

Aus dem
Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)
Abteilung für Neurologie
des LVR-Klinikums Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leitung: Prof. Dr. med. Til Menge (MHBA, FAAN)

DISSERTATION

**Volumetrische Infarktgröße als Prädiktor der sekundären hämorrhagischen
Transformationen bei akuten Hirninfarkten: eine monozentrische Untersuchung**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Natalia Reuter

2025

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

gez.:

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zusammenfassung

Ischämische Hirninfarkte zählen zu den häufigsten Todesursachen in den entwickelten Ländern und führen zu neuropsychologischen Defiziten, körperlichen Behinderungen, Invalidität und Tod. Eine sekundäre hämorrhagische Transformation (HT) des primär ischämischen Areals ist eine gravierende Komplikation, die sowohl bei akut behandelten Patienten als auch im spontanen Verlauf auftreten kann. Bei der HT unterscheidet man nach Ausprägung und klinischer Auswirkung die hämorrhagischen Infarkte (HI) und die parenchymatösen Blutungen (PH). Trotz mehrerer Studien zu diesem Thema ist es bisher nicht gelungen, die Risikofaktoren einer HT eindeutig und einheitlich zu bestimmen, sodass eine eindeutige Risikoeinschätzung einer HT im klinischen Alltag immer noch Schwierigkeiten bereitet. Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, die im klinischen Alltag fassbaren klinischen, laborchemischen und radiologischen Faktoren und deren Einfluss auf den durch die HT komplizierten Verlauf nach Hirninfarkt zu untersuchen.

909 akut behandelte (rt-PA, n=161) und nicht akut behandelte (No-rt-PA, n=748) Patienten mit der cMRT-gesicherten Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes wurden hinsichtlich von 22 ausgewählten Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer HI und PH untersucht. Die Ergebnisse beruhen auf einer univariaten Analyse mittels des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests und des Mann-Whitney U – Tests und anschließender multiplen Regressionsanalyse und einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

Sowohl HI als auch PH traten häufiger in der rt-PA-Gruppe auf. In dieser Gruppe waren die bestimmten Infarktgrößen signifikant größer und die Patienten klinisch schwerer betroffen, allerdings war der klinische Zustand bei den Patienten mit HI und PH nicht bedeutsam schlechter als bei denen mit unkompliziertem Verlauf. In der univariaten Analyse waren die HbA1c-Werte, NIHSS-Punktzahl und die volumetrische Infarktgröße sowie die Häufigkeit des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns bei den Patienten mit HT erhöht. Die multiple Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten prädiktiven Einfluss des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns, des erhöhten HbA1c-Werts und der Infarktgröße auf das Risiko einer HT. In der univariaten Analyse der Faktoren in Bezug auf das Auftreten einer PH waren die Infarktgröße, die maximalen MAP-Werte, maximalen SBP-Werte, HbA1c-Werte und die NIHSS-Punktzahl höher sowie das Vorkommen eines arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern/Vorhofflattern und Microbleeds häufiger bei Patienten mit PH. In der multivariablen Regressionsanalyse zeigten sich das Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Diabetes mellitus und die Infarktgröße als Risikofaktoren einer PH.

Die Studie zeigt die volumetrische Infarktgröße als Hauptfaktor für eine hämorrhagische Transformation. Aber auch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Vorhofflimmern/Vorhofflattern oder nicht optimal eingestellte Glykämie (HbA1c) waren Risikofaktoren einer HI und PH.

Zusammenfassend bestätigt diese Untersuchung die Assoziation zwischen Infarktgröße mit einem erhöhten Risiko einer HT. Dieses betrifft sowohl Patienten nach einer akuten Thrombolyse mit rt-PA als auch mit spontanem Verlauf. Die optimale Einstellung der Risikofaktoren eines ischämischen Hirninfarktes ist empfehlenswert, um sowohl das Risiko einer primären Ischämie als auch einer sekundären Hämorrhagie zu reduzieren. Zudem erscheint eine Erfassung des Infarktvolumens in der radiologischen Befundung für die klinische Prognose relevant.

Abstract

Ischemic brain infarctions are among the most common causes of death in developed countries, leading to neuropsychological deficits, physical disabilities, invalidity, and death. A secondary hemorrhagic transformation (HT) of the primarily ischemic area is a serious complication that can occur both spontaneously and as a complication of the acute treatment. HT has been categorised as hemorrhagic infarcts (HI) and parenchymal hemorrhages (PH) and differentiated based on their severity and clinical impact. Despite multiple studies on this topic, there has not been a clear and uniform identification of the risk factors for HT, making a definitive risk assessment in clinical practice challenging. Therefore, the aim of this study was to investigate the relevant clinical, laboratory, and radiological factors and their influence on the complicated course following a brain infarction due to HT.

A total of 909 acute treated (rt-PA, n=161) and non-acute treated (No-rt-PA, n=748) patients with MRI-confirmed diagnosis of ischemic brain infarction were examined regarding 22 factors and for the occurrence of HI and PH. The results have been obtained by univariate analyses using the Chi-square independence test and Mann-Whitney U test, followed by multiple regression analysis and one-way analysis of variance (ANOVA).

Both HI and PH occurred more frequently in the rt-PA group. In this group the infarct lesions were significantly larger, and patients were clinically more severely affected; however, the clinical condition of patients with HI and PH was not worse than that of those with uncomplicated courses. In the univariate analysis HbA1c values, NIHSS scores, volumetric infarct size, and the frequency of atrial fibrillation/flutter were higher in patients with HT. The multiple regression analysis revealed a significant predictive influence of atrial fibrillation/flutter, elevated HbA1c levels, and infarct size on the risk of HT. In the univariate analysis of factors related to the occurrence of PH, infarct volume, the maximum MAP values, maximum SBP values, HbA1c levels, NIHSS scores were higher, and the presence of arterial hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation/flutter, and microbleeds were more frequent in patients with PH. In the multivariable regression analysis, atrial fibrillation/flutter, diabetes mellitus, and infarct volume were identified as risk factors for PH.

In conclusion the study had identified volumetric infarct size as the main factor for a hemorrhagic transformation. Additionally, comorbidities such as diabetes mellitus, atrial fibrillation/flutter, and poorly controlled glycemia (HbA1c) were also risk factors for HI and PH.

This study confirms the association between infarct size and an increased risk of HT. This applies to both patients after acute thrombolysis with rt-PA as well as those with a spontaneous course. The results show that risk factor reduction is beneficial not only for the prevention of ischemic brain infarction but also hemorrhagic complication. Furthermore, the assessment of infarct volume in radiological findings appears to be relevant for clinical prognosis.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ALP	Alkalische Phosphatase
ANOVA	Varianzanalyse (Englisch: <i>Analysis of Variance</i>)
Apo	Apolipoprotein
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASPECT-Score	<i>Alberta Stroke Program Early CT Scoring</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BBB	Blut-Hirn-Schranke (Englisch: <i>blood – brain barrier</i>)
CBM	zerebrale Mikroblutungen (Englisch: <i>cerebral microbleeds</i>)
CCT	kranielle Computertomographie
CLD	Durchmesser der cerebralen Läsion (Englisch: <i>cerebral lesion diameter</i>)
cMRT	kranielle Magnet-Resonanz-Tomographie
CSF	Liquor cerebrospinalis
CTP	Perfusions- Computertomographie
dTAH	doppelte Thrombozytenaggregationshemmer
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>
DWMH	Läsionen der weißen Substanz (Englisch: <i>deep white matter hyperintense signals</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRE	Gradientecho-Sequenz (Englisch: <i>gradient-recalled echo</i>)
HARM	hyperintense akute Reperfusionmarker (Englisch: <i>hyperintense acute reperfusion marker</i>)
HbA1c	glykierte Hämoglobin-Fraktion
HDL/HDL-C	<i>High Density Lipoprotein/-Cholesterin</i>
HE	Hounsfield-Einheiten
HI	hämorrhagischer Infarkt
HMCAS	hyperdenses Mediazeichen (Englisch: <i>Hyperdense middle cerebral artery sign</i>)
HT	hämorrhagische Transformation, Einblutung
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10. Revision</i>
ICH	Ischämischer Hirninfarkt
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	Interquartilsabstand
KIS	Klinikinformationssystem
LDL/LDL-C	<i>low density lipoprotein/-Cholesterin</i>
M	Mittelwert
MAP	mittlerer arterieller Druck

Max./max.	maximaler Wert/Maximum
Mdn	Median
Min.	minimaler Wert/Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrixmetalloproteinasen
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NASCET	<i>The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NLR	Neutrophil-Lymphozyten-Ratio
No-HT	keine hämorrhagische Transformation
No-PH	keine parenchymatöse Blutung
No-rt-PA	keine Thrombolyse-Behandlung mit rt-PA
OAK	orale Antikoagulanzen
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PH	parenchymatöse Blutung
PS	Permeabilitätsflächenprodukt (Englisch: <i>permeability surface product</i>)
PVH	periventrikuläre Läsionen (Englisch: <i>periventricular hyperintensity</i>)
RF	Risikofaktor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (Englisch: <i>reaktive oxygen species</i>)
rt-PA	rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Alteplase
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SBP	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SPAN-100	<i>Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale</i>
SVT	Sinusvenenthrombose
SWI	<i>Susceptibility-weighted imaging</i>
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TE	endovaskuläre Thrombektomie
TG	Triglyceride
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST-Klassifikation	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
T1/2	Halbwertszeit
T2WI	<i>T2-weighted image</i>
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Definition eines Hirninfarktes	1
1.2 Epidemiologie der Hirninfarkte	1
1.3 Unterteilung von Diagnosen	2
2. GRUNDLAGEN	2
2.1. Ischämischer Hirninfarkt: Ätiologie und Pathophysiologie	2
2.1.1 Kardio-Embolismen	3
2.1.2 Makroangiopathie	3
2.1.3 Leukoaraiose	3
2.1.4 Microbleeds	6
2.1.5 Klinische Ausprägung: NIHSS-Skala	7
2.1.6 Diagnostik: Akute intrakranielle Ischämien in der kraniellen Bildgebung	7
2.1.7 Risikofaktoren der ischämischen Hirninfarkten	8
2.1.8 Hypertensive Reaktion in akuten ischämischen Hirninfarkten	9
2.1.9 Therapie der ischämischen Hirninfarkte: Intravenöse Thrombolyse	9
2.1.10 Pharmakokinetik der Alteplase	10
2.1.11 Sekundärprophylaxe der ischämischen Hirninfarkte: gerinnungsrelevante Medikation	10
2.2 Sekundäre hämorrhagische Transformation in ischämischen Hirninfarkten: Definition und klinische Relevanz	11
2.2.1 Pathophysiologie der hämorrhagischen Transformation	12
2.2.2 Diagnostik: Sekundäre Hämorrhagien in der kraniellen Bildgebung	13
2.2.3 Risikofaktoren und Prädiktoren einer sekundären hämorrhagischen Transformation	15
2.2.4 Nomogramme zur klinischen Risikoschätzung	15
2.2.5 Laborchemische Befunde	16
2.2.6 Radiologische Befunde	17
3. ZIELE DER ARBEIT	17
4. METHODEN	18
4.1 Patienten	18
4.2 Diagnosestellung	18
4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
4.4 Untersuchte Faktoren und Erläuterung	20

4.5 Bestimmung der Infarktgröße und Marklagerveränderungen	23
4.6 Statistische Methoden	23
4.7 Ethische Aspekte	24
5. ERGEBNISSE	24
5.1 Demographische Charakteristik und Inzidenz der hämorrhagischen Transformationen	24
5.1.1 Patienten mit spontanem Verlauf (No-rt-PA-Gruppe)	24
5.1.2 Patienten mit durchgeführter gewichtsadaptierter Thrombolysetherapie (rt-PA-Gruppe)	26
5.2 Klinische Charakteristik – Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe)	27
5.3 Risikofaktoren des Auftretens einer hämorrhagischen Transformation (HT)	31
5.4 Risikofaktoren des Auftretens einer parenchymatösen Blutung (PH)	35
5.5 Varianzanalyse der Infarktgröße zwischen HT-Kategorien (ANOVA)	38
5.6 Zusammenfassung	39
6. DISKUSSION	40
7. LIMITATIONEN	44
8. SCHLUSSFOLGERUNG/AUSBLICK	44
LITERATURVERZEICHNIS	46
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	57
TABELLENVERZEICHNIS	58
ANHANG	60

1. EINLEITUNG

1.1 Definition eines Hirninfarktes

Nach der durch die WHO (*World Health Organisation*) 1980 akzeptierten Definition versteht man unter einem Hirninfarkt „rapide entwickelte klinische Anzeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, die länger als 24 Stunden anhalten oder zum Tod führen, die nicht durch eine andere als vaskuläre Ursache zu erklären sind“ (1, 2). Im Jahr 2013 wurde diese Definition durch die *American Heart Association/American Stroke Association* um spinale, retinale und stille Infarkte des zentralen Nervensystems sowie Hämorrhagien ergänzt, deren Diagnosestellung auf einer Bildgebung, Neuropathologie und/oder dem klinischen Nachweis eines dauerhaften klinischen Defizits beruht (3). Zur Diagnosestellung eines Hirninfarkts wird das morphologische Korrelat des Hirnparenchymschadens durch bildgebende Verfahren benötigt (4). Alle Patienten, bei denen aufgrund der präsentierten klinischen Symptome ein Verdacht auf einen Hirninfarkt besteht, sollen eine kraniale Bildgebung (CCT oder