Zuordnung und dadurch auch eine bessere frühe Sekundärprophylaxe [46].

#### 2.6.3.2. Echokardiographie, EKG- und Blutdruckmonitoring

Mittels eines EKGs muss im Verlauf bei jedem Schlaganfallpatienten eine Herzrhythmusstörung, wie zum Beispiel eine intermittierende Arrhythmia absoluta, ausgeschlossen werden.

Ein linksventrikuläres Aneurysma oder ein persistierendes offenes Foramen ovale lassen sich mit Hilfe der transthorakalen (TTE) oder der transösophagealen (TEE) Echokardiographie nachweisen [9,10].

Da vor allem in der akuten Phase bei Patienten, die eine Thrombolyse erhalten haben, starke Blutdruckschwankungen zu vermeiden sind, ist eine engmaschige Kontrolle sehr wichtig [47]. Im Verlauf ist eine Verhinderung hypertoner Blutdrücke zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse unabdingbar [48].

#### 2.6.3.3. Gerinnungs- und Vaskulitisdiagnostik

Gelangt man durch die routinemäßig durchgeführte Diagnostik nicht zu einer Erklärung der Ätiologie, muss in bestimmten Fällen eine gezielte Suche nach Hinweisen auf eine systemische Vaskulitis beziehungsweise Kollagenose oder auf eine Koagulopathie beziehungsweise ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom erfolgen [9].

## 2.7. Therapie

Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall und sollte in einer spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit) behandelt werden [9]. Die Behandlung in einer Stroke Unit senkt die Sterblichkeit sowie das Risiko einer bleibenden Behinderung, unabhängig vom Typ des Schlaganfalls, vom Alter oder Geschlecht des Patienten [9,49].

In der Akutphase muss eine regelmäßige Überwachung des neurologischen Status und der Vitalparameter erfolgen. Entgleisungen von Blutdruck, Körpertemperatur, Blutzucker, O2-Sättigung und Elektrolyten müssen entsprechend therapiert werden.

Des Weiteren soll schon in der Frühphase eines ischämischen Insultes eine Rezidivprophylaxe mit zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS) (100-300mg/d) eingeleitet werden.

Bei Patienten, die einen raumfordernden Mediainfarkt erlitten haben, können die Überlebenswahrscheinlichkeit und das funktionelle Outcome bei den Überlebenden durch eine frühe Hemikraniektomie verbessert werden. [9]

### 2.7.1. Kombinationslysetherapie mit rt-PA und Tirofiban

Als rekanalisierende Therapie wird innerhalb eines 4,5 Stunden-Zeitfensters eine intravenöse Thrombolyse mit rekombinantem Gewebsplasminogen Aktivator (rt-PA, 0,9 mg pro kg Körpergewicht, Maximun 90mg), 10% der Dosis als Bolusgabe, gefolgt von einer

Infusion über 60 Minuten empfohlen. Die intravenöse, systemische Thrombolyse ist die einzige zugelassene Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. [1,2,50]

Ein Problem der thrombolytischen Therapie mit rt-PA ist die dadurch bedingte erhöhte Blutungsrate [51,52]. Außerdem aktiviert rt-PA die Thrombozyten, was eine hohe Rate an Re-Okklusionen bedingt [3]. Thrombozyten- GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, wie Tirofiban, wirken der Bildung sekundärer Thromben entgegen, indem sie die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten inhibieren [3,4]. Der thrombolytische Effekt des rt-PA kann so durch Tirofiban unterstützt werden [4]. Die Kombinationstherapie aus niedrig dosiertem rt-PA (20mg) und einer protrahierten Infusion von Tirofiban über 24-48 Stunden zeigte sich gegenüber der alleinigen Therapie mit rt-PA überlegen, ohne dabei das Risiko für cerebrale Blutungen gegenüber der körpergewichtsadaptierten Gabe von rt-PA zu erhöhen [3,5]. In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die diese Kombinationslysetherapie erhalten haben.

## 2.8. Rehabilitation

Mehr als ein Drittel aller Schlaganfallpatienten erholt sich, trotz optimaler Therapie, nicht vollständig [8,53]. Aufgabe der medizinischen Rehabilitation ist es, den Schlaganfallbetroffenen, durch Behandlung der funktionellen Krankheitsfolgen, möglichst wieder die Rückkehr in ihr bisheriges soziales und gegebenenfalls auch berufliches Umfeld zu ermöglichen. Die Behandlung in einer Stroke Unit wird, nicht nur für die Akutbehandlung, sondern auch für eine frühe, koordinierte multidisziplinäre Rehabilitation empfohlen. Die Rehabilitation sollte so rasch wie möglich nach dem Hirninfarktereignis begonnen und während des ersten Jahres nach dem Hirninfarkt fortgesetzt werden, da so die Gefahr einer sekundären Verschlechterung vermindert und die Alltagstauglichkeit erhöht werden kann. [54-56] Umso intensiver die Rehabilitationsmaßnahmen erfolgen, desto besser ist das funktionelle Outcome, insbesondere die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) betreffend [57,58]. Allerdings spielt die initiale Schwere des Schlaganfalls für den Rehabilitationserfolg ebenfalls eine tragende Rolle [59]. Die Rehabilitationsbehandlung basiert auf physiotherapeutischen, ergotherapeutischen und logopädischen Maßnahmen [10]. Dabei enthält die Leitlinie für die Rehabilitation beim Schlaganfall folgende evidenzbasierte Therapiemodule (ETM):

ETM 1 Ausdauertraining und Sport
ETM 2 Motorische Therapie
ETM 3 Alltagstraining
ETM 4 Krankheitsbewältigung (Coping)
ETM 5 Entspannungstraining
ETM 6 Schulung zu Schlaganfall und Sekundärprävention
ETM 7 Information und Gesundheitsförderung

ETM 8 Ernährungsschulung

ETM 9 Kognitive Therapie

ETM 10 Kommunikationstraining

ETM 11 Schmerzlinderung

ETM 12 Vorbereitung der beruflichen Reintegration

ETM 13a Sozialrechtliche Beratung

ETM 13b Organisation der Nachsorge

# 3. Patienten und Methoden

## 3.1. Untersuchungsaufbau und Datenerfassung

Die vorliegende prospektive Untersuchung basiert auf Daten der Patienten, die in den Jahren 2005, 2006 und 2007 auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf systemisch mit der Kombination von niedrig dosiertem rt-PA und anschließender Tirofiban-Infusion thrombolysiert wurden. Es wurde 20mg rt-PA verabreicht. Außerdem wurde körpergewichtsadaptiert Tirofiban und darauf folgend 1000mg Aspisol i.v. gegeben.

Der Grad der Behinderung nach dem ischämischen Insult wurde zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst und mit Hilfe der mRS und des BI dokumentiert. Die entsprechenden Werte wurden für den Zeitpunkt der Aufnahme, sowie der Entlassung aus der Neurologischen Klinik jeweils aus den Arztbriefen oder aus den Krankenakten der Patienten entnommen.

Die Werte zum dritten Zeitpunkt wurden durch eine telefonische Befragung ermittelt, wobei der Wert anhand eines standardisierten Fragebogens zur telefonischen Erfassung des BI bestimmt wurde [61]. Eine Einstufung der Patienten auf der mRS erfolgte mit Hilfe der bei der Befragung gemachten Angaben.

Durch eine postalische Mitteilung wurden alle Patienten vorab über die telefonische Befragung informiert.

Die telefonischen Interviews erfolgten zwischen dem 19.07.2007 und dem 14.08.2008. Somit wurden die Patienten insgesamt zwischen dem 131. und dem 1056. Tag nach ihrer systemischen Lysetherapie in der Neurologischen Klinik befragt.

Geschlecht, Geburtsdatum, gegebenenfalls Todesdatum und das Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls der Patienten wurden dokumentiert. Des Weiteren wurden, die in Tabelle 3.1 aufgelisteten Risikofaktoren [26] für einen Schlaganfall erfasst.

*Tabelle 3.1: Dokumentierte Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall*

| |
|---|
| Alter |
| Arterielle Hypertonie |
| Vorhofflimmern |
| Diabetes mellitus<br>- nicht insulinabhängig<br>- insulinabhängig |
| Rauchen in Packyears (py)<br>Einteilung in vier Gruppen:<br>- 1 ≙ 1-11 py<br>- 2 ≙ 12-26 py<br>- 3 ≙ >26 py<br>- 4 ≙ Anzahl der packyears unbekannt |
| Hyperlipidämie |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| Koronare Herzkrankheit |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen |

Außerdem wurde niedergelegt, ob zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine maligne Grunderkrankung vorlag.

Die initiale Bildgebung mittels CT beziehungsweise MRT und die aus den entsprechenden Befunden ersichtliche Infarktlokalisation wurde dokumentiert und in die Gruppen: ACI, ACA, PCA, Arteria basilaris, lakunärer Infarkt sowie MCA mit den Untergruppen ACI/MCA, T-Gabel, Media-Hauptstamm, distale Media und Media-Ast unterteilt.

Anhand der Entlassungsbriefe bzw. der telefonischen Befragung wurde erfasst, ob die Patienten seit dem Infarktgeschehen Marcumar, ASS oder Clopidogrelsulfat eingenommen hatten.

## 3.2. Patienten

Die Patienten, die alle auf der Stroke Unit des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden, mussten, um in der Erhebung berücksichtig zu werden, folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Hirninfarkt, nachgewiesen durch Bildgebung mittels CT oder MRT
- Systemische Kombinationslysetherapie mit rt-PA und Tirofiban innerhalb der ersten drei Stunden nach Auftreten der Symptome [4,5]
- Infarktereignis und Behandlung in den Jahren 2005, 2006 und 2007
- Vorliegen der Werte der mRS sowie des BI zu den Zeitpunkten der Aufnahme und Entlassung
- Information über Verbleib zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung, bzw. Bereitschaft zur Teilnahme an der Nachbefragung

Nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien konnten von 274 Patienten, die zwischen 2005 und 2007 systemisch lysiert wurden, 192 (70,1% aller lysierten Patienten, bzw. 74,1% der Patienten, die eine Kombi Lyse erhielten) vollständig erfasst und statistisch analysiert werden (Tabelle 3.2). Die Tabellen 3.3 – 3.5 zeigen jeweils die Aufteilung der Patienten der Jahre 2005-2007. 60 (21,9% aller lysierten Patienten, bzw. 23,2% der Patienten, die eine Kombi Lyse erhielten) Patienten waren nach Entlassung ohne Verlaufskontrolle (Tabelle 4.2).

*Tabelle 3.2: Patienten der Jahre 2005-2007*

| | **Lysiert Gesamt** | **Kombi Lyse erhalten** | **Keine Verlaufskontrolle** | **Unvollständige Daten** | **Vollständig/ Statistik** |
|---|---|---|---|---|---|
| **2005** | 91 | 83 | 27 | 3 | 53 |
| **2006** | 86 | 82 | 7 | 2 | 73 |
| **2007** | 97 | 94 | 26 | 2 | 66 |
| **Gesamt** | 274 (100%) | 259 (94,5%) | 60 (21,9%) | 7 (2,6%) | 192 (70,1%) |

*Tabelle 3.3: Patienten des Jahres 2005*

| | **Patienten des Jahres 2005** | **Weiblich** | **Männlich** |
|---|---|---|---|
| **Lysiert Gesamt** | 100% [n=91] | 40,7% [n=37] | 59,3% [n=54] |
| **Kombi Lyse erhalten** | 75,5% [n=83] | 91,9% [n=34] | 90,7% [n=49] |
| **Keine Verlaufskontrolle** | 29,7% [n=27] | 40,7% [n=11] | 59,3% [n=16] |
| **Unvollständige Daten** | 3,3% [n=3] | 0% [n=0] | 100% [n=3] |
| **Statistisch analysiert** | 58,2% [n=53] | 43,4% [n=23] | 56,6% [n=30] |
| **- davon verstorben** | 24,5% [n=13] | 30,8% [n=4] | 69,2% [n=9] |

*Tabelle 3.4: Patienten des Jahres 2006*

| | **Patienten des Jahres 2006** | **Weiblich** | **Männlich** |
|---|---|---|---|
| **Lysiert Gesamt** | 100% [n=86] | 39,5% [n=34] | 60,5% [n=52] |
| **Kombi Lyse erhalten** | 95,3% [n=82] | 97,1% [n=33] | 94,2% [n=49] |
| **Keine Verlaufskontrolle** | 8,1% [n=7] | 14,3% [n=1] | 85,7% [n=6] |
| **Unvollständige Daten** | 2,3% [n=2] | 50% [n=1] | 50% [n=1] |
| **Statistisch analysiert** | 84,9% [n=73] | 42,5% [n=31] | 57,5% [n=42] |
| **- davon verstorben** | 23,3% [n=17] | 41,2% [n=7] | 58,8% [n=10] |

*Tabelle 3.5: Patienten des Jahres 2007*

| | **Patienten des Jahres 2007** | **Weiblich** | **Männlich** |
|---|---|---|---|
| **Lysiert Gesamt** | 100% [n=97] | 59,8% [n=58] | 40,2% [n=39] |
| **Kombi Lyse erhalten** | 96,9% [n=94]* | 96,6% [n=56] | 97,4% [n=38] |
| **Keine Verlaufskontrolle** | 26,8% [n=26] | 50% [n=13] | 50% [n=13] |
| **Unvollständige Daten** | 1,0% [n=1] | 0% [n=0] | 100% [n=1] |
| **Statistisch analysiert** | 68,0% [n=66] | 65,2% [n=43] | 34,8% [n=23] |
| **- davon verstorben** | 22,7% [n=22] | 68,2% [n=15] | 31,8% [n=7] |

**1 Patient davon ausgeschlossen, da im Verlauf nachgewiesen wurde, dass kein Hirninfarkt vorgelegen hat (Epilepsie)männlich*

## 3.3. Klinische Behinderungsskalen

### 3.3.1. Modified Rankin Scale

Die Behinderung der Patienten in Alltagsaktivitäten wurde mit der modified Rankin Scale bestimmt. Die mRS ist eine Funktionsskala, die beschreibt, in wie weit der Patient in der Lage ist, bestimmte Alltagsaktivitäten wie Laufen und Körperpflege selbstständig durchzuführen, beziehungsweise dabei auf Hilfe angewiesen ist. Dabei bedeutet 0 völlige Selbstständigkeit beziehungsweise keine Behinderung, 5 entspricht einer schweren Funktionseinschränkung und 6 erfasst den Tod des Patienten.

Sowohl im klinischen Alltag als auch in wissenschaftlichen Untersuchungen findet die Skala, bedingt durch ihre Einfachheit, häufig Anwendung [38].

Die Validität und Reliabilität der mRS ist in zahlreichen Studien belegt worden. Sie gilt darüber hinaus als geeignete Skala um Auswirkungen neuer Behandlungskonzepte zu bewerten [62].

Im Vergleich zum persönlichen (face-to-face) Interview, liefert auch die telefonische Befragung zuverlässige Ergebnisse zur Einstufung auf der mRS [61,63].

*Abbildung 3.1: modifizierte Rankin Skala*

| | |
|---|---|
| Grad 0 | Keine Behinderung (Symptome) |
| Grad 1 | Keine signifikante Behinderung: Trotz klinischer Symptome könne alle alltäglichen Verrichtungen selbstständig ausgeführt werden |
| Grad 2 | Geringe Behinderung: Nicht alle früheren Tätigkeiten können durchgeführt werden, jedoch unabhängige Lebensführung ohne Hilfe möglich |
| Grad 3 | Mäßige Behinderung: Geringe Unterstützung nötig, jedoch Gehen ohne Hilfe möglich |
| Grad 4 | Schwere Behinderung: Gehen ohne Hilfe nicht möglich, Hilfe bei der Verrichtung körperlicher Tätigkeiten nötig |
| Grad 5 | Sehr schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent, ständige Betreuung in nahezu allen täglichen Verrichtungen erforderlich |
| Grad 6 | Tod |

### 3.3.2. Barthel Index

Mit Hilfe des Barthel Index [37] wurde die Einschränkung der Patienten in den „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (ADL) evaluiert. Dabei wurden durch die Items Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Ankleiden sowie Stuhl- und Harnkontinenz die Möglichkeiten zur Selbstversorgung des Patienten erfasst [64]. Des Weiteren wurden zur Einschätzung der Mobilität Fortbewegung, Transfer und Treppensteigen abgefragt [64]. Bewertet wurden dabei nur Tätigkeiten, die der Patient tatsächlich aus eigenem Antrieb ausführt, nicht die, die er theoretisch ausführen könnte [65]. Für die einzelnen Kompetenzen sind 0-15 Punkte zu vergeben, insgesamt sind maximal 100 Punkte erreichbar.

Der Punktwert des BI zum Zeitpunkt der Aufnahme so wie bei Entlassung, wurde mit Hilfe des in der Universitätsklinik Düsseldorf üblicherweise verwendeten Erfassungsbogens des BI, durch den Untersucher festgelegt. Als Messinstrument mit guter Validität und Reliabilität findet der BI sowohl im klinischen Alltag, als auch bei wissenschaftlichen Untersuchungen vielfach Anwendung [66 67 68].

Grundlage unserer Befragung nach der Entlassung der Patienten war ein standardisierter Fragebogen zur telefonischen Erfassung des BI, dem gute Validität bestätigt wurde [61,69 70]. Der hierbei maximal erreichbare Punktwert von 20, kann durch Multiplikation mit 5 in die 100-er Skala überführt werden. [61]

Ein Problem bei der Punkteeinteilung des BI ist, dass Patienten, die an einer cerebralen Ischämie verstorben sind, nicht mit dem Index erfasst werden können. Insofern wurde zum Zeitpunkt der Entlassung und in der Verlaufsbeobachtung mit dem BI die funktionelle Behinderung der Überlebenden erfasst. Andererseits können Patienten, mit leichten neurologischen Defiziten, die völlig selbstständig sind, eine maximale Punktzahl erreichen.

## 3.4. Statistik

Sämtliche Daten wurden in einer Excel Tabelle (Excel 2008, Microsoft®) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen StatView und Excel 2008, Microsoft®.

Die neurologische Beeinträchtigung, erfasst durch den BI und die mRS, wurde mit Median und Spannweite beschrieben und mit dem Mann Whitney U Test zwischen den unterschiedlichen Subgruppen verglichen. Die Veränderung der neurologischen Behinderung zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wurde mit dem Wilcoxon Signed Rank Test ermittelt. Diese nicht-parametrischen Testverfahren wurden auf Grund der nicht-parametrischen Intervallskalierung der semiquantitativen neurologischen Skalen gewählt. Für das Alter der Patienten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt und ein t-Test zwischen den Gruppen durchgeführt. Für die anderen Parameter (Geschlecht, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotin, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK, in der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen und maligne Erkrankung) wurde der prozentuale Anteil und die absolute Anzahl bestimmt und mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) zwischen den Gruppen verglichen. Um herauszufinden mit welchen Parametern die neurologische Beeinträchtigung in Zusammenhang steht, führten wir einfache und multiple Regressionsanalysen durch.

Zur Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Länge des Zeitraums zwischen Infarktereignis und Befragung und dem neurologischen Ergebnis besteht, wurde ein Spearman Rank Test durchgeführt.

Unterschiede auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von $p<0,05$ wurden als signifikant akzeptiert.

### 3.4.1. Unterteilung der Patienten

Die Patienten wurden zur Klärung der der Arbeit zugrundeliegenden Fragestellungen in verschiedene Gruppen eingeteilt.

#### 3.4.1.1. Verstorbene und Lebende

Bei diesem Vergleich wurden die, zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung lebenden Patienten mit den zu diesem oder einem früheren Zeitpunkt verstorbenen verglichen. 140 Patienten lebten zum Nachuntersuchungszeitpunkt noch, 52 waren verstorben. Die Gruppe der verstorbenen Patienten wurde noch einmal unterteilt. In die Gruppe der früh Verstorbenen wurden die aufgenommen, die innerhalb der ersten 100 Tage nach dem Infarktereignis verstorben waren. Hier wurde davon ausgegangen, dass ihr Tod als direkte Folge des Schlaganfalls zu bewerten ist. Die Patienten, die jenseits dieser 100 Tage verstarben wurden in die Gruppe der spät Verstorbenen eingeteilt.

#### 3.4.1.2. Asymptomatische und Symptomatische Patienten

Um den Erfolg der Thrombolysetherapie zu beurteilen, zogen wir als Indikator dafür den Grad der neurologischen Beeinträchtigung bei Entlassung heran. Wir verglichen die asymptomatischen mit den symptomatischen Patienten. Dabei wurden in einem ersten Vergleich alle Patienten mit einem Rankin Wert von 0, in einem zweiten alle Patienten mit einem Wert von 0 und 1 als asymptomatisch eingestuft. Wir wählten diese Einteilungen, da zum einen unterschiedliche Einschätzungen in der Literatur bestehen und zum anderen ein subjektiver Einfluss des Untersuchers auf die Klassifikation der Patienten besteht.

#### 3.4.1.3. Lokalisation des Infarktes

Neben den Gruppen A. basilaris, lakunäre Infarkte, ACA/PCA und sonstige und ACI wurde die Mediagruppe noch einmal in die Untergruppen ACI/MCA, T-Gabel, Media-Hauptstamm, distale Media und Media-Ast unterteilt.

#### 3.4.1.4. CT oder MRT

Je nachdem welche Bildgebung die Patienten initial erhalten hatten, wurden sie in eine CT und eine MRT Gruppe unterteilt und verglichen.

# 4. Ergebnisse

## 4.1. Patientencharakteristik

### 4.1.1. Gesamtheit der Patienten

Das mittlere Alter der Patienten betrug 70 Jahre (± 13 Jahre, Spannweite 27 bis 95 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Arterielle Hypertonie war mit 84,9% der am häufigsten vorkommende cerebrovaskuläre Risikofaktor. (Tabelle 4.1) Die 60 Patienten ohne vollständige Verlaufskontrolle (Tabelle 4.2) unterschieden sich in den demographischen Daten nicht wesentlich von den 192 Patienten mit vollständiger Verlaufskontrolle.

*Tabelle 4.1: Demographische Daten der Patienten mit vollständigen Verlaufsdaten*

| | **Patienten (n=192)** |
|---|---|
| | |
| Alter *(Jahre)* | 70 ± 13 |
| Verstorbene | 27,1 (52) |
| - binnen 100 Tagen | 17,7 (34) |
| Männlich | 49,5 (95) |
| Verweildauer auf Stroke Unit | 9 ± 7 |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 30 / 0-100 |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 4 / 0-5 |
| Arterielle Hypertonie | 84,9 (163) |
| Vorhofflimmern | 36,5 (70) |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 20,3 (39) |
| -nicht insulinpflichtig | 14,1 (27) |
| -insulinpflichtig | 6,3 (12) |
| Nikotin | 22,4 (43) |
| -1 (1-11 py) | 1,0 (2) |
| -2 (12-26 py) | 2,6 (5) |
| -3 (>26 py) | 11,5 (22) |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 7,3 (14) |
| Hypercholesterinämie | 26,0 (50) |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 5,2 (10) |
| Koronare Herzkrankheit | 25,5(49) |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 15,6 (30) |
| Maligne Erkrankung | 7,3 (14) |

*Daten sind Mittelwert ±SD, und Anteile in Prozent (Anzahl)*
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*
*py = pack year ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

*Tabelle 4.2: Demographische Daten der Patienten ohne Verlaufskontrolle*

| | **Patienten ohne Verlaufskontrolle (n=60)** |
|---|---|
| | |
| Alter *(Jahre)* | 70 ± 13 |
| Männlich | 49,5 (95) |
| Verweildauer auf Stroke Unit *(Tage)* | 10 ± 7 |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 30 / 0-100 |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 4 / 0-5 |

*Daten sind Mittelwert ±SD, und Anteile in Prozent (Anzahl)*
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*

## 4.1.2. Lebende und Verstorbene Patienten

### 4.1.2.1. Kategorischer Vergleich

Die im Gesamtverlauf der Untersuchung verstorbenen Patienten (n=52)waren im Mittel bei dem Infarktereignis deutlich älter als die Patienten, die zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung noch lebten. Risikofaktoren für einen Schlaganfall, wie Vorhofflimmern und KHK traten bei den verstorbenen Patienten deutlich häufiger auf. Ebenso litten sie häufiger an Diabetes mellitus Typ 2 und einer pAVK, der Unterschied zu den Lebenden war hier jedoch nicht signifikant. Bemerkenswerterweise gab es unter den Lebenden eindeutig mehr Patienten mit einer Hypercholesterinämie und anteilig mehr Raucher. Die Patienten, die überlebten zeigten häufiger eine Hypercholesterinämie. Der Anteil derer, die in der Anamnese ein cerebrales Infarktgeschehen aufwiesen, war nahezu ausgeglichen. (Tabelle 4.3)

*Tabelle 4.3: Demographische Daten der Patieten, Gegenüberstellung der Lebenden und Verstorbenen*

| | **Lebende (n=140)** | **Verstorbene (n=52)** | **Unterschied (p- Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Alter (Jahre) | 68 ± 14 | 76 ± 10 | 0,0002 |
| Männlich | 50 (70) | 48,1 (25) | |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 100 / 0-100 | 10 / 0-100 | <0,0001* |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 4 / 0-5 | 5 / 0-5 | <0,0001* |
| Arterielle Hypertonie | 82,9 (116) | 90,4 (47) | |
| Vorhofflimmern | 31,4 (44) | 50 (26) | 0,0174 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 17,1 (24) | 28,9 (15) | 0,0739 |
| -nicht insulinpflichtig | 10,7 (15) | 23,1 (12) | |
| -insulinpflichtig | 6,4 (9) | 9,6 (3) | |
| Nikotin | 24,3 (34) | 17,3 (9) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| -1 (1-11 py) | 1,4 (2) | 0 | |
| -2 (12-26 py) | 3,6 (5) | 0 | |
| -3 (>26 py) | 12,1 (17) | 9,6 (5) | |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 7,1 (10) | 7,7 (4) | |
| Hypercholesterinämie | 30 (42) | 15,4 (8) | 0,0405 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 3,6 (5) | 9,6 (5) | |
| Koronare Herzkrankheit | 20,7 (29) | 38,5 (20) | 0,0120 |
| In der Vorgeschichte Stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 15,7(22) | 15,4 (8) | |
| Maligne Erkrankung | 6,4 (9) | 9,6 (5) | |

*Daten sind Mittelwert ±SD und Anteile in Prozent (Anzahl), Unterschied bestimmt mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) bzw. mittels Mann Whitney U Test**
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala; py = pack year(s) ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

#### 4.1.2.2. Multiple Regression

In einem multifaktoriellem Regressionsmodell wurde untersucht durch welche biographischen Faktoren sich die Verstorben von den Lebenden unterschieden. Der stärkste Unterschied bestand in der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme gemessen mit der mRS (p=0,0001). Ein weiterer Faktor war das Lebensalter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (p=0,0457). Zudem spielte die Infarktlokalisation tendenziell eine Rolle (p=0,0783). (Tabelle 4.4)

*Tabelle 4.4: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich der Lebenden und im Verlauf verstorbenen Patienten*

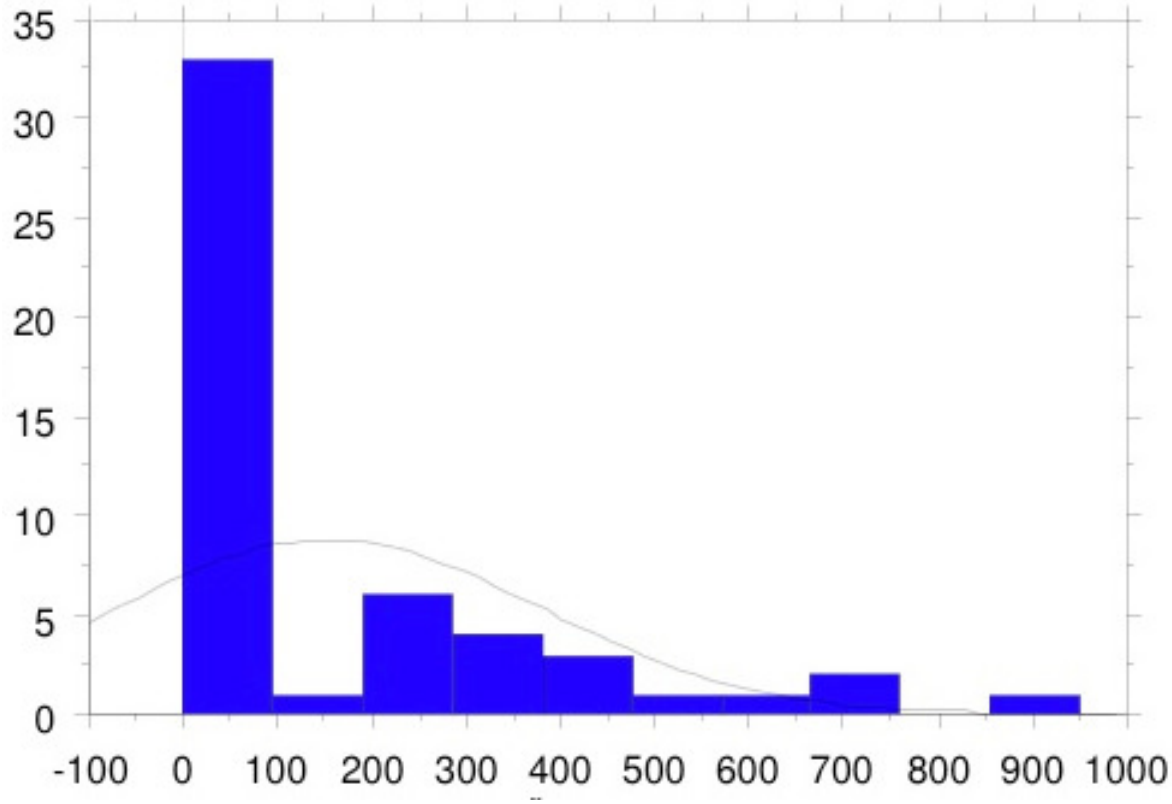
| | **Lebende (n=140)** | **Verstorbene (n=52)** |
|---|---|---|
| | **Unterschied (p-Wert)** | |
| Geschlecht | n.s. | |
| Alter zum Zeitpunkt des Infarkts | 0,0457 | |
| Infarktlokalisation | 0,0783 | |
| BI Aufnahme | n.s. | |
| mRS Aufnahme | 0,0001 | |
| CT als initiale Bildgebung | n.s. | |
| Summenscore cerebrovaskuläre Risikofaktoren* | n.s. | |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes Infarktgeschehen | n.s. | |
| Vorhofflimmern | n.s. | |
| Maligne Erkrankung | n.s. | |

** Summe der cerebrovaskulären Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ2, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK*

### 4.1.3. Überleben nach dem Infarkt

52 der 192 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Die histographische Aufzeichnung der Patienten nach dem Zeitpunkt des Versterbens nach dem Infarktereignis zeigte, dass 34 Patienten (65% aller Verstorbenen) innerhalb von 100 Tagen verstarben. 18 Patienten (35% aller Verstorbenen) verstarben nach den ersten 100 Tagen mit einem weiteren Häufigkeitsgipfel um ca. 300 Tage. Im Übrigen war die Todesrate bei Ende des Untersuchungszeitraumes gering. 18% aller konsekutiv behandelten Schlaganfallpatienten (n=192) verstarben also innerhalb von 100 Tagen nach dem Infarktereignis. Der Patient, der am nächst längsten überlebt hat, ist 198 Tage nach dem Hirninfarkt verstorben. (Abbildung 4.1).

*Abbildung 4.1: Überleben in Tagen der verstorbenen Patienten*



## 4.1.4. Früh und Spät Verstorbene

### 4.1.4.1. Kategorischer Vergleich

Um herauszufinden, ob sich die früh Verstorbenen anders verhielten als die, die erst später im Verlauf starben wurden diese Gruppen miteinander verglichen. Es stellte sich heraus, dass die demographischen Daten sich, bis auch eine stärkere Beeinträchtigung im BI bei Aufnahme nicht signifikant unterscheiden. (Tabelle 4.5)

*Tabelle 4.5: Demographische Daten der Patienten, Gegenüberstellung der früh und spät Verstorbenen; (früh verstorben = innerhalb von 101 Tagen nach dem Infarktereignis verstorben; spät verstorben = später als 101 Tage nach dem Infarktereignis verstorben)*

| | **früh verstorben (n=34)** | **spät verstorben (n=18)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Alter (Jahre) | 75 ± 10 | 76 ± 9 | |
| Männlich | 41,1 (14) | 61,1 (11) | |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 0 / 0-100 | 25 / 0-90 | 0,0055* |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 5 / 0-5 | 4 / 2-5 | |
| Arterielle Hypertonie | 88,2 (30) | 94,4 (17) | |
| Vorhofflimmern | 58,8 (20) | 33,3 (6) | |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 29,4 (10) | 27,8 (5) | |
| -nicht insulinpflichtig | 23,5 (8) | 22,2 (4) | |
| -insulinpflichtig | 5,9 (2) | 5,6 (1) | |
| Nikotin | 11,8 (4) | 27,8 (5) | |
| -1 (1-11 py) | | | |
| -2 (12-26 py) | | | |
| -3 (>26 py) | 5,9 (2) | 16,7 (3) | |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 5,9 (2) | 11,1 (2) | |
| Hypercholesterinämie | 11,8 (4) | 22,2 (4) | |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 8,8 (3) | 11,1 (2) | |
| Koronare Herzkrankheit | 35,3 (12) | 44,4 (8) | |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 14,7 (5) | 16,7 (3) | |
| Maligne Erkrankung | 8,8 (3) | 11,1 (2) | |

*Daten sind Mittelwert ±SD und Anteile in Prozent (Anzahl), Unterschied bestimmt mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) bzw. mittels Mann Whitney U Test**
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*
*py = pack year(s) ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

### 4.1.4.2. Multiple Regression

Die multifaktorielle Regressionsanalyse zeigte, dass die neurologische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen mit dem BI (p=0,0313) und der mRS (p=0,0009) sowie der Anteil an Pateinten mit nachgewiesenem Vorhofflimmern (p=0,0271) zwischen den beiden Gruppen deutlich unterschiedlich war. Die Patienten die früh verstarben hatten eine

größere Chance Vorhofflimmern aufzuweisen als die Gruppe, die spät verstarb (OR=0,35). Die Chance, als initiale Bildgebung ein MRT und kein CT zu erhalten war für die Gruppe der spät Verstorbenen größer als für die der früh Verstorbenen (OR 0,22). (Tabelle 4.6)

*Tabelle 4.6: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich des Todeszeitpunktes der Patienten; (früh verstorben = innerhalb von 101 Tagen nach dem Infarktereignis verstorben; spät verstorben = später als 101 Tage nach dem Infarktereignis verstorben)*

| | **früh Verstorbene (n=34)** | **spät Verstorbene und Lebende (n=158)** |
|---|---|---|
| | **Unterschied (p-Wert)** | **OR** |
| Geschlecht | n.s. | |
| Alter zum Zeitpunkt des Infarkts | n.s. | |
| Infarktlokalisation | n.s. | |
| BI Aufnahme | 0,0313 | |
| mRS Aufnahme | 0,0009 | |
| CT als initiale Bildgebung | 0,0551 | 0,22 |
| Summenscore cerebrovaskuläre Risikofaktoren* | n.s. | |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes Infarktgeschehen | n.s. | |
| Vorhofflimmern | 0,0271 | 0,35 |
| Maligne Erkrankung | n.s. | |

** Summe der cerebrovaskulären Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ2, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK*

#### 4.1.4.3. Todesursachen

Von den früh verstorbenen Patienten verstarben 23 (12% der Gesamtzahl der Patienten) während des initialen stationären Aufenthaltes in der Universitätsklinik Düsseldorf. Bei über 70% der verstorbenen Patienten war ein maligner Infarkt oder ein Multiorganversagen beziehungsweise eine Infektion die Todesursache. Eine intracerebrale Blutung war in 6 Fällen für den Tod der Patienten verantwortlich; das entspricht einem Anteil von 3,1% an der Gesamtzahl der Patienten. (Tabelle 4.7)

*Tabelle 4.7: Todesursachen der früh verstorbenen Patienten*

| | **Innerhalb von 101 Tagen nach Infarkt Verstorbene (n=34)** | **Subgruppe der während des initialen stationären Aufenthaltes Verstorbenen (n=23)** |
|---|---|---|
| Todesursache | | |
| 1. Maligner Infarkt | 29,4 (10) | 43,5 (10) |
| 2. Blutung | 17,6 (6) | 26,1 (6) |
| 3. Multiorganversagen/Infektion | 32,4 (11) | 30,4 (7) |
| 4. Unbekannt | 20,6 (7) | 0 (0) |

*Daten sind Anteile in Prozent (Anzahl)*

### 4.1.5. Bei Entlassung asymptomatische und symptomatische Patienten

#### 4.1.5.1. Kategorischer Vergleich

Es zeigte sich, dass 21 Patienten (11%) bei Entlassung einen mRS von 0 aufwiesen und 62 Patienten (32%) einen Wert von 0 oder 1. Insgesamt waren die asymptomatischen Patienten jünger und verstarben deutlich seltener im Verlauf. Zudem litten sie seltener an arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern, häufiger jedoch an Hypercholesterinämie. Zum Zeitpunkt der Entlassung asymptomatische Patienten waren schon bei Aufnahme neurologisch weniger schwer betroffen. Zwischen den symptoamtischen und asymtomatischen Patienten mit mRS 0 oder 1 waren die Unterschiede deutlicher als zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten, die einen mRS von 0 zum Zeitpunkt der Entlassung erreichten. Dies liegt wohl an der geringen Zahl der Patienten mit einem mRS von 0. (Tabelle 4.8, Tabelle 4.9)

*Tabelle 4.8: Demographische Daten der Patienten, Gegenüberstellung der bei Entlassung asymptomatischen (entspricht hier einem **mRS von 0**) und den symptomatischen Patienten (mRS 1-6).*

| | **Asymptomatische Patienten (n= 21)** | **Symptomatische Patienten (n= 171)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Alter (Jahre) | 58 ± 16 | 71 ± 12 | <0,0001 |
| Verstorbene | 4,8 (1) | 29,8 (51) | 0,0146 |
| Männlich | 52,4 (11) | 49,1 (84) | |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 60 / 0-100 | 30 / 0-100 | n.s.* |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 3 (0-5) | 4 (0-5) | 0,0279* |
| mRS bei telefonischer Befragung | 0 (0-5) | 3 (0-6) | <0,0001* |
| Arterielle Hypertonie | 61,9 (13) | 87,7 (150) | 0,0017 |
| Vorhofflimmern | 19,1 (4) | 38,6 (66) | 0,0798 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 28,6 (6) | 19,3 (33) | |
| -nicht insulinpflichtig | 19,1 (4) | 13,5 (23) | |
| -insulinpflichtig | 9,5 (2) | 5,9 (10) | |
| Nikotin | 28,6 (6) | 21,6 (37) | |
| -1 (1-11 py) | 0 | 1,2 (2) | |
| -2 (12-26 py) | 9,5 (2) | 1,8 (3) | |
| -3 (>26 py) | 19,1 (4) | 10,5 (18) | |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 0 | 8,2 (14) | |
| Hypercholesterinämie | 33,3 (7) | 25,2 (43) | |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 4,8 (1) | 5,3 (9) | |
| Koronare Herzkrankheit | 28,6 (6) | 25,2 (43) | |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 9,5 (2) | 16,4 (28) | |
| Maligne Erkrankung | 14,3 (3) | 6,4 (11) | |

*Daten sind Mittelwert ±SD, Anteile in Prozent (Anzahl) und Median (min-max); Unterschiede bestimmt mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) bzw. mittels Mann Whitney U Test**
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*
*py = pack year(s) ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

*Tabelle 4.9: Demographische Daten der Patienten, Gegenüberstellung der bei Entlassung asymptomatischen (entspricht hier einem **mRS von 0 oder 1**) und den symptomatischen Patienten (mRS 2-6).*

| | **Asymptomatische Patienten (n=62 )** | **Symptomatische Patienten (n=130 )** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| Alter (Jahre) | 64 ± 15 | 72 ± 11 | <0,0001 |
| Verstorbene | 6,5 (4) | 36,9 (48) | <0,0001 |
| Männlich | 30,7 (19) | 46,2 (60) | |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 70 / 0-100 | 20 / 0-100 | <0,0001* |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 3 (0-5) | 4 (0-5) | <0,0001* |
| mRS bei telefonischer Befragung | 0 (0-6) | 4 (0-6) | <0,0001* |
| Arterielle Hypertonie | 79,0 (49) | 87,7 (114) | |
| Vorhofflimmern | 24,2 (15) | 42,3 (55) | 0,0146 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 24,2 (15) | 18,5 (24) | |
| -nicht insulinpflichtig | 14,5 (9) | 13,9 (18) | |
| -insulinpflichtig | 9,7 (6) | 4,6 (6) | |
| Nikotin | 25,8 (16) | 21,5 (28) | |
| -1 (1-11 py) | 0 | 1,5 (2) | |
| -2 (12-26 py) | 4,8 (3) | 1,5 (2) | |
| -3 (>26 py) | 16,1 (10) | 10 (13) | |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 4,8 (3) | 8,5 (11) | |
| Hypercholesterinämie | 33,9 (21) | 22,3 (29) | 0,0887 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 1,6 (1) | 6,9 (9) | |
| Koronare Herzkrankheit | 19,4 (12) | 28,5 (37) | |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 17,7 (11) | 14,6 (19) | |
| Maligne Erkrankung | 9,7 (6) | 6,2 (8) | |

*Daten sind Mittelwert ±SD, Anteile in Prozent (Anzahl) und Median (min-max); p-Wert bestimmt mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD) bzw. mittels Mann Whitney U Test**
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*
*py = pack year(s) ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

#### 4.1.5.2. Multiple Regression

In der multifaktoriellen Regressionsanalyse wurde untersucht durch welche biographischen Faktoren sich die Gruppe, die neurologische Symptomfreiheit bei Entlassung, definiert als ein Wert von 0 oder 0 und 1 auf der mRS, aufwies, von der Gruppe aller übrigen Patienten unterschied. Die größte Ungleichheit bestand im Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Hirninfarkts (p=0,0002; p=0,0668) und in der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme (p=0,0629; p<0,0001). (Tabelle 4.10, Tabelle 4.11)

*Tabelle 4.10: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich der neurologischen Symptomatik bei Entlassung; asymptomatische Patienten sind hier die mit einem **Rankin Wert von 0**, symptomatische Patienten mRS 1-6.*

| | **Asymptomatische Patienten (n=21)** | **Symptomatische Patienten (n=171)** |
|---|---|---|
| | **Unterschied (p-Wert)** | |
| Geschlecht | n.s. | |
| Alter zum Zeitpunkt des Infarkts | 0,0002 | |
| BI Aufnahme | 0,0629 | |
| mRS Aufnahme | n.s. | |
| Infarktlokalisation | n.s. | |
| CT als initiale Bildgebung | n.s. | |
| Summenscore cerebrovaskuläre Risikofaktoren* | n.s. | |
| in der Vorgeschichte stattgehabtes Infarktgeschehen | n.s. | |
| Vorhofflimmern | n.s. | |
| Maligne Erkrankung | n.s. | |

** Summe der cerebrovaskulären Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ2, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK*

*Tabelle 4.11: Multifaktorielle Regressionsanalyse hinsichtlich der neurologischen Symptomatik bei Entlassung; asymptomatische Patienten sind hier die mit einem **Rankin Wert von 0 oder 1**, symptomatische Patienten mRS 2-6.*

| | **Asymptomatische Patienten (n=62)** | **Symptomatische Patienten (n=130)** |
|---|---|---|
| | **Unterschied (p-Wert)** | |
| Geschlecht | n.s. | |
| Alter zum Zeitpunkt des Infarkts | 0,0668 | |
| BI Aufnahme | n.s. | |
| mRS Aufnahme | <0,0001 | |
| Infarktlokalisation | n.s. | |
| CT als initiale Bildgebung | n.s. | |
| Summenscore cerebrovaskuläre Risikofaktoren* | n.s. | |
| in der Vorgeschichte stattgehabtes Infarktgeschehen | n.s. | |
| Vorhofflimmern | n.s. | |
| Maligne Erkrankung | n.s. | |

** Summe der cerebrovaskulären Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ2, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK*

## 4.2. Infarktlokalisation

Die meisten Patienten erlitten den Infarkt im Mediastromgebiet (81,8%). Davon wiederum entfielen die meisten Verschlüsse auf die Subgruppen Media-Ast und Media-Hauptstamm, gefolgt von distaler Media. Deutlich geringere Fallzahlen boten die Gruppen T-Gabel und ACI/MCA.(Tabelle 4.12) In der Subgruppe Media Ast verstarben prozentual am wenigsten Patienten. Der Unterschied war jeweils zur Hauptstamm Gruppe und zur –allerdings sehr kleinen- ACI/MCA Gruppe signifikant. (Tabelle 4.13) Abbildung 4.2 verdeutlicht diesen Sachverhalt. Vergleicht man die Überlebensdauer in Tagen zwischen den unterschiedlichen Lokalisationen der arteriellen Verschlüsse und setzt dabei die Überlebensdauer aller lebenden Patienten gleich 1000 Tage, ergeben sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen der Ast- und Hauptstammgruppe (p=0,0252) als auch zwischen der Ast- und der ACI/MCA Gruppe (p=0,0223).

*Tabelle 4.12: Infarktlokalisationen der Patienten*

| | **Patienten*** | **Anzahl der verstorbenen Patienten** | **Anteil der Verstorbenen an der jeweiligen Subgruppe (%)** | **Anteil der Verstorbenen an der Gesamtzahl der Patienten (%)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| Anzahl | 100 (192) | 52 | 27,1 | 27,1 |
| | | | | |
| Media gesamt | 81,8 (157) | 42 | 26,8 | 21,9 |
| ACI/MCA | 2,1 (4) | 3 | 75,0 | 1,6 |
| T-Gabel | 3,6 (7) | 3 | 42,9 | 1,6 |
| Hauptstamm | 29,2 (56) | 19 | 34,0 | 9,9 |
| distale Media | 13 (25) | 8 | 32,0 | 4,2 |
| Ast | 32,8 (63) | 9 | 14,3 | 4,7 |
| | | | | |
| Basilaris | 8,3 (16) | 6 | 37,5 | 3,1 |
| Lakune | 3,6 (7) | 2 | 28,6 | 1 |
| Post.Ant.Sonst. | 8,9 (17) | 5 | 29,4 | 2,6 |
| Carotis int. | 0,5 (1) | 0 | 0 | 0 |

*Daten sind Anteile in Prozent (Anzahl)*

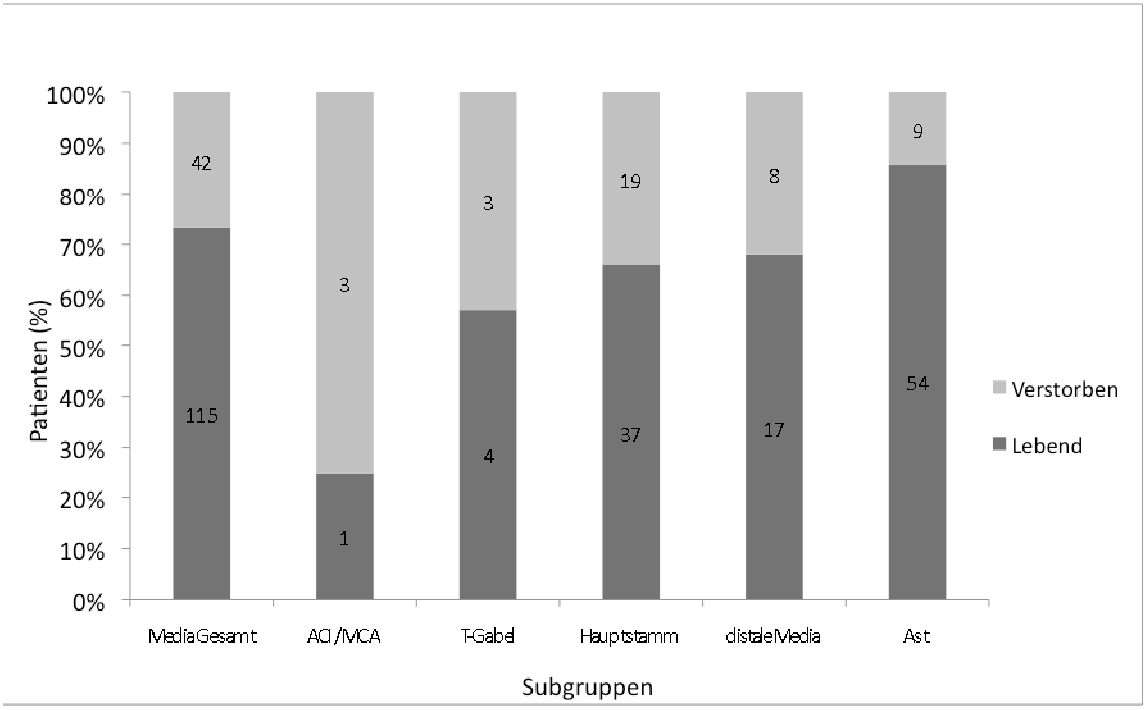
**1 Patient mit Infarkt im Stromgebiet von Hauptstamm **und** Post./Ant.*

*1 Patient mit Infarkt im Stromgebiet von Ast **und** Post./Ant.*

*1 Patient mit Infarkt im Stromgebiet von distaler Media **und** ACI/MCA*

*3 Patienten mit Infarkten im Mediastromgebiet haben lakunäre Läsionen*

*Abbildung 4.2: Anteile der verstorbenen Patienten mit Infarkten im Mediastromgebiet*




### 4.2.1. Risikofaktoren der Patienten mit Infarkt im Mediastromgebiet

Die Patienten mit Infarkt im Mediastromgebiet waren im Mittel 71 (± 13) Jahre alt. Der Anteil der verstorbenen Patienten war zwischen den Gruppen Media-Ast und Media-Hauptstamm und zwischen Media-Ast und ACI/MCA deutlich unterschiedlich. In Bezug auf die Risikofaktoren für einen Schlaganfall unterschieden sich die Untergruppen in den meisten Parametern nicht. Ausnahme war das Vorhofflimmern, welches anteilig umso seltener auftrat, desto distaler sich der Gefäßverschluss befand. (Tabelle 4.13)

*Tabelle 4.13: Demographische Daten der Patienten, Gegenüberstellung der Untergruppen der Patienten mit Infarkten im Arteria cerebri media Stromgebiet*

| | **Media Gesamt** | **ACI/MCA** | **T-Gabel** | **Hauptstamm** | **distale Media** | **Ast** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| Anzahl | 100 (157) | 2,6 (4) | 4,5 (7) | 35,7 (56) | 15,9 (25) | 40,1 (63) |
| | | | | | | |
| Alter (Jahre) | 70,9 ± 12,6 | 79,2 ± 9 | 72,6 ± 6,6 | 71,4 ± 13,7 | 72,8 ± 14,9 | 68,9 ± 11,1 |
| Verstorbene | 26,8 (42) | 75 (3)* | 42,9 (3) | 33,9 (19)* | 32,0 (8) | 14,3 (9)* |
| -Überleben (Tage) | 139,2 ± 211,3 | 206,3 ± 188 | 122,3 ± 172,2 | 141,1 ± 259,4 | 161,1 ± 223,1 | 98,9 ± 115,9 |
| Männlich | 47,8 (75) | 50 (2) | 57,1 (4) | 41,1 (23) | 48 (12) | 54 (34) |
| BI bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 30 / 0-100 | 10 / 0-65 | 70 / 0-90 | 10 / 0-80 | 30 / 0-100 | 55 /0-100 |
| mRS bei Aufnahme *(Median / Spannweite)* | 4 / 0-5 | 4,5 / 4-5 | 4 / 2-5 | 4 / 0-5 | 4 / 0-5 | 4 / 1-5 |
| | | | | | | |
| Arterielle Hypertonie | 86 (135) | 100 (4) | 100 (7) | 87,5 (49) | 80 (20) | 84,1 (53) |
| Vorhofflimmern | 34,4 (54) | 75 (3)*[1] | 57,1 (4) *[1] | 46,4 (26) *[1] | 44(11) *[1] | 15,9 (10) *[1] |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 20,4 (32) | 25 (1) | 14,3 (1) | 16,1 (9) | 28 (7) | 20,6 (13) |
| -nicht insulinpflichtig | 14 (22) | 0 | 14,3 (1) | 10,7 (6) | 20 (5) | 14,3 (9) |
| -insulinpflichtig | 6,4 (10) | 25 (1) | 0 | 5,4 (3) | 8 (2) | 6,4 (4) |
| Nikotin | 23,6 (37) | 0 | 14,3 (1) | 25 (14) | 12 (3) | 28,6 (18) |
| -1 (1-11 py) | 0,6 (1) | 0 | 0 | 1,8 (1) | 0 | 0 |
| -2 (12-26 py) | 3,2 (5) | 0 | 0 | 1,8 (1) | 4 (1) | 4,8 (3) |
| -3 (>26 py) | 11,4 (18) | 0 | 0 | 17,9 (10) | 8 (2) | 7,9 (5) |
| -4 (Anzahl der py unbekannt) | 8,3 (13) | 0 | 14,3 (1) | 3,6 (2) | 0 | 15,9 (10) |
| Hyper-cholesterinämie | 26,8 (42) | 25 (1) | 28,6 (2) | 26,8 (15) | 16 (4) | 28,6 (18) |
| Periphere arterielle Verschluss-krankheit | 4,5 (7) | 0 | 0 | 3,6 (2) | 4 (1) | 6,4 (4) |
| Koronare Herzkrankheit | 27,4 (43) | 25 (1) | 28,6 (2) | 32,1 (18) | 28 (7) | 23,8 (15) |
| In der Vorgeschichte stattgehabtes cerebrales Infarktgeschehen | 17,2 (27) | 25 (1) | 42,9 (3) | 14,3 (8) | 16 (4) | 17,5 (11) |
| Maligne Erkrankung | 7,6 (12) | 0 | 0 | 5,4 (3) | 12 (3) | 9,5 (6) |

*Daten sind Mittelwert ±SD, und Anteile in Prozent (Anzahl)*
*BI = Barthel Index; mRS = modifizierte Rankin Skala*
*py = pack year ( 20 Zigaretten/Tag im Jahr)*

** Unterschiede zwischen MCA-Ast und MCA-Hauptstamm (p=0,0149) und zwischenMCA- Ast und ACI/MCA (p=0,0075)*

**[1] Unterschiede zwischen MCA-Ast und distaler Media (p=0,0067); MCA-Ast und MCA-Hauptstamm (p=0,0002); Ast und T-Gabel (p=0,0240) und zwischen MCA-Ast und ACI/MCA (p=0,0126)*

*bestimmt mittels ANOVA und Fisher's Protected Least Significant Difference (PLSD)*

## 4.3. Klinisch- Neurologischer Verlauf

### 4.3.1. Lebende und im Verlauf verstorbene Patienten

Die neurologische Beeinträchtigung wurde mittels BI und mRS bestimmt. Der Median aller Patienten lag bei Aufnahme bei 30 (BI) bzw. bei 4 (mRS). Während des stationären Aufenthaltes, d.h. zwischen Aufnahme und Entlassung verbesserten sich die BI- und mRS-Werte deutlich. Zwischen Entlassung und telefonischer Befragung war unter den Lebenden eine weitere Verbesserung auszumachen. (Tabelle 4.14) Es zeigte sich ein schwacher aber signifikanter Zusammenhang zwischen dem BI Wert der telefonischen Befragung und der Länge des Zeitraums, die zwischen dem Infarktereignis und der Befragung lag (rho=0,232; p=0,0061). Kein Zusammenhang war für den entsprechenden Wert gemessen mit der mRS ersichtlich.

*Tabelle 4.14: Vergleich der neurologischen Beeinträchtigung zu jeweils zwei unterschiedlichen Zeitpunkten unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten*

| | Vergleich zwischen BI *Aufnahme* und BI *Entlassung* | Vergleich zwischen BI *Entlassung* und *Langzeitverlauf* | Vergleich zwischen mRS *Aufnahme* und *Entlassung* | Vergleich zwischen mRS *Entlassung* und *Langzeitverlauf* |
|---|---|---|---|---|
| Gesamtzahl der Patienten | < 0,0001 (n=169) | < 0,0001 (n=140) | < 0,0001 (n=192) | n.s. (n=189) |
| Nur lebende Patienten (n=140) | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0008 |

*Unterschiede (p-Wert) bestimmt mittels Wilcoxon Signed Rank Test*

Die Patienten, die im Verlauf verstarben, zeigten sowohl im BI als auch auf der mRS schlechtere neurologische Ergebnisse als die überlebenden Patienten. Dieser Unterschied wurde besonders bei Aufnahme und bei Entlassung aus dem Krankenhaus deutlich. Ebenso lag bei den Verstorbenen eine geringere Verbesserung während des Krankenhausaufenthaltes vor. Da die Patienten zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung bereits verstorben waren, konnte deren letzter BI- sowie mRS- Wert nicht ermittelt werden. So konnte für diesen Zeitpunkt kein Vergleich mit den Überlebenden berechnet werden. (Tabelle 4.15)

*Tabelle 4.15: Neurologische Erholung der lebenden im Vergleich zu den verstorbenen Patienten.*

| | **Lebende (n=140)** | **Verstorbene (n=52)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| BI Aufnahme | 40(0-100) | 10(0-100) | <0,0001 |
| BI Entlassung | 90(5-100) | 25(0-100) | <0,0001 |
| BI telefonische Befragung | 100(0-100) | | |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 20(-70-100) | 5(-90-100) | 0,0083 |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0(-80-95) | | |
| | | | |
| mRS Aufnahme | 4(0-5) | 5(0-5) | <0,0001 |
| mRS Entlassung | 2(0-5) | 5(0-6) | <0,0001 |
| mRS telefonische Befragung | 1(0-5) | | <0,0001 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 1(-1-5) | 0(-5-5) | <0,0001 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0(-5-4) | | |

*Median (min-max); Unterschied (p-Wert) mittels Mann-Whitney U-Test*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*

### 4.3.2. Verstorbene Patienten

Die Patienten, die innerhalb von 101 Tagen nach dem Infarktereignis verstarben, waren schon initial und auch bei Entlassung deutlich schwerer betroffen als die Patienten, die erst nach diesem Zeitpunkt verstarben. Des Weiteren erholten sie sich während des stationären Aufenthaltes schlechter (Tabelle 4.16). Ansonsten unterschieden sich die epidemiologischen Daten dieser Gruppen jedoch nicht. (Tabelle 4.5)

*Tabelle 4.16: Neurologische Erholung der früh bzw. spät Verstorbenen; früh verstorben = innerhalb von 101 Tagen nach dem Infarktereignis verstorben; spät verstorben = später als 101 Tage nach dem Infarktereignis verstorben*

| | **früh Verstorbene (n=34)** | **spät Verstorbene (n=18)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| BI Aufnahme | 0(0-100) | 25(0-90) | 0,0055 |
| BI Entlassung | 12,5(0-55) | 40(0-100) | 0,0099 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 2,5(-90-55) | 15(-50-100) | |
| | | | |
| mRS Aufnahme | 5(0-5) | 4(2-5) | |
| mRS Entlassung | 6(3-6) | 4(0-5) | <0,0001 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | -1(-5-2) | 1(0-5) | <0,0001 |

*Median (min-max); Unterschied (p-Wert) mittels Mann-Whitney U-Test*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung*

### 4.3.3. Patienten mit initialer CT oder MRT

Die Patienten, die initial als Eingangsuntersuchung einer CT unterzogen wurden, waren zu allen drei Untersuchungszeitpunkten stärker betroffen, als die Patienten, die eine MRT erhielten. Der Unterschied wurde jedoch im Verlauf geringer. In der Erholung, gemessen durch die Differenz aus Aufnahme- und Entlassungs- bzw. Langzeitwert unterschieden sie sich lediglich hinsichtlich der Erholung während des Krankenhausaufenthaltes gemessen mittels Rankin Skala. (Tabelle 4.17) Dies ist durch die Verstorbenen bedingt. Bei den Überlebenden findet sich kein Unterschied.

*Tabelle 4.17: Neurologische Erholung der Patienten mit initialer CT bzw. initialer MRT Untersuchung*

| | **CT (n=103)** | **MRT (n=89)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| BI Aufnahme | 20(0-100) | 40(0-100) | 0,0006 |
| BI Entlassung (**n= 89 / 83**; CT/MRT) | 60(0-100) | 90(0-100) | 0,0078 |
| BI telefonische Befragung (**n= 70 / 82**; CT/MRT) | 95(0-100) | 100(0-100) | 0,0109 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 15(-90-100) | 15(-50-100) | |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0(-50-75) | 0(-80-95) | |
| | | | |
| mRS Aufnahme | 4(0-5) | 4(0-5) | 0,0063 |
| mRS Entlassung | 4(0-6) | 2(0-6) | 0,0002 |
| mRS telefonische Befragung | 4(0-6) | 1(0-6) | 0,0123 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 1(-5-5) | 1(-2-5) | 0,0091 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0(-5-4) | 0(-6-4) | |

*Median (min-max); Unterschied (p-Wert) mittels Mann-Whitney U*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*

### 4.3.4. Einfluss von Vorhofflimmern

Die Patienten mit Vorhofflimmern unterschieden sich sowohl im BI als auch auf der mRS von denen ohne Vorhofflimmern. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war kein Unterschied vorhanden. Insgesamt erholten sich die Patienten mit Vorhofflimmern schlechter. Für die Langzeiterholung war der Unterschied kleiner als für die Erholung während des Krankenhausaufenthaltes. (Tabelle 4.18)

*Tabelle 4.18: Neurologische Erholung der Patienten mit bzw. ohne Vorhofflimmern*

| | **Patienten ohne VHF (n=122)** | **Patienten mit VHF (n= 70)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| BI Aufnahme | 35(0-100) | 30(0-100) | 0,1669 |
| BI Entlassung (**n= 113 / 59**; ohne VHF / mit VHF) | 85(0-100) | 60(0-100) | 0,0448 |
| BI telefonische Befragung (**n= 98 / 44**; ohne VHF / mit VHF) | 100(0-100) | 92,5(0-100) | 0,0237 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 20(-70-100) | 15(-90-100) | 0,3045 |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0(-50-95) | 0(-80-65) | 0,5079 |
| | | | |
| mRS Aufnahme | 4(0-5) | 4(0-5) | 0,2735 |
| mRS Entlassung | 3(0-6) | 4(0-6) | 0,0072 |
| mRS telefonische Befragung | 1,5(0-6) | 4(0-6) | 0,0027 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 1(-2-5) | 1(-5-4) | 0,0211 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0(-6-4) | 0(-5-3) | 0,0878 |

*Median (min-max); Unterschied (p-Wert) mittels Mann Whitney U*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*
*VHF= Vorhofflimmern*

### 4.3.5. Einfluss maligner Erkrankungen

Mit 14 Patienten, die an einer malignen Erkrankung litten, war diese Gruppe eher klein. Es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. (Tabelle 4.19).

*Tabelle 4.19: Neurologische Erholung der Patienten mit bzw. ohne maligne Erkrankung*

| | **Patienten ohne maligne Erkrankung (n=178)** | **Patienten mit maligner Erkrankung (n=14)** | **Unterschied (p-Wert)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| BI Aufnahme | 30(0-100) | 32,5(0-95) | 0,9030 |
| BI Entlassung (**n= 158 / 13**; ohne maligne Erkr. / mit maligner Erkr.) | 80(0-100) | 85(0-100) | 0,5196 |
| BI telefonische Befragung (**n= 131 / 9**; ohne maligne Erkr. / mit maligner Erkr.) | 100(0-100) | 100(60-100) | 0,4994 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 15(-90-100) | 20(0-100) | 0,5272 |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0(-80-95) | 0(-20-50) | 0,7468 |
| | | | |
| mRS Aufnahme | 4(0-5) | 4(2-5) | 0,9534 |
| mRS Entlassung | 3(0-6) | 2,5(0-6) | 0,4033 |
| mRS telefonische Befragung | 3(0-6) | 2,5(0-6) | 0,8514 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 1(-5-4) | 1(-2-5) | 0,4891 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0(-5-4) | 0(-6-2) | 0,4184 |

*Median (min-max); Unterschied (p-Wert) mittels Mann Whitney U*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*

## 4.3.6. Einfluss der Lokalisation des arteriellen Verschlusses

### 4.3.6.1. Arteria cerebri media

Es bestand ein signifikanter wenn auch durchgehend schwacher Zusammenhang zwischen Infarktlokalisation und BI- bzw. mRS- Werten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Dieser Zusammenhang bestand jedoch nicht für die Erholung während des stationären Aufenthaltes gemessen mit dem BI, sowie für die Erholung im Langzeitverlauf gemessen mit der mRS. (Tabelle 4.20)

*Tabelle 4.20: Neurologische Erholung der A.cerebri media Untergruppen (Regression simple)*

| | **ACI/ MCA** | **T-Gabel** | **Haupt-stamm** | **distale Media** | **Ast** | **(p–Wert)** | **R-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| BI Aufnahme | 10 (0-65) | 70 (0-90) | 10 (0-80) | 30 (0-100) | 55 (0-100) | <0,0001 | 0,388 |
| BI Entlassung | 25 (15-85) | 62,5 (5-100) | 30 (0-100) | 60 (0-100) | 95 (5-100) | <0,0001 | 0,408 |
| BI telefonische Befragung | 80 (80-80) | 100 (90-100) | 85 (0-100) | 100 (0-100) | 100 (0-100) | 0,0076 | 0,251 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 15 (5-20) | 20 (-30-40) | 15 (-70-85) | 15 (-90-100) | 20 (-70-100) | | |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 65 (65-65) | 22,5 (0-50) | 5 (-50-75) | 0 (-40-65) | 0 (-80-95) | 0,028 | 0,208 |
| | | | | | | | |
| mRS Aufnahme | 4,5 (4-5) | 4 (2-5) | 4 (0-5) | 4 (0-5) | 4 (1-5) | <0,0001 | 0,343 |
| mRS Entlassung | 4 (1-6) | 3 (1-6) | 4 (0-6) | 3 (0-6) | 2 (0-6) | <0,0001 | 0,388 |
| mRS telefonische Befragung | 6 (3-6) | 2 (0-6) | 5 (0-6) | 3 (0-6) | 1 (0-6) | <0,0001 | 0,331 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 0,5 (-1-3) | 1 (-4-2) | 0 (-2-3) | 1 (-5-5) | 1 (-1-5) | 0,0068 | 0,219 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | -1 (-5-1) | 1 (-3-2) | 0 (-5-3) | 0 (-6-3) | 0 (-4-4) | | |

*Median (min-max); R- und p-Wert mittels Regression simple bestimmt*
*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*
*BI bei Entlassung/ telefonische Befragung: nur bei überlebenden Patienten bestimmbar*

#### 4.3.6.2. Übrige Stromgebiete

Über eine deskriptive Zusammenfassung der neurologischen Ergebnisse der Patienten mit Infarkten in anderen Stromgebieten hinaus ist eine statistische Analyse für diese Gruppe auf Grund der niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll (Tabelle 4.21).

*Tabelle 4.21: Neurologische Erholung bei der Gruppe arterieller Verschlüsse ohne A.cerebri media*

| | **A. basilaris (n=16)** | **Lakunäre Infarkte (n=7)** | **A. post./ant. & Sonstige (n=17)** | **A. carotis interna (n=1)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| BI Aufnahme | 37,5 (0-80) | 30 (0-80) | 50 (0-100) | 20 (20-20) |
| BI Entlassung | 85 (0-100) | 47,5 (35-100) | 70 (20-100) | 30 (30-30) |
| BI telefonische Befragung | 100 (75-100) | 75 (50-100) | 97,5 (0-100) | 80 (80-80) |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 20 (-10-100) | 15 (5-65) | 15 (0-60) | 10 (10-10) |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0 (-10-60) | 5 (0-25) | 8 (-40-40) | 50 (50-50) |
| | | | | |
| mRS Aufnahme | 4 (1-5) | 4 (2-5) | 4 (1-5) | 5 (5-5) |
| mRS Entlassung | 3 (0-6) | 4 (1-6) | 2,5 (0-6) | 4 (4-4) |
| mRS telefonische Befragung | 1 (0-6) | 4 (0-6) | 4 (0-6) | 3 (3-3) |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 1 (-1-5) | 1 (-1-2) | 1 (-1-3) | 1 (1-1) |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0 (-2-3) | 0 (-2-1) | 1 (-5-2) | 1 (1-1) |

*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*
*BI bei Entlassung/ telefonische Befragung: nur bei überlebenden Patienten bestimmbar*

### 4.3.7. Einfluss des Alters bei Schlaganfall

Zwischen dem Alter der Patienten beim Infarktereignis und dem neurologischen Defizit bestand ein klarer Zusammenhang. Interessanterweise galt dies nicht für das Alter und die Erholung gemessen mit dem BI. Für die Erholungswerte ermittelt mit Hilfe der mRS erkannte man jedoch auch für die Erholung einen signifikanten wenn auch schwachen Zusammenhang. (Tabelle 4.22)

*Tabelle 4.22: Neurologische Erholung in Bezug auf das Alter bei Schlaganfall der Patienten (Regression simple)*

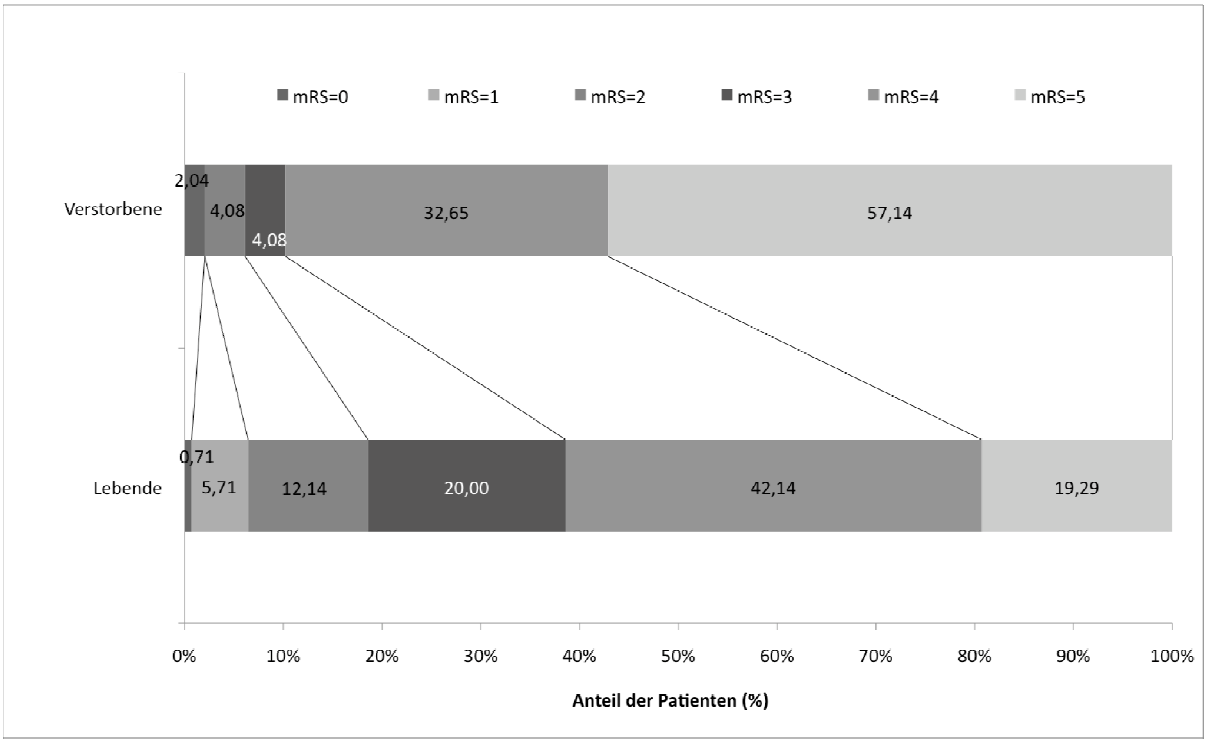
| | **R-Wert** | **P-Wert** |
|---|---|---|
| | | |
| BI Aufnahme | 0,195 | 0,0072 |
| BI Entlassung | 0,275 | 0,0003 |
| BI telefonische Befragung | 0,372 | <0,0001 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (BI Differenz A-E) | 0,084 | 0,2761 |
| Erholung im Langzeitverlauf (BI Differenz E-Tel) | 0,151 | 0,0778 |
| | | |
| mRS Aufnahme | 0,212 | 0,0035 |
| mRS Entlassung | 0,279 | <0,0001 |
| mRS telefonische Befragung | 0,406 | <0,0001 |
| Erholung während stationären Aufenthaltes (mRS Differenz A-E) | 0,162 | 0,0264 |
| Erholung im Langzeitverlauf (mRS Differenz E-Tel) | 0,263 | 0,0003 |

*BI=Barthel Index, mRS=modifizierte Rankin Skala, A=Aufnahme, E=Entlassung, Tel=telefonische Befragung*

### 4.3.8. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme

Schon bei Aufnahme waren die im Verlauf verstorbenen Patienten schwerer betroffen. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wurde als sehr schwer behindert eingestuft, was einem Grad 5 auf der mRS entspricht (Abbildung 4.3).

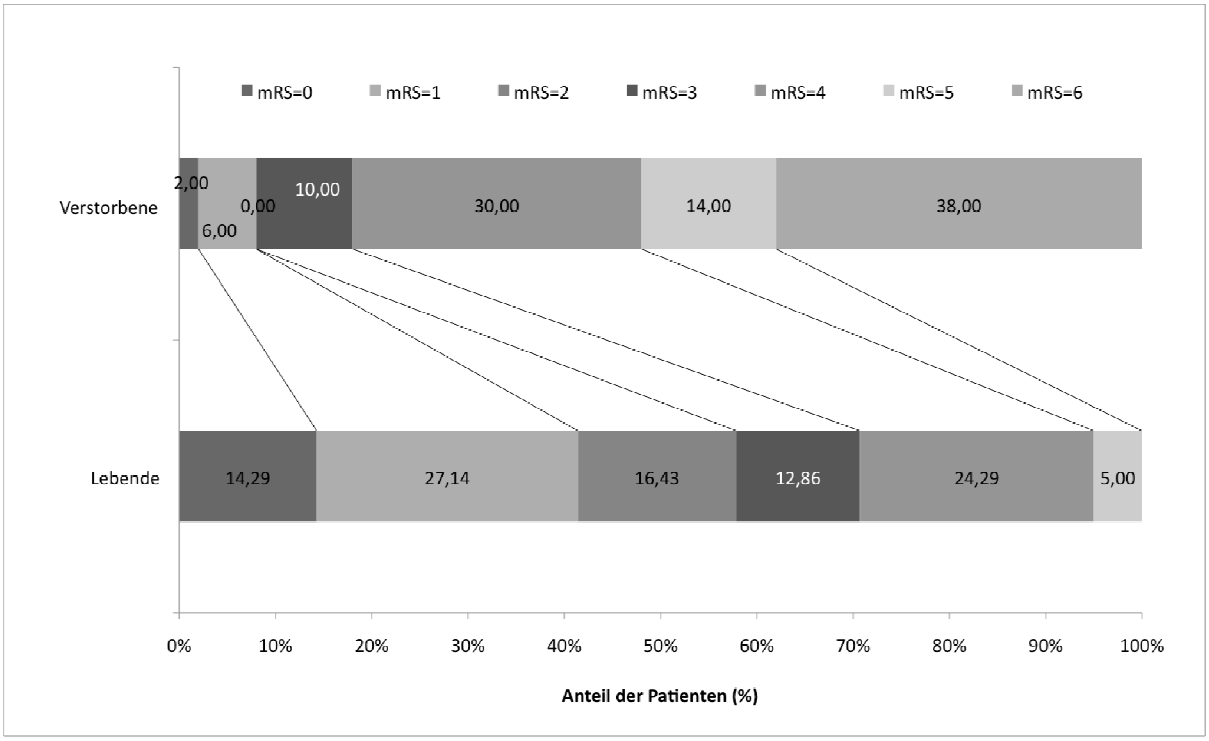
Abbildung 4.3: Verteilung der Werte der modifizierten Rankin Skala bei Aufnahme



### 4.3.9. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei Entlassung

Auch bei Entlassung zeigte sich ein geringeres neurologisches Defizit bei den überlebenden Patienten. Jedoch erreichten auch in dieser Gruppe nur knapp 15% einen Grad 0 auf der mRS was keiner Behinderung entspricht. 38% der Verstorbenen Patienten waren bereits während des stationären Aufenthaltes verstorben. (Abbildung 4.4)

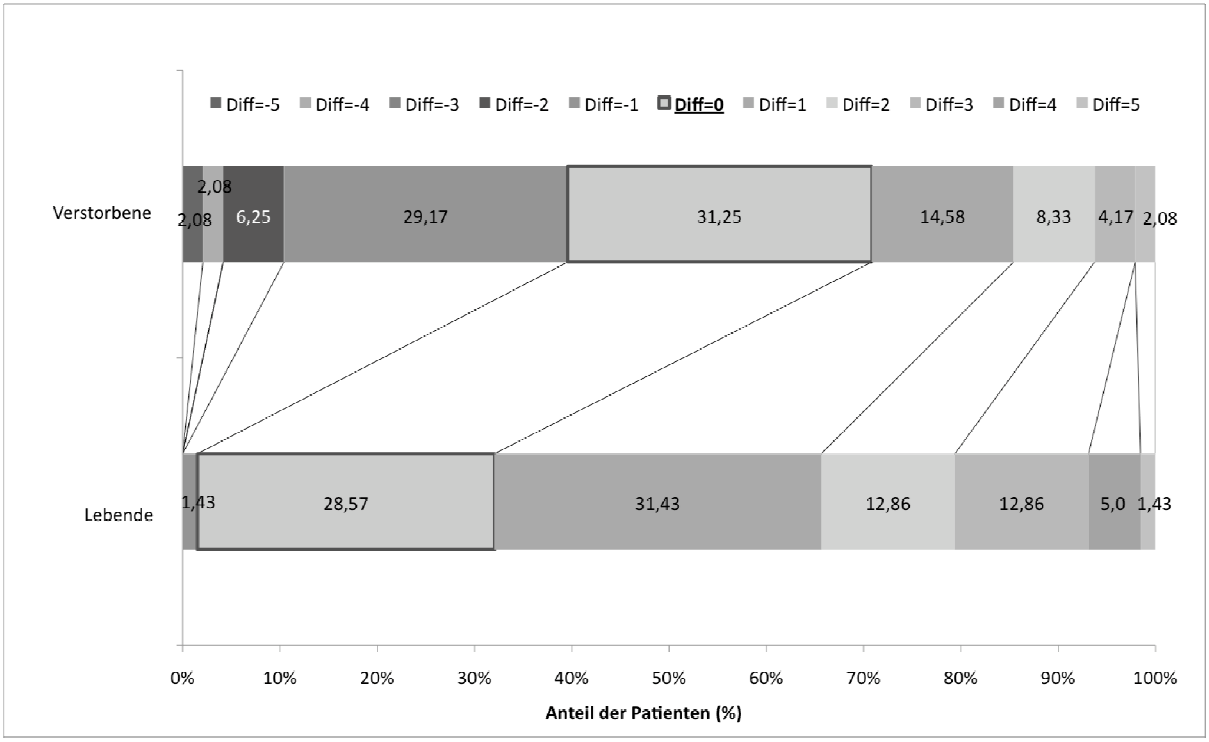
*Abbildung 4.4: Verteilung der Werte der modifizierten Rankin Skala bei Entlassung*



### 4.3.10. Graphische Darstellung der neurologischen Erholung während des stationären Aufenthaltes

Die Veränderung der mRS zwischen Aufnahme und Entlassung, also die Erholung der Patienten, war bei den im Verlauf verstorbenen Patienten deutlich geringer ausgeprägt. Knapp 40% dieser Patienten verschlechterten sich sogar noch. Der Anteil der Patienten, die bei Aufnahme und Entlassung einen identischen mRS erreichten, war in beiden Gruppen ungefähr gleich. (Abbildung 4.5)

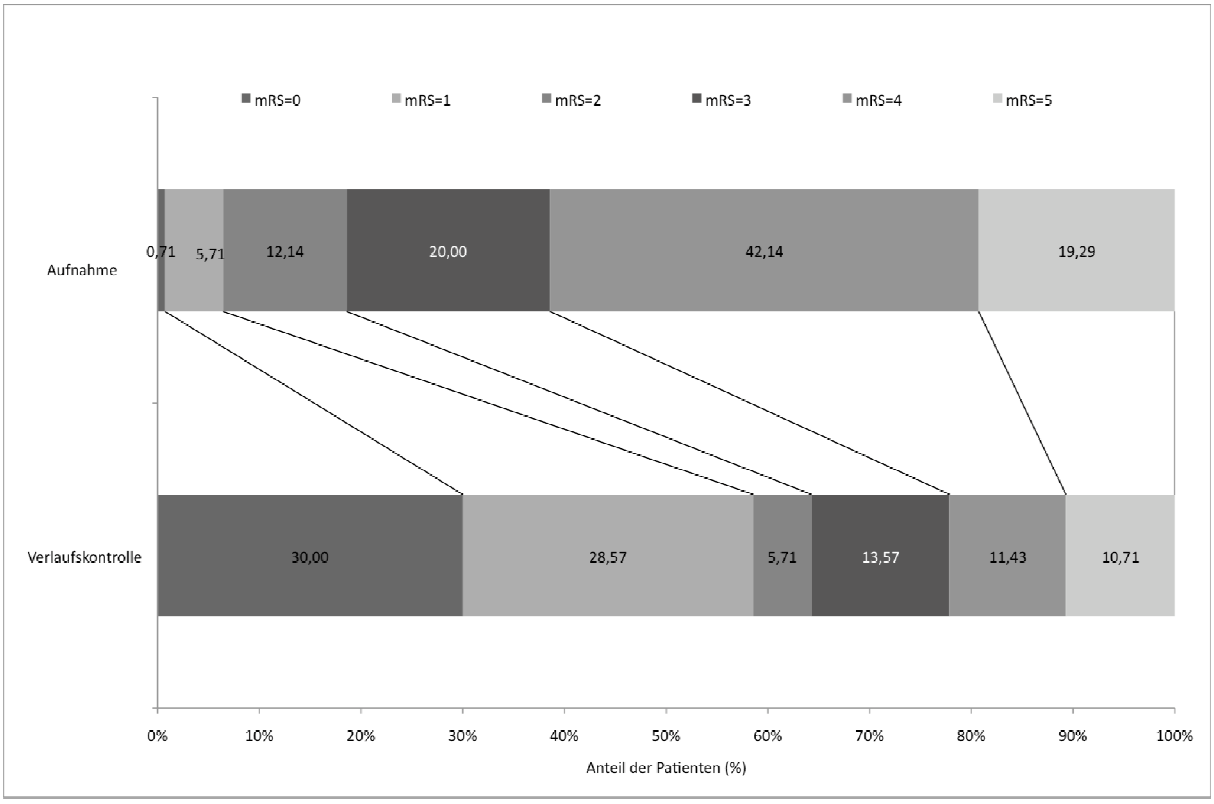
*Abbildung 4.5: Differenz der Werte der modifizierten Rankin Skala bei Aufnahme und Entlassung, entspricht der Verbesserung bzw. Verschlechterung während des stationären Aufenthaltes*



### 4.3.11. Graphische Darstellung der neurologischen Beeinträchtigung bei der telefonischen Nachbefragung

Zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung zeigten mehr als die Hälfte der Patienten gar keine oder nur noch leichte Symptome. Die Verbesserung im Vergleich zur stationären Aufnahme war deutlich. (Abbildung 4.6)

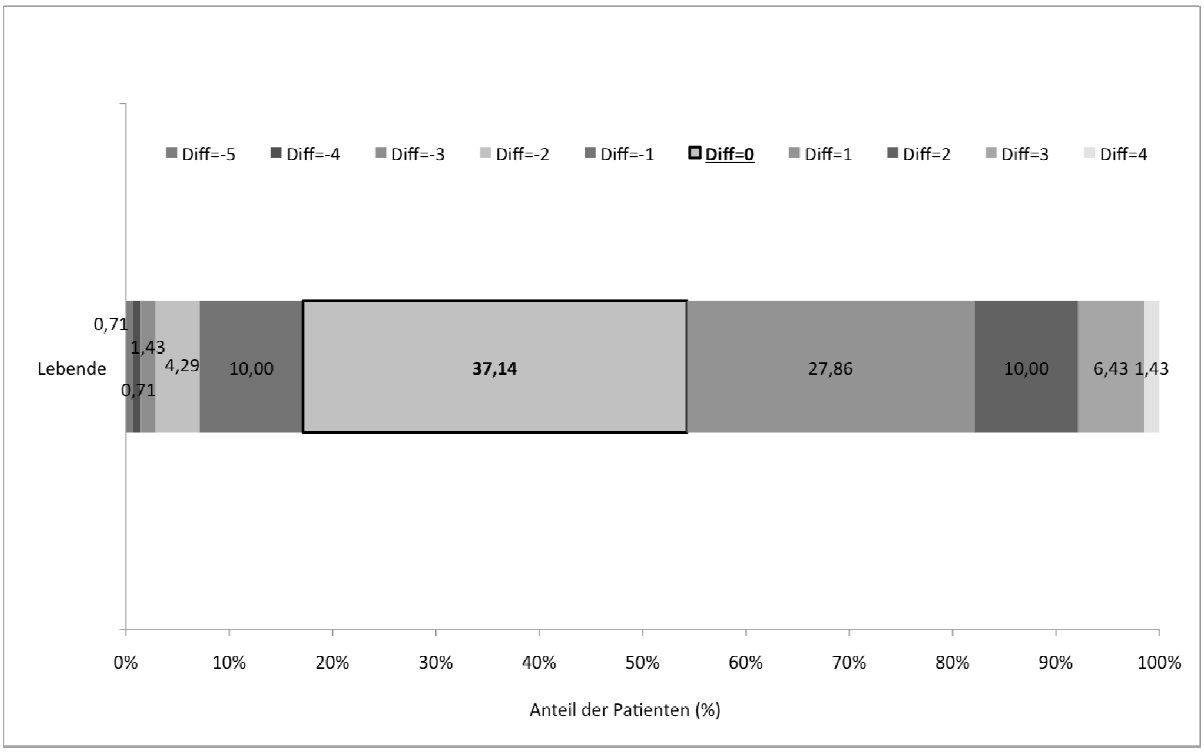
*Abbildung 4.6: Verteilung der Werte der modifizierten Rankin Skala bei der telefonischen Nachbefragung*



## 4.3.12. Graphische Darstellung der neurologischen Erholung im Langzeitverlauf

Im Langzeitverlauf verbesserten sich die meisten Patienten noch einmal oder blieben unverändert. Nur gut 17% der Patienten zeigte eine Verschlechterung gemessen auf der mRS. (Abbildung 4.7)

*Abbildung 4.7: : Differenz der Werte der modifizierten Rankin Skala bei Entlassung und telefonischer Befragung, entspricht der Verbesserung bzw. Verschlechterung während des Langzeitverlaufs*



## 4.3.13. Barthel Index - Telefonische Befragung

Die Erfassung der Einschränkungen eines Schlaganfallpatienten in den „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (ADL) wurde mit Hilfe des BI, bzw. im Rahmen der Nachbeobachtung an Hand der telefonischen Version des BI bestimmt. Der Zeitraum zwischen Schlaganfall und der Befragung lag im Mittel bei 487 (± 276) Tagen. Für jede Frage wurde das Ergebnis der fünf Mediauntergruppen miteinander verglichen, wobei die Gruppen ACI/MCA und T-Gabel zu klein waren um statistisch sinnvolle Aussagen zu machen.

### 4.3.13.1. Fortbewegung

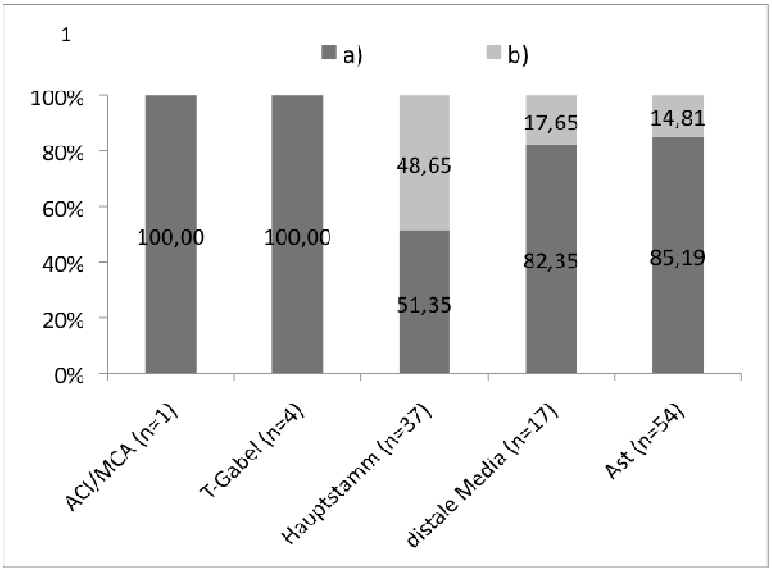
Die Fähigkeit zur Fortbewegung innerhalb der Wohnung war zum Befragungszeitpunkt bei den Patienten mit Haupstammverschluss noch deutlich eingeschränkt gegenüber denen mit Ast- oder distalem Mediaverschluss (Abbildung 4.8).

*1. Wie bewegen Sie sich zur Zeit innerhalb Ihrer Wohnung fort?*

*a)* *Ich kann innerhalb meiner Wohnung ohne Unterstützung gehen.* 3 Punkte – weiter mit Frage 3

*b)* *Ich kann innerhalb meiner Wohnung nur mit Unterstützung gehen.* X – weiter mit Frage 2

*Abbildung 4.8: Frage 1*




**Unterschiede zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0002) und zwischen distaler Media und Hauptstamm (p=0,0180)*

Von den Patienten, die Unterstützung bei der Fortbewegung innerhalb ihrer Wohnung brauchten, war mehr als die Hälfte der Hauptstammpatienten weder in der Lage zu gehen, noch einen Rollstuhl selbstständig zu benutzen. Die Gruppengröße für die anderen Infarktlokalisationen war hier sehr klein (Abbildung 4.9).

*2. Welche Unterstützung benötigen Sie bei der Fortbewegung innerhalb Ihrer Wohnung?*

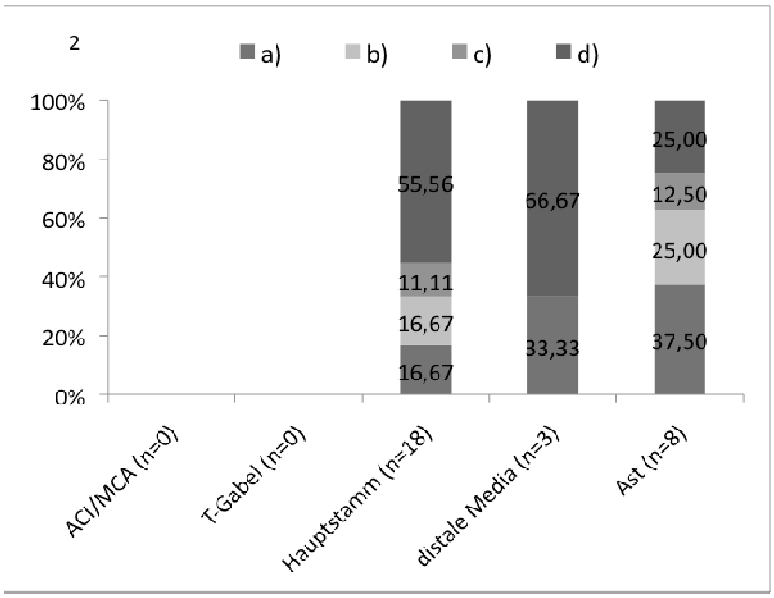
a) *Ich kann innerhalb meiner Wohnung unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln wie z.B. einem Gehstock selbstständig gehen.* 3 Punkte

b) *Ich kann innerhalb meiner Wohnung nur mit körperlicher Unterstützung oder Ermunterung durch eine andere Person gehen.* 2 Punkte

c) *Ich kann mich innerhalb meiner Wohnung nur mit Hilfe eines Rollstuhles fortbewegen, kann den Rollstuhl aber selbstständig bedienen.* 1 Punkt

d) *Ich kann weder selbstständig innerhalb meiner Wohnung gehen noch kann ich einen Rollstuhl selbstständig benutzen.* 0 Punkte

*Abbildung 4.9: Frage 2*




### 4.3.13.2. Lagewechsel

Bei der Frage nach dem Lagewechsel war die Mediaastgruppe im Vergleich am wenigsten eingeschränkt und auf Hilfe angewiesen (*Abbildung 4.10*).

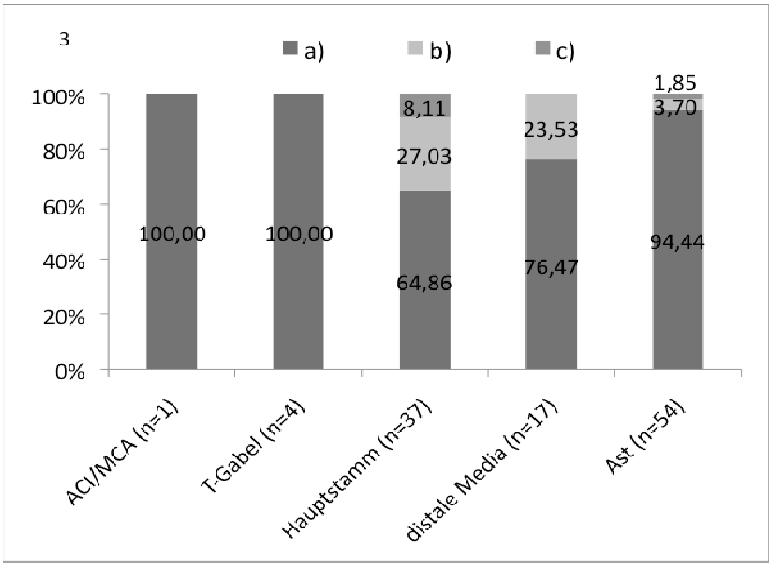
*3. Wie viel Hilfe benötigen Sie, wenn Sie von Ihrem Bett aufstehen und sich auf einen Stuhl oder in einen Sessel setzen?*

*a) Ich benötige keinerlei Hilfe beim Aufstehen vom Bett und dem Hinsetzen in einen Stuhl oder einen Sessel.* 3 Punkte

*b) Ich kann vom Bett in einen Stuhl oder Sessel nur mit Unterstützung durch eine oder mehrere andere Personen wechseln.* X

*c) Ich kann nicht alleine im Stuhl oder Sessel sitzen oder ich bin vollständig bettlägerig.* 0 Punkte

*Abbildung 4.10: Frage 3*




**Unterschiede zwischen Ast und distaler Media (p=0,048) und zwischen Ast und Hauptstamm(p=0,0003)*

Von den, auf Hilfe beim Lagewechsel angewiesenen Patienten, waren wiederum die mit einem Verschluss im Hauptstammgebiet am schwersten betroffen. (*Abbildung 4.11*)

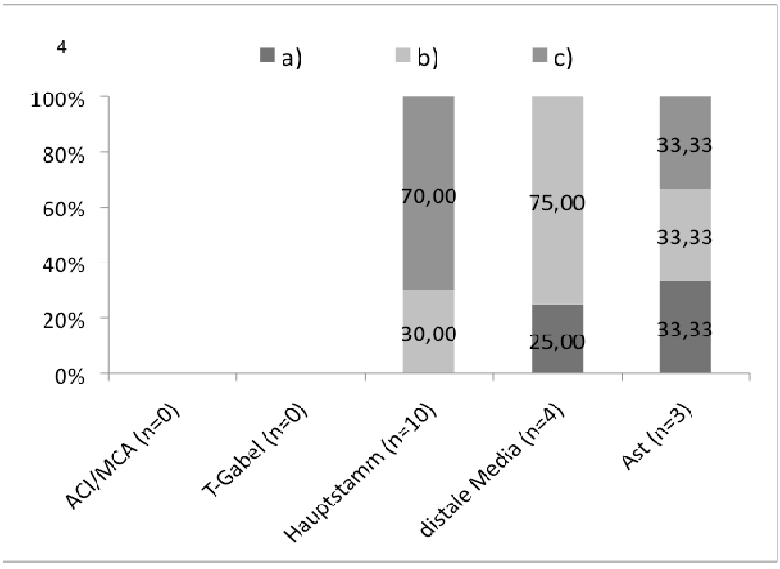
*4. Wie viel Unterstützung durch eine oder mehrere andere Personen benötigen Sie, wenn Sie von Ihrem Bett aufstehen und sich auf einen Stuhl oder in einen Sessel setzen?*

a) *Ich kann vom Bett in einen Stuhl oder Sessel nur mit geringer körperlicher Unterstützung oder Ermunterung durch eine andere Person wechseln*. 2 Punkte

b) *Ich benötige beim Wechsel vom Bett in einen Stuhl oder Sessel große körperliche Unterstützung durch ein oder zwei andere Personen, ich kann jedoch alleine sitzen.* 1 Punkt

c) *Ich benötige beim Wechsel vom Bett in einen Stuhl oder Sessel große körperliche Unterstützung durch zwei andere Personen, ich kann nicht alleine sitzen.* 0 Punkte

*Abbildung 4.11: Frage 4*



#### 4.3.13.3. Treppensteigen

Während der Anteil der Patienten, die keine Treppen steigen konnten in der Mediaastgruppe nur bei 7,41% lag, war dieser Anteil in der Gruppe der distalen Media etwas, und in Hauptstammgruppe signifikant, höher (Abbildung 4.12).

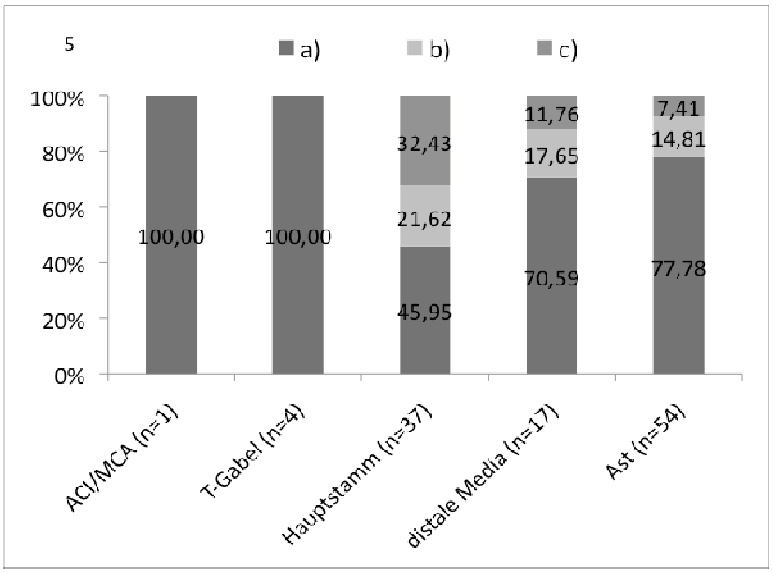
*5. Benötigen Sie Hilfe beim Treppensteigen?*

a) *Ich benötige keine Hilfe beim Treppensteigen.* 2 Punkte

b) *Ich benötige entweder körperliche Hilfe oder Ermunterung beim Treppensteigen oder Unterstützung durch Hilfsmittel wie z.B. einen Gehstock.* 1 Punkt

c) *Ich kann keine Treppen steigen.* 0 Punkte

*Abbildung 4.12: Frage 5*




**Unterschiede zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0003); distaler Media und Hauptstamm (p=0,0499)und zwischen Hauptstamm und T-Gabel (p=0,0245)*

#### 4.3.13.4. Essen

Auch beim Item Essen zeigte sich, dass die Hauptstammgruppe schwerer betroffen war als die distale Media Gruppe und beide Gruppen wiederum schwerer als die Mediaast Gruppe (*Abbildung 4.13*).

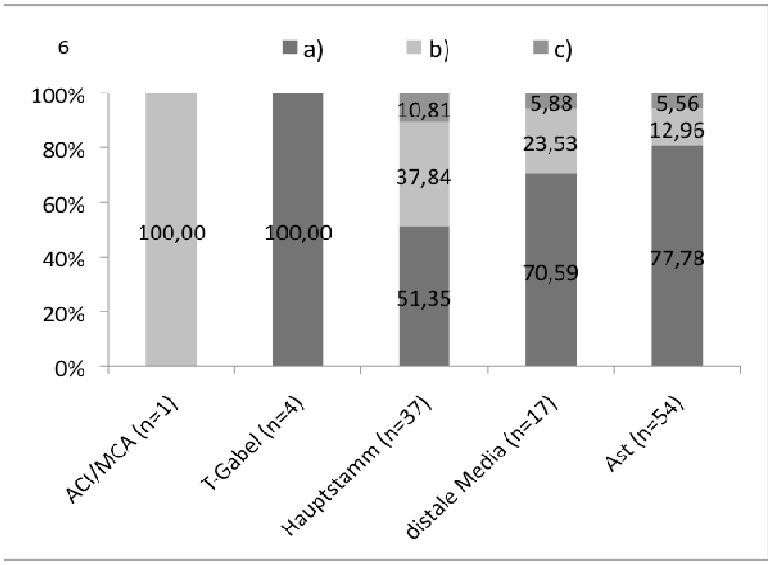
*6. Benötigen Sie Hilfe beim Essen?*

a) *Ich benötige keine Hilfe beim Essen, das Essen kann durch andere Personen gekocht oder bereitgestellt werden.* 2 Punkte

b) *Ich benötige Hilfe beim Essen, z.B. beim Schneiden oder beim Aufstreichen von Butter.* 1 Punkt

c) *Ich kann nicht alleine essen oder bin auf speziell zubereitete Nahrung angewiesen wie z.B. Sondenkost, pürierte Kost oder Brei.* 0 Punkte

*Abbildung 4.13: Frage 6*




**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0091)*

#### 4.3.13.5. An- und Ausziehen

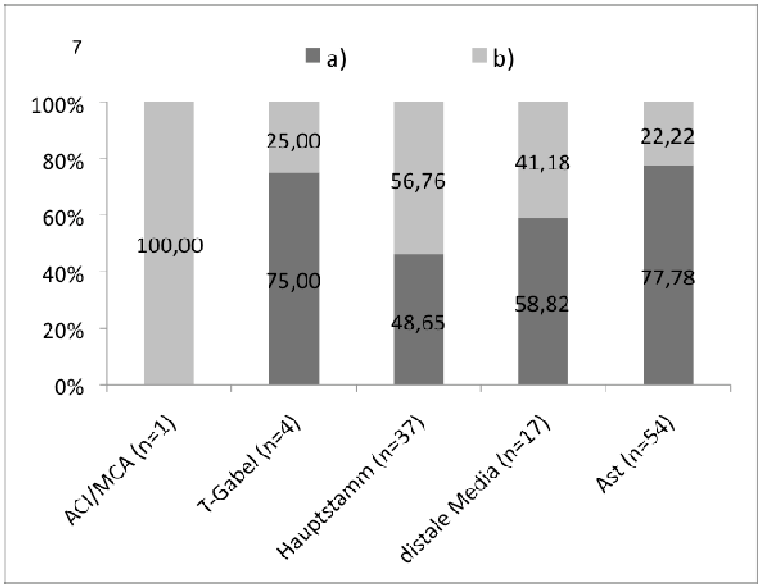
Mehr als die Hälfte aller Hauptstammpatienten benötigte zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung Hilfe beim An- und Ausziehen. Der Unterschied zur Astgruppe war signifikant, hier waren nur gut 20% auf Hilfe angewiesen. (Abbildung 4.14)

*7. Benötigen Sie Hilfe beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung (einschließlich Knöpfen und Zuziehen von Reißverschlüssen)?*

a) *Ich benötige keine Hilfe beim An- und Ausziehen.* 2 Punkte

b) *Ich benötige Hilfe beim An- und Ausziehen.* X

*Abbildung 4.14: Frage 7*




**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0040)*

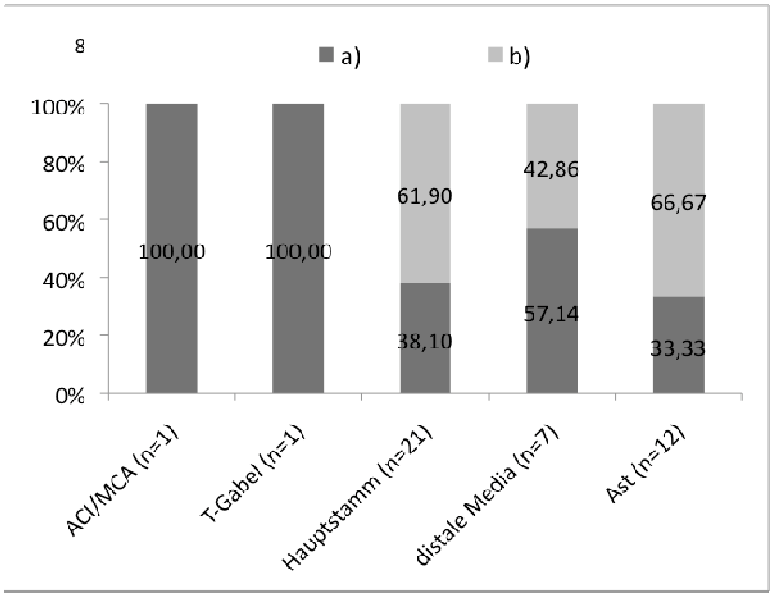
Auffallend war, dass unter den Patienten, die Hilfe beim Anziehen benötigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. Die Astgruppe schnitt hier, entgegen den vorherigen Fragen, am schlechtesten ab. (Abbildung 4.15)

*8. Wie viel Hilfe benötigen Sie beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung?*

a) *Ich benötige Hilfe beim An- und Ausziehen, kann mich jedoch mindestens zur Hälfte selbst an- und ausziehen.* 1 Punkt

b) *Ich kann mich nicht selbst an- und ausziehen.* 0 Punkte

*Abbildung 4.15: Frage 8*




### 4.3.13.6. Baden

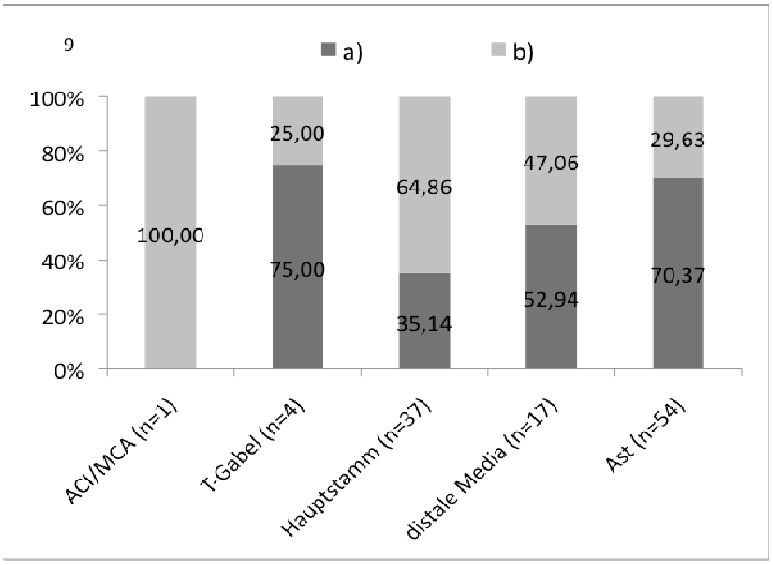
Auch beim Item Baden bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Hauptstamm und der Ast Gruppe (*Abbildung 4.16*)

*9. Benötigen Sie Hilfe beim Baden oder Duschen?*

*a) Ich benötige keine Hilfe beim Baden oder Duschen, ich komme ohne Hilfe in eine Badewanne hinein und wieder heraus und kann mich alleine waschen.* 1 Punkt

*b) Ich benötige Hilfe beim Baden oder Duschen.* 0 Punkte

*Abbildung 4.16: Frage 9*




**signifikanter Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0008)*

### 4.3.13.7. Körperpflege

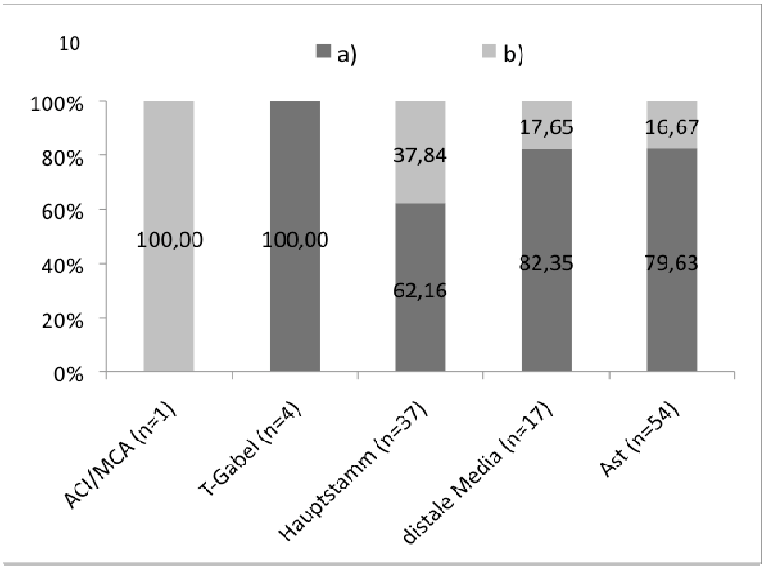
Auch die Körperpflege betreffend zeigte sich ein eindeutiger Vorteil der Ast- und der distalen Mediagruppe gegenüber der Hauptstammgruppe (Abbildung 4.17).

*10. Benötigen Sie Hilfe bei der Körperpflege (z.B. beim Zähne putzen, Gebiss einsetzen, Haare kämmen, Rasieren oder Gesicht waschen)?*

a) *Ich benötige keine Hilfe bei der Körperpflege, Hilfsmittel wie z.B. Kamm oder Rasierer können bereit gestellt werden.* 1 Punkt

b) *Ich benötige Hilfe bei der Körperpflege.* 0 Punkte

*Abbildung 4.17: Frage 10*




**Unterschiede zwischen Ast und Hauptstamm(p=0,0136); distaler Media und Hauptstamm (p=0,0297); distaler Media und ACI/MCA (p=0,0425) und zwischen T-Gabel und ACI/MCA (p=0,0328)*

#### 4.3.13.8. Toilettenbenutzung

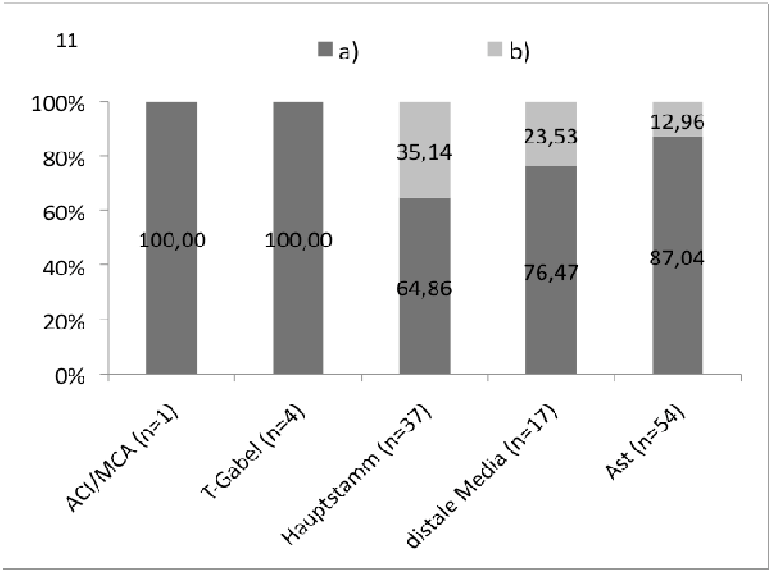
Wie schon in den vorangehenden Fragen, war auch bei der Frage nach selbstständiger Toilettenbenutzung die Gruppe der Patienten mit Verschluss im Hauptstammgebiet am schwersten betroffen (Abbildung 4.18).

*11. Benötigen Sie Hilfe bei der Benutzung der Toilette?*

a) *Ich benötige keine Hilfe bei der Benutzung der Toilette.* 2 Punkte

b) *Ich benötige Hilfe bei der Benutzung der Toilette.* X

*Abbildung 4.18: Frage 11*




**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0116)*

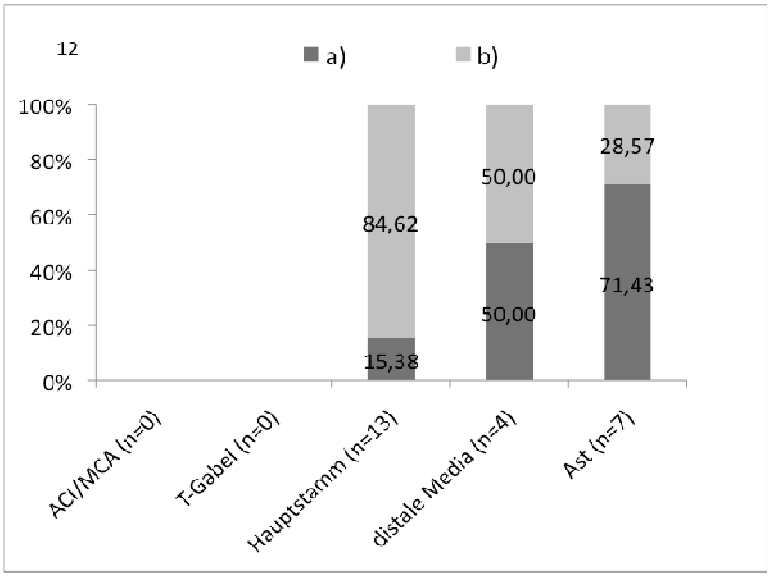
Eine eher kleine Gruppe von Patienten war auf Hilfe bei der Benutzung der Toilette angewiesen. Davon benötigten die Patienten mit Infarkt im Hauptstammgebiet am meisten, die mit Verschluss im Mediaastgebiet am wenigsten Hilfe (Abbildung 4.19).

*12. Wie viel Hilfe benötigen Sie bei der Benutzung der Toilette?*

a) *Ich benötige einige Hilfe bei der Benutzung der Toilette, kann aber einzelne Tätigkeiten alleine ausführen, wie z.B. Hinsetzen oder An- und Ausziehen.* 1 Punkt

b) *Ich benötige große Hilfe bei der Benutzung der Toilette.* 0 Punkte

*Abbildung 4.19: Frage 12*




**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0134)*

### 4.3.13.9. Blasenkontrolle

Probleme beim Wasserlassen hatten zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung knapp 40% der Patienten mit Verschluss im Hauptstammgebiet. Dies waren somit signifikant mehr Patienten als in der Astgruppe. (*Abbildung 4.20*)

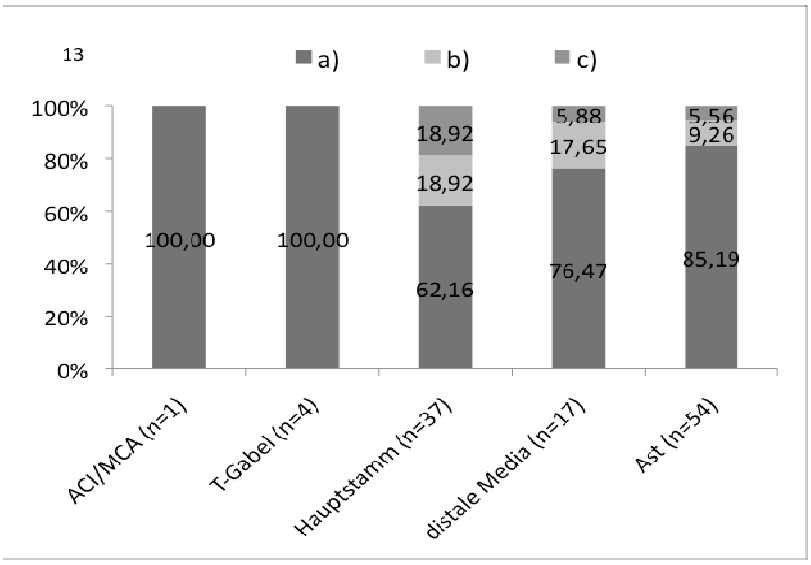
*13. Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme beim Wasserlassen?*

a) *Ich hatte in der vergangenen Woche keinerlei Probleme beim Wasserlassen.* 2 Punkte

b) *Ich hatte in der vergangenen Woche Probleme beim Wasserlassen.* X

c) *Ich habe einen Blasenkatheter.* X

*Abbildung 4.20: Frage 13*




**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0108)*

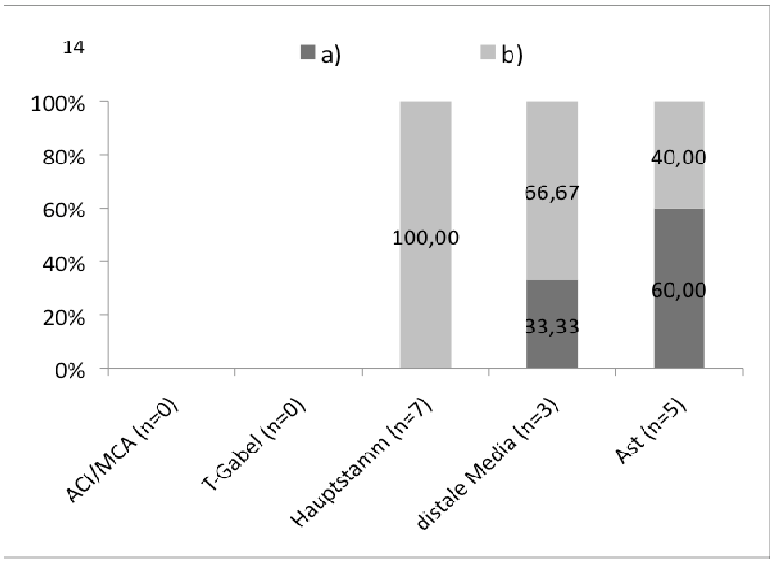
Die Gruppe der Patienten, die Probleme beim Wasserlassen hatten und die derer, die mit einem Blasenkatheter versorgt waren, war jeweils zu klein um statistisch sinnvolle Aussagen zu machen (*Abbildung 4.21* und *Abbildung 4.22*).

*14. Welcher Art waren die Probleme beim Wasserlassen in der vergangenen Woche?*

a. *Ich verliere gelegentlich die Kontrolle über meine Blase, höchstens jedoch einmal am Tag.* 1 Punkt

b. *Ich verliere mehr als einmal am Tag die Kontrolle über meine Blase.* 0 Punkte

*Abbildung 4.21: Frage 14*



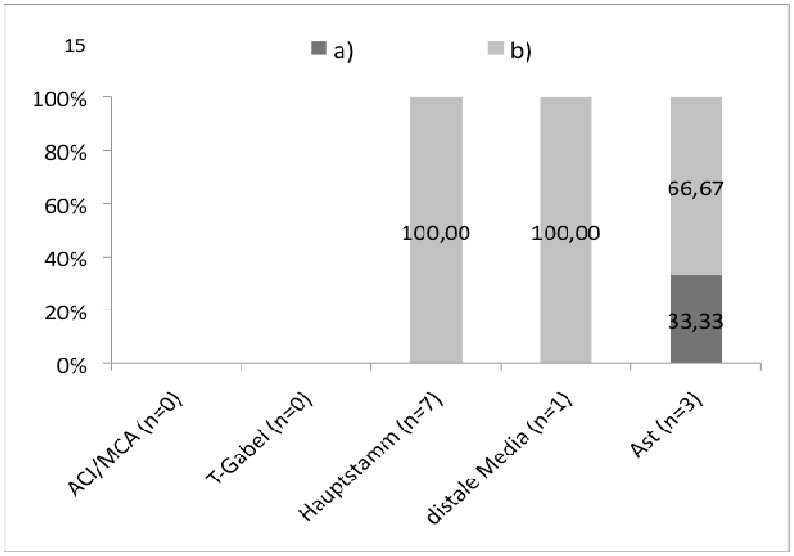

*15. Wie versorgen Sie Ihren Blasenkatheter?*

a. *Ich versorge meinen Blasenkatheter selbst.* 2 Punkte

b. *Ich kann meinen Blasenkatheter nicht selbst versorgen.* 0 Punkte

c.

*Abbildung 4.22: Frage 15*



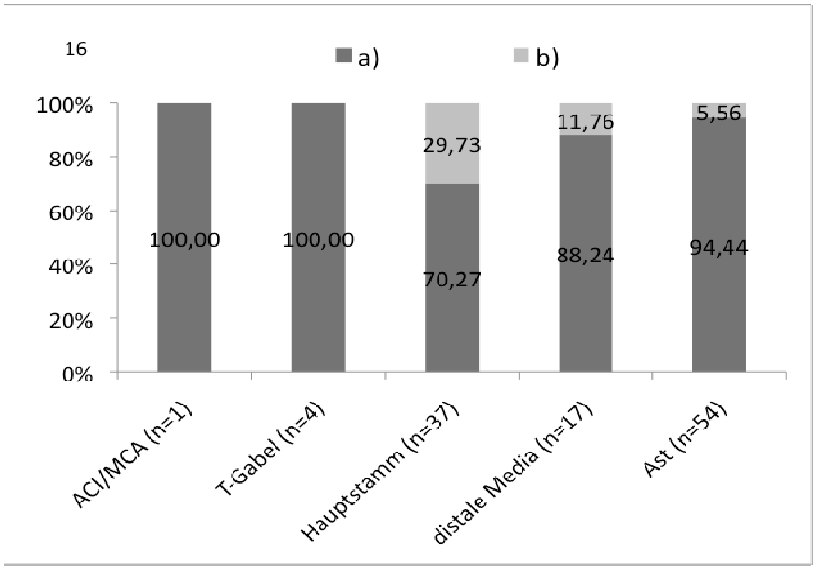
#### 4.3.13.10. Kontrolle des Stuhlganges

Insgesamt gaben zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung nur wenige Patienten Probleme beim Stuhlgang an (Abbildung 4.23).

*16. Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme beim Stuhlgang?*

a. *Ich hatte in der vergangenen Woche keinerlei Probleme beim Stuhlgang.* 2 Punkte
b. *Ich hatte in der vergangenen Woche Probleme beim Stuhlgang.* X

*Abbildung 4.23: Frage 16*

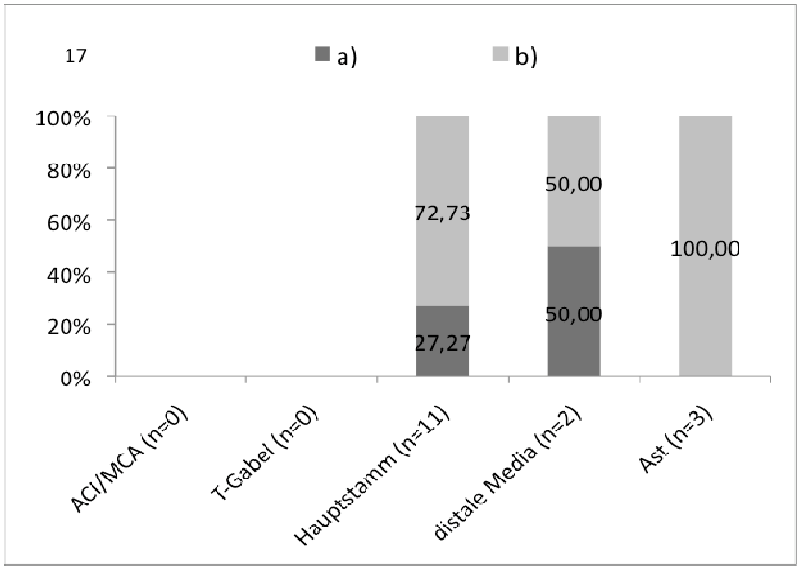



**Unterschied zwischen Ast und Hauptstamm (p=0,0012)*

*17. Welche Probleme beim Stuhlgang hatten Sie in der vergangenen Woche?*

a. *Ich verliere gelegentlich die Kontrolle über meinen Stuhlgang, höchstens jedoch einmal in der Woche.* 1 Punkt
b. *Ich verliere mehr als einmal in der Woche die Kontrolle über meinen Stuhlgang. 0 Punkte*

*Abbildung 4.24: Frage 17*



# 5. Diskussion

Diese prospektive Untersuchung von Patienten mit akutem Hirninfarkt, die mit einer systemischen Kombinationslysetherapie aus rtPA und Tirofiban behandelt wurden, zeigte, dass sich 32% der Patienten während des stationären Aufenthaltes gut erholten (mRS 0 und 1). Knapp 11% aller Patienten waren zum Zeitpunkt der Entlassung vollkommen asymptomatisch (mRS 0). Diese Gruppe war im Mittel 13 Jahre jünger als die übrigen Patienten und zeigte seltener eine arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern. Zudem war das neurologische Defizit, gemessen mit der mRS bei diesen Patienten schon bei der Aufnahme deutlich geringer.

Knapp 18% aller Patienten, verstarben früh, das heisst innerhalb der ersten 101 Tage nach dem Infarktereignis. Die früh Verstorbenen machten somit 65% der Gesamtzahl aller Verstorbenen aus. Diese Patienten litten häufiger an Vorhofflimmern und waren bereits bei Aufnahme neurologisch deutlich stärker beeinträchtigt als die später Verstorbenen und die Lebenden.

In den Regressionsanalysen war ein klarer Zusammenhang zwischen dem Alter unserer Patienten und der Mortalität bzw. dem neurologischen Ergebnis zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zu erkennen.

Die meisten Infarkte waren im Bereich der MCA lokalisiert. Die Patienten der Untergruppen ACI/MCA, T-Gabel, Hauptstamm, distale Media und Media Ast zeigten ein umso geringeres neurologisches Defizit, desto distaler die Stenose lokalisiert war.

**Risikofaktoren**

Der Summenscore für cerebrovaskuläre Risikofaktoren (jeweils ein Punkt für Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, pAVK und KHK) war in Regressionsanalysen sowohl zwischen Lebenden und Verstorbenen als auch zwischen bei Entlassung asymptomatischen und bei Entlassung symptomatischen Patienten nicht deutlich unterschiedlich. Auch bei Betrachtung der einzelnen cerebrovaskulären Risikofaktoren gab es mit Ausnahme der KHK ($p=0,0120$) zwischen Lebenden und im Verstorbenen keine deutlichen Unterschiede.

Es war unerwartet, dass cerebrovaskuläre Risikofaktoren demnach für die Mortalität der Hirninfarktpatienten keine herausragende Rolle zu spielen schienen. Das deutlich häufigere

Vorliegen einer KHK bei den Patienten, die im Verlauf verstarben, könnte durch insgesamt fortgeschrittene arterosklerotische Gefäßveränderungen dieser Patienten erklärt werden. Zudem sind die klinischen Manifestationen der KHK laut statistischem Bundesamt die häufigsten Todesursachen in Deutschland. So kann davon ausgegangen werden, dass einige Patienten auch an den Folgen ihrer KHK und nicht an den Folgen des Hirninfarktes verstarben.

Die einzigen Risikofaktoren, die bei den überlebenden Patienten im Gegensatz zu den Verstorbenen häufiger vorkamen waren Nikotinabusus (24% vs. 17%) und Hypercholesterinämie (30% vs. 15%). Rauchen erhöht das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden nachweislich [26,31,32]. Darüber hinaus wurde aber in Untersuchungen gezeigt, dass Raucher, die nach einem akuten ischämischen Schlaganfall mit rt-PA thrombolysiert wurden sich besser erholten als Nichtraucher mit derselben Therapie. Dies ist eventuell durch einen stärker thrombogen bedingten Gefäßverschluss bei Rauchern zu erklären, welcher besonders gut auf eine fibrinolytische Therapie anspricht. Dahingegen könnte der infarktauslösenede Gefäßverschluss bei Nichtrauchern stärker atherogen bedingt sein und somit verhältnismäßig schlechter auf die Thrombolysetherapie ansprechen. [71,72] Unsere Ergebnisse könnten auch in diese Richtung deuten, sind aber auf Grund der relativ geringen Gesamtanzahl der analysierten Patienten nur vorsichtig zu interpretieren.

Hypercholesterinämie war sowohl im Vergleich von Verstorbenen und Lebenden (15% vs. 30%) als auch im Vergleich von bei Entlassung symptomatischen (mRS 0 und 1) und asymptomatischen Patienten (22% vs. 34%) unterschiedlich häufig. Hypercholesterinämie gilt zwar als Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall [26], allerdings hatten einige Untersuchungen keinen direkten Zusammenhang zwischen den Cholesterinwerten im Blut der Patienten und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen nachweisen können [73,74]. Teilweise war sogar ein negativer Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten bestimmter Patientengruppen (ältere Patienten und Patienten mit arterieller Hypertonie) und der Mortalität durch einen Hirninfarkt aufgezeigt worden[73]. Diese Beobachtungen lassen sich mit unseren Ergebnissen gut vereinbaren. Von uns nicht ermittelt, für die Ergebnisbewertung aber nicht unwesentlich, ist das Fehlen oder Vorhandensein einer Statintherapie. Im Kontrast stehen hierbei der nicht gesicherte Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und dem Auftreten von Schlaganfällen und die nachgewiesene Senkung des Hirninfarktrisikos durch die Einnahme von Statinen [73].

Kein Unterschied wurde in der neurologischen Beeinträchtigung zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmern bei Aufnahme ermittelt. Bei Entlassung und im Langzeitverlauf war die Gruppe mit Vorhofflimmern jedoch eindeutig schwerer beeinträchtigt. Dieses Ergebnis könnte den Schluss nahe legen, dass die Patientengruppe mit Vorhofflimmern weniger von

der thrombolytischen Therapie profitierte. Der Nutzen einer Thrombolyse bei ischämischen Infarkten für Patienten mit Vorhofflimmern wurde jedoch bereits belegt [75]. Vorhofflimmern ist als Risikofaktor für schwerere neurologische Beeinträchtigung und erhöhte Mortalität zu werten. Darin stimmten unsere Ergebnisse mit denen vorheriger Studien überein [76].

Insgesamt war der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern mit 37% in unserem Patientenkollektiv etwas höher als in ähnlichen Patientenkollektiven anderer Studien [2,52,76]. In der Subgruppe der Patienten mit Gefäßverschluss im Verlauf der MCA fiel auf, dass Vorhofflimmern umso seltener vorhanden war desto distaler sich der Gefäßverschluss befand. Dieses Ergebnis stimmte mit vorhandener Literatur überein[77].

**Blutung**

Von den früh Verstorbenen erlagen 6 Patienten einer intracerebralen Blutung. Das entsprach einem Anteil von 3,1% an der Gesamtzahl der Patienten. Somit zeigte sich, wie schon in vorangegangen Studien, keine erhöhte Rate an tödlichen cerebralen Blutungen bei kombilysierten Patienten, im Vergleich zu Patienten, die eine konventionelle Thrombolyse mit gewichtsadaptierten rtPA erhalten hatten. [4,52]

**Erholung**

Zwischen den Erholungswerten, das heisst der Differenz der Werte zum Zeitpunkt der Entlassung und zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Differenz der Werte zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung und zum Zeitpunkt der Entlassung, gemessen mit dem BI und dem Alter der Patienten war kein Zusammenhang ersichtlich. Was die Verbesserung in der Durchführbarkeit der Aktivitäten des täglichen Lebens anging, bestand also kein deutlicher Zusammenhang zum Alter. Dies könnte bedeuten, dass ältere Patienten zwar generell schwerer eingeschränkt waren als jüngere, jedoch genauso von der Maximalversorgung einer Stroke Unit inklusive der systemischen Kombinationslysetherapie profitierten wie die jüngeren Patienten. Der Nutzen, den alle Patienten aus einer spezialisierten stationären Schlaganfalltherapie ungeachtet ihres Alters zogen, wurde kürzlich auch für ein großes Patientenkollektiv (n=3631) in einer kanadischen Untersuchung bestätigt [49]. Unterschiede, die dadurch entstanden, dass ältere Patienten weniger häufig leitliniengerecht behandelt wurden als jüngere, wurden in anderen Studien beschrieben, spielten bei uns aber keine Rolle, da alle Patienten auf der Stroke Unit versorgt wurden und eine systemische Kombinationslysetherapie erhielten [78].

In anderen Untersuchungen wurden zwar für ältere Patienten ebenso eine höhere Mortalitätsrate und ein schlechteres neurologisches Ergebnis festgestellt, allerdings wurde dabei in Regressionsmodellen, entgegen unserer Beobachtungen, kein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der neurologischen Beeinträchtigung beziehungsweise der Mortalität gefunden. [79,80]

Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung keine (mRS 0) oder nur geringe (mRS 0 oder 1) Symptome zeigten, lag bei 32%. In der multifaktoriellen Regressionsanalyse wurde ersichtlich, dass der entscheidende Prädiktor für eine völlige Symptomfreiheit (mRS 0) bei Entlassung das Alter der Patienten war (p=0,0002). Eine Tendenz war für den Unterschied im BI Wert bei Aufnahme (p=0,0629) zu erkennen. Nahm man die leicht betroffenen Patienten (mRS 0 und 1) zu der Analyse hinzu, ergab sich immer noch ein tendenzieller Unterschied im Alter der Patientengruppen (p=0,0668). Der ausschlaggebende Unterschied lag nun aber im neurologischen Defizit bei Aufnahme gemessen mit der mRS (p<0,0001).

Neben dem Alter der Patienten war also die initiale neurologische Behinderung maßgeblich für den klinischen Zustand nach systemischer Kombinationslysetherapie und stationärer Versorgung auf der Stroke Unit. Des weiteren konnten wir zeigen, dass der mRS Wert zum Zeitpunkt der Entlassung entscheidend mit dem Wert zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung korrelierte und somit als Prognosefaktor für den Langzeitverlauf herangezogen werden kann.

Insgesamt kam es während des stationären Aufenthaltes bei den Patienten zu einer deutlichen klinisch neurologischen Verbesserung. Dies legt nahe, dass die Thrombolysetherapie mit rt-PA und Tirofiban eine geeignete Therapie für die Behandlung eines akuten ischämischen Hirninfarkts ist. Im Langzeitverlauf erholten sich die Patienten, die überlebten und sich während des stationären Aufenthaltes neurologisch verbessert hatten, auch poststationär weiter. Dieses Ergebnis bestätigt die Wichtigkeit der initialen Akuttherapie und damit einhergehenden klinischen Verbesserung während des Klinikaufenthaltes.

**Vergleich mit konventioneller Lysetherapie**

Um unsere Annahme zu stützen, dass der Gewinn einer systemischen Kombinations-lysetherapie für die Patienten mindestens genauso groß war wie durch eine konventionelle Thrombolyse mit gewichtsadaptierten rt-PA, verglichen wir das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung gemessen mit der mRS unseres Patientenkollektivs mit Patientengruppen aus Studien, die die konventionelle Thrombolysetherapie bekommen hatten [2,52,53,79]. Die meisten Untersuchungen beurteilten das neurologische Defizit der Patienten im Verlauf mit Hilfe der mRS am Tag 90 nach dem Infarktereignis. Unsere Befragung fand im Mittel 487 Tage nach dem Infarkt statt. So zogen wir zum Vergleich mit den anderen Untersuchungen den mRS Wert bei Entlassung einerseits und den mRS Wert zum Zeitpunkt der telefonischen

Befragung heran. Wir verglichen die Werte jeweils mit denen der Patienten der anderen Studien, die innerhalb von 3 [52,53] beziehungsweise von 3-4,5 [2] oder 3-6 [79] Stunden systemisch thrombolysiert wurden. Zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung waren 42,7% -bei Entlassung 32,3%- unserer Patienten asymptomatisch. Das heißt sie wiesen einen mRS Wert von 0 oder 1 auf. In den Untersuchungen, die ein Lysezeitfenster von 3 Stunden einhielten traf dies auf 42,3% [53], bzw. 39% [52] der Patienten zu. Die Untersuchungen mit Lysezeitfenstern von 3-4,5 und 3-6 Stunden beschrieben 52,4% [2] und 35,3% [79] asymptomatische Patienten an Tag 90. Diese Zahlen sind vor dem Hintergrund zu bewerten, dass der Zeitpunkt der Einschätzung auf der mRS und die Einschlusskriterien der anderen Studien nicht unseren entsprachen. So wurden unsere Patienten bei Entlassung, das heißt deutlich vor dem 90. Postinfarkttag eingeschätzt. Betrachtet man den Anteil an asymptomatischen Patienten zum Zeitpunkt unserer späteren Befragung -also nach Tag 90- so liegt dieser bei 42,7%. Der Wert, der dem Anteil an symptomfreien Patienten an Tag 90 nach Hirninfarkt entspricht liegt demnach wahrscheinlich zwischen 32,3% und 42,7%. Die unterschiedlichen Einschlusskriterien sind also ein weiterer Faktor, der beim Vergleich der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Ausgeschlossen wurden teilweise zum Beispiel Patienten die älter waren als 80 Jahre, einen malignen Hirninfarkt erlitten hatten [2] oder deren prämorbider mRS Wert auf 2 oder schlechter geschätzt wurde [79]. Erwähnenswert ist auch, dass das mittlere Alter des Patienten deutlich unterschiedlich war und gute neurologische Ergebnisse auch mit dem im Mittel jüngeren Patientenkollektiv zusammenhängen könnten. Während unsere Patienten im Mittel 70 Jahre alt waren, lag der Wert in den anderen Studien bei 65 [2], 68 [53],69 [52] und 72 [79] Jahren. Andererseits muss man auch anmerken, dass in zwei der Untersuchungen die Patienten erst jenseits des 3-Stunden Zeitfensters lysiert wurden [2,79].

Der Anteil der früh verstorbenen Patienten entspricht in etwa dem Anteil der Studien, die die systemische Thrombolysetherapie mit gewichtsadaptierten rtPA untersucht haben [52,53].

**CT/MRT**

Unsere Arbeit berücksichtigte als rein klinische Untersuchung die Untersuchungsergebnisse der bildgebenden Verfahren weder für die Akutdiagnostik noch für den weiteren Verlauf. Dennoch wurde bewertet, welches initiale Bildgebungsverfahren bei den Patienten zum Einsatz kam. Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die als initiale diagnostische Prozedur einer MRT unterzogen wurden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten ein geringeres neurologisches Defizit zeigten als die Patienten, die eine CT bekommen hatten.

Schon in einer vorangegangen Studie unserer Klinik wurde gezeigt, dass die initiale Bildgebung mittels MRT keine unannehmbare Therapieverzögerung darstellt [6]. Unsere Ergebnisse bestätigten dies. Unsere Resultate unterscheiden sich von anderen Untersuchungen darin, dass die Patienten, die eine MRT erhielten auch schon bei Aufnahme deutlich weniger schwer betroffen waren [6,81]. Es stellte sich hier die Frage, ob der Unterschied aus der relativ kleinen Stichprobe resultierte oder ob die Patienten auf Grund ihres schlechteren klinischen Zustandes einer CT und nicht einer MRT unterzogen wurden.

**Lokalisation des MCA-Verschlusses**

In den Subgruppen der MCA Infarkte (ACI/MCA, T-Gabel, Hauptstamm, distale Media und Media Ast) war in der Regressionsanalyse die neurologische Beeinträchtigung gemessen mit der mRS zu allen drei Untersuchungszeitpunkten klar unterschiedlich ($p<0,0001$). Ebenfalls deutliche Differenzen waren für die Erholung während des stationären Aufenthaltes zu erkennen ($p=0,0068$). Die Erholung zwischen Entlassung und der telefonischen Befragung war gemessen mit dem BI ebenfalls deutlich unterschiedlich ($p=0,028$), dies galt jedoch nicht für die Messung mit der mRS. Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen Lokalisation des ursächlichen Gefäßverschlusses und dem klinischem Verlauf wurde deutlich, dass die Patienten, die einen distaleren Verschluss aufwiesen (Media Ast) im Vergleich nicht nur weniger schwer neurologisch beeinträchtigt waren sondern auch seltener im Verlauf verstarben als die proximaleren MCA Gefäßverschlüsse (ACI/MCA $p= 0,0075$; Media Hauptstamm $p=0,0149$). Das Patientenkollektiv mit Verschluss im Media Ast Gebiet war mit einem mittleren Lebensalter von 69 Jahren die jüngste Gruppe. Die Patienten der ACI/MCA Gruppe waren mit 79 Jahren im Mittel 10 Jahre älter. Eine weniger schwere Beeinträchtigung der Patienten mit Verschlüssen im Bereich des Media Asts im Gegensatz zu proximaleren Verschlüssen wurde auch schon in vorangegangenen Untersuchungen beschrieben [82]. Die von uns beobachtete Altersverteilung mit den ältesten Patienten in der Gruppe mit den proximalsten Verschlüssen (79 Jahre) und den jüngsten Patienten (69 Jahre) in der Gruppe mit den distalsten Verschlüssen ist sicherlich auch ein Faktor der das jeweilige klinische Ergebnis mitbestimmt. Die Patienten der ACI/MCA Gruppe waren auch in vorangegangen Studien als die im Mittel älteste Gruppe beschrieben worden. Die übrigen Subgruppen waren dabei jedoch untereinander nicht deutlich unterschiedlich alt. [82] In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass sich je nach Lokalisation des Gefäßverschlusses klare Unterschiede in Bezug auf die neurologische Beeinträchtigung ergaben. Einschränkend war jedoch der schwache Zusammenhang zwischen den Variablen. Die Zusammenschau der Berechnungen erbrachte das Ergebnis, dass die neurologische Beeinträchtigung umso schwerer war, desto proximaler sich der Gefäßverschluss befand.

Zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung waren die Patienten mit einem Verschluss im Media Hauptstamm schwerer betroffen als jene mit Verschluss der distalen Media und beide jeweils schwerer als Patienten mit Infarkt im Media Astgebiet. Auch für die einzelnen Aktivitäten des täglichen Lebens, galt diese Verteilung: je proximaler die Gefäßstenose, desto schwerer war der Patient eingeschränkt. Insgesamt hatten alle Gruppen die größten Probleme beim selbstständigen Baden gefolgt vom eigenständigen An- und Ausziehen sowie Treppensteigen. Die geringsten Einschränkungen wurden bei der Frage nach Schwierigkeiten beim Stuhlgang angegeben. Dieselbe Häufigkeitsverteilung der Einschränkungen von Schlaganfallpatienten in den Aktivitäten des täglichen Lebens wurde so auch in der Literatur beschrieben. Auch der Anteil unserer Patienten, der jeweils Probleme bei der Ausführung der anderen abgefragten Aktivitäten hatte, glich in etwa dem Anteil der Patienten der in vorangegangenen Studien beschrieben wurde. [66]

Die telefonische Befragung unserer Patienten fand zwischen dem 131. und 1056. Tag nach ihrem Infarktereignis statt. Die große Zeitspanne könnte zu der Annahme führen, dass die später befragten Patienten auf Grund der längeren Erholungszeit bessere Werte erzielten. Im Spearman Rank Korrelationstest konnten wir jedoch zeigen, dass der Zusammenhang zwischen den Werten gemessen mit dem BI zwar signifikant aber schwach war (rho=0,232; p=0,0061). Auf der mRS war gar kein Zusammenhang zu erkennen. Beobachtungen vorheriger Studien zeigten, dass die Erholung der Patienten während des ersten Monats nach dem Hirninfarkt dramatisch war, dann aber rapide in ihrer Geschwindigkeit nachließ. Nach 90 Tagen war kaum mehr eine Verbesserung ersichtlich. [83] Vor diesem Hintergrund bewerteten wir die lange Zeitspanne innerhalb derer die Befragung stattfand als nicht entscheidend für unsere Ergebnisse.

**Einschränkungen**

Insgesamt waren bei unserer Untersuchung 60 Patienten ohne Verlaufskontrolle, das entspricht 21,9% aller lysierten Patienten und 23,2% aller Patienten, die eine Kombi Lyse erhielten. Die relativ hohe Anzahl, der Patienten, die also in unserer Statistik unberücksichtigt blieben, wurde jedoch durch die Tatsache relativiert, dass diese 60 Patienten sich demographisch nicht wesentlich von den 192 statistisch analysierten Patienten unterschieden.

Unberücksichtig blieben in unserer klinischen Arbeit Informationen über den Rekanalisationsverlauf nach der systemischen Thrombolyse. In einer vorangegangenen Studie unserer Klinik wurde gezeigt, dass eine erfolgreiche Rekanalisation in Zusammenhang mit einer deutlichen klinischen Verbesserung stand [82]. Uns interessierte in dieser Untersuchung zur Bewertung einer erfolgreichen Thrombolysetherapie hingegen vor allem der klinische Verlauf der Patienten den wir mit Hilfe des BI und der mRS einschätzten.

Die Entwicklung einer Depression nach einem Hirninfarkt, die sogenannte Post Stroke Depression (PSD) gilt als schlechter Prognosefaktor sowohl für die Mortalität der Patienten als auch für das funktionelle neurologische Ergebnis [84]. Die Diagnosestellung ist also von großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf des Patienten, bleibt jedoch eine große Herausforderung [85]. Nicht zuletzt aus diesem Grund fand das komplexe Krankheitsbild der PSD in unserer Arbeit keine Beachtung.

In Anbetracht einer zunehmenden Bedeutung der Demenz in der immer älter werdenden Gesellschaft wäre eine genaue Betrachtung dieses Krankheitsbildes gerade auch in einem Kollektiv von systemisch kombilysierten Patienten interessant und wertvoll. Nicht zuletzt auf Grund der Schwierigkeit einer Differenzierung zwischen vorbestehender oder nach dem Schlaganfall entstandener Demenz ist die Diagnose jedoch nicht einfach zu stellen [88] und fand in unserer Untersuchung keine Berücksichtigung. Etwa 10% aller Patienten mit einem erstmalig auftretenden Hirninfarkt leiden unter einer vorbestehenden Demenz. Werden Patientenkollektive nach einem Schlaganfall untersucht präsentieren weitere 10% nach dem Ereignis eine Demenz [86]. Unter einer Demenz besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Hirninfarktes. Gleichzeitig weisen demente Patienten nach einem Schlaganfall eine erhöhte Mortalitätsrate, eine stärkere neurologische Beeinträchtigung sowie eine größere Gefahr für Reinfarkte auf [87,88].

Diese klinische Arbeit mit der Langzeitbeobachtung der Patienten zeigte, dass die systemische Kombinationslysetherapie weder weniger effektiv noch weniger risikoarm als die konventionelle Thrombolysetherapie ist. Um eine unterschiedliche Effektivität der beiden Thrombolyseformen für Schlaganfallpatienten nachzuweisen, bedarf es einem randomisierten multizentrischen doppel geblindeten Vergleich mit einer geschätzten Anzahl von 10 000 Patienten [4].

# 6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die in der Schlaganfalleinheit des Universitätsklinikums Düsseldorf systemisch mit niedrig dosiertem rt-PA und gewichtsadaptierten Tirofiban thrombolysierten Patienten von 2005-2007 untersucht.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren nur 5% der Patienten wenig neurologisch beeinträchtigt (mRS 0 und 1). Dieser Anteil stieg bis zur Entlassung auf knapp 32% und lag zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung bei knapp 45%.

Eine multiple Regressionsanalyse zeigte, dass der entscheidende Unterschied zwischen den Lebenden und Verstorbenen zum einen im Alter zum Zeitpunkt des Hirninfarktes und zum anderen in der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme (gemessen mit mRS) lag. Auch zwischen der Gruppe der Patienten, die bei Entlassung asymptomatisch (mRS 0 und 1) war und den symptomatischen Patienten lag der Unterschied in der neurologischen Beeinträchtigung bei Aufnahme (gemessen mit mRS) und in der Tendenz im Alter.

Verstorbene und lebende Patienten unterschieden sich in der vergleichenden Analyse hinsichtlich ihres Alters, ihrer neurologischen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme und im Vorliegen der Risikofaktoren Vorhofflimmern, KHK und Hypercholesterinämie. Wobei die Hypercholesterinämie bei den Lebenden häufiger vorkam als bei den Verstorbenen. Symptomatische und asymptomatische Patienten (mRS 0 und 1 bei Entlassung) unterschieden sich in Bezug auf das Alter, die neurologische Beeinträchtigung bei Aufnahme und im Vorliegen von Vorhofflimmern.

Zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung berichteten die Patienten am häufigsten über Probleme beim selbstständigen Baden, beim An- und Ausziehen und beim Treppensteigen. Die geringsten Schwierigkeiten wurden bei der Frage nach Problemen beim Stuhlgang angegeben.

Die Untersuchung zeigte, dass die Thrombolysetherapie aus niedrig dosierten rt-PA und gewichtsadaptierten Tirofiban gegenüber der konventionellen Thrombolysetherapie mit gewichtsadaptierten rt-PA hinsichtlich Effektivität und Komplikationsrate gleichwertig ist.

# 7. Literaturverzeichnis


**1.** Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* Dec 2009;8(12):1095-1102.

**2.** Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* Sep 2008;359(13):1317-1329.

**3.** Seitz R, Siebler M. Platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists in human ischemic brain disease. *Curr Vasc Pharmacol.* Jan 2008;6(1):29-36.

**4.** Seitz R, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb P, Schranz C, Siebler M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke.* Aug 2003;34(8):1932-1935.

**5.** Seitz R, Meisel S, Moll M, Wittsack H, Junghans U, Siebler M. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. *Neurology.* Jun 2004;62(11):2110-2112.

**6.** Veronel D, Ringelstein A, Cohnen M, Yong M, Siebler M, Seitz R. Systemic thrombolysis based on CT or MRI stroke imaging. *J Neuroimaging.* Oct 2008;18(4):381-387.

**7.** Kleist, Th. Stroke Unit und Qualitätsicherung in der Schlaganfallbehandlung. *Nervenheilkunde.* 1998;17:6.

**8.** Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke.* May 2006;37(5):1179-1183.

**9.** Diener H-C, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Kommission Leitlinien. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie : 237 Tabellen*. 4., überarb. Aufl. ed. Stuttgart {[u.a.]: Thieme; 2008.

**10.** Poeck K, Hacke W. *Neurologie : mit 85 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]*. 12., aktualisierte und erw. Aufl.. ed. Berlin {[u.a.]: Springer; 2006.

**11.** Wolf P, D'Agostino R, O'Neal M, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke.* Nov 1992;23(11):1551-1555.

**12.** Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U. Die Häufigkeit des Schlaganfalls in Deutschland: Prävalenzen, Inzidenzen und ihre Datenquellen *Dtsch med Wochenschr.* 2000;125:21-25.

**13.** Kjeldsen S, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press.* 2001;10(4):190-192.

**14.** Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet.* Nov 1987;2(8569):1196-1200.

**15.** Kunze K, Altenkirch H. *Praxis der Neurologie : 286 Tabellen*. 2., vollst. überarb. Aufl., kart. Sonderausg.. ed. Stuttgart {[u.a.]: Thieme; 1999.

**16.** Mattle H. Der akute Hirnschlag. *Schweizerische Ärztezeitung.* 2000;13:702.

**17.** Adams HJ, Bendixen B, Kappelle L, et al. 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.* Jan 1993;24(1):35-41.

**18.** Ringelstein EB, Nabavi DG. *Der ischämische Schlaganfall : eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie / E. Bernd Ringelstein ; Darius G. Nabavi*. 1 ed. Stuttgart: Kohlhammer; 2007.

**19.** Diener H-C, Allenberg J-R. *Schlaganfall*. Stuttgart: Thieme; 2004.

**20.** Hartmann A. *Der Schlaganfall : Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen : mit 110 Tabellen*. Darmstadt: Steinkopff; 2001.

**21.** Schölmerich J. *Medizinische Therapie 2007-2008*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Berlin: Springer; 2007.

**22.** Kang S, Kim J. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology.* Jun 2008;70(24 Pt 2):2386-2393.

**23.** Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D, Yunten N. Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *Eur J Neurol.* Nov 2002;9(6):615-624.

**24.** Gorelick P. Stroke prevention. *Arch Neurol.* Apr 1995;52(4):347-355.

**25.** Sacco R, Benjamin E, Broderick J, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke.* Jul 1997;28(7):1507-1517.

**26.** Fauci AS, Harrison TR. *Harrison's Principles of internal medicine eds.: Anthony S. Fauci ... [et al.]*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

**27.** Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* Apr 1990;335(8693):827-838.

**28.** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* Sep 2001;358(9287):1033-1041.

**29.** Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* Jun 2003;24(11):987-1003.

**30.** Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* Mar 1999;340(9):677-684.

**31.** Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* Mar 1989;298(6676):789-794.

**32.** Wannamethee S, Shaper A, Whincup P, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA.* Jul 1995;274(2):155-160.

**33.** Yatsuya H, Folsom A, Yamagishi K, North K, Brancati F, Stevens J. Race- and Sex-Specific Associations of Obesity Measures With Ischemic Stroke Incidence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* Jan 2010.

**34.** Goldstein L, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* Jan 2001;32(1):280-299.

**35.** Wang X, Jiang G, Choi B, et al. Surveillance of trend and distribution of stroke mortality by subtype, age, gender, and geographic areas in Tianjin, China, 1999-2006. *Int J Stroke.* Jun 2009;4(3):169-174.

**36.** Goldstein L, Bertels C, Davis J. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol.* Jun 1989;46(6):660-662.

**37.** Mahoney F, Barthel D. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* Feb 1965;14:61-65.

**38.** Gladman J, Harwood D, Barer D. Predicting the outcome of acute stroke: prospective evaluation of five multivariate models and comparison with simple methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* May 1992;55(5):347-351.

**39.** Handschu R, Garling A, Heuschmann P, Kolominsky-Rabas P, Erbguth F, Neundörfer B. Acute stroke management in the local general hospital. *Stroke.* Apr 2001;32(4):866-870.

**40.** von Kummer R. Neuroradiology of early cerebral ischemia. *Stroke.* Feb 1995;26(2):329-330.

**41.** Köhrmann M, Jüttler E, Huttner H, Nowe T, Schellinger P. Acute stroke imaging for thrombolytic therapy--an update. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(2-3):161-169.

**42.** Fiebach J, Schellinger P, Jansen O, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke.* Sep 2002;33(9):2206-2210.

**43.** Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* Jan 2007;369(9558):293-298.

**44.** Seitz R, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack H, Siebler M. Initial ischemic event: perfusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient for stroke evolution. *Radiology.* Dec 2005;237(3):1020-1028.

**45.** Schellinger P. MRI-guided therapy in acute stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Nov 2003;1(4):569-580.

**46.** Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet.* May 2006;367(9521):1503-1512.

**47.** Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke.* Feb 2008;39(2):366-372.

**48.** Tejada J, Hernández-Echebarría L, Ballesteros B. Continuous recording of blood pressure in cerebrovascular disease: when should it be done? *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:34-42.

**49.** Saposnik G, Kapral M, Coutts S, Fang J, Demchuk A, Hill M. Do all age groups benefit from organized inpatient stroke care? *Stroke.* Oct 2009;40(10):3321-3327.

**50.** Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* Oct 2008;372(9646):1303-1309.

**51.** Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* Oct 1998;352(9136):1245-1251.

**52.** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* Dec 1995;333(24):1581-1587.

**53.** Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* Mar 2004;363(9411):768-774.

**54.** Schellinger P, Ringleb P, Hacke W. [European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack : part 2]. *Nervenarzt.* Oct 2008;79(10):1180-1184, 1186-1188, 1190-1201.

**55.** Ringleb P, Schellinger P, Hacke W. [European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1]. *Nervenarzt.* Aug 2008;79(8):936-957.

**56.** Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet.* Jan 2004;363(9406):352-356.

**57.** Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar R, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke.* Nov 2004;35(11):2529-2539.

**58.** Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int.* 1996;1(2):75-88.

**59.** Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballesi M, Lubich S, Grasso M. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis.* 1998 Jul-Aug 1998;8(4):228-234.

**60.** van Swieten J, Koudstaal P, Visser M, Schouten H, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* May 1988;19(5):604-607.

**61.** Heuschmann P, Kolominsky-Rabas P, Nolte C, et al. [The reliability of the german version of the barthel-index and the development of a postal and telephone version for the application on stroke patients.]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* Feb 2005;73(2):74-82.

**62.** Banks J, Marotta C. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* Mar 2007;38(3):1091-1096.

**63.** Janssen P, Visser N, Mees S, Klijn C, Algra A, Rinkel G. Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(2):137-139.

**64.** Granger C, Dewis L, Peters N, Sherwood C, Barrett J. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* Jan 1979;60(1):14-17.

**65.** Wade D. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* Oct 1992;5(5):682-686.

**66.** Wade D, Hewer R. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Feb 1987;50(2):177-182.

**67.** Hsueh I, Lee M, Hsieh C. Psychometric characteristics of the Barthel activities of daily living index in stroke patients. *J Formos Med Assoc.* Aug 2001;100(8):526-532.

**68.** de Haan R, Limburg M, Schuling J, Broeshart J, Jonkers L, van Zuylen P. [Clinimetric evaluation of the Barthel Index, a measure of limitations in dailly activities]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* May 1993;137(18):917-921.

**69.** Shinar D, Gross C, Bronstein K, et al. Reliability of the activities of daily living scale and its use in telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil.* Oct 1987;68(10):723-728.

**70.** Korner-Bitensky N, Wood-Dauphinee S, Siemiatycki J, Shapiro S, Becker R. Health-related information postdischarge: telephone versus face-to-face interviewing. *Arch Phys Med Rehabil.* Dec 1994;75(12):1287-1296.

**71.** Ovbiagele B, Saver J. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology.* Jul 2005;65(2):293-295.

**72.** Ovbiagele B, Weir C, Saver J, Muir K, Lees K. Effect of smoking status on outcome after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(4):260-265.

**73.** Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* Dec 2007;370(9602):1829-1839.

**74.** Amarenco P, Goldstein L, Callahan Ar, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis.* Jun 2009;204(2):515-520.

**75.** Zhang J, Ding Z, Yang Y, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Neurol Res.* May 2010;32(4):353-358.

**76.** Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med.* Aug 2005;258(2):133-144.

**77.** Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ.* Dec 1992;305(6867):1460-1465.

**78.** Fonarow G, Reeves M, Zhao X, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation.* Feb 2010;121(7):879-891.

**79.** Davis S, Donnan G, Parsons M, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* Apr 2008;7(4):299-309.

**80.** Arnold M, Halpern M, Meier N, et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol.* Oct 2008;255(10):1503-1507.

**81.** Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach J, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol.* Aug 2006;5(8):661-667.

**82.** Seitz R, Sondermann V, Wittsack H, Siebler M. Lesion patterns in successful and failed thrombolysis in middle cerebral artery stroke. *Neuroradiology.* Dec 2009;51(12):865-871.

**83.** Duncan P, Goldstein L, Matchar D, Divine G, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke.* Aug 1992;23(8):1084-1089.

**84.** Chemerinski E, Robinson R, Kosier J. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke.* Jan 2001;32(1):113-117.

**85.** Huff W, Ruhrmann S, Sitzer M. [Post-stroke depression: diagnosis and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* Dec 2001;69(12):581-591.
**86.** Pendlebury S, Rothwell P. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Nov 2009;8(11):1006-1018.
**87.** Desmond D, Moroney J, Bagiella E, Sano M, Stern Y. Dementia as a predictor of adverse outcomes following stroke: an evaluation of diagnostic methods. *Stroke.* Jan 1998;29(1):69-74.
**88.** van Kooten F, Koudstaal P. Epidemiology of post-stroke dementia. *Haemostasis.* 1998 May-Aug 1998;28(3-4):124-133.

# 8. Lebenslauf

**Judith Sukiennik**

E-mail: judith.sukiennik@uni-duesseldorf.de

geboren am 26.03.1984

in Essen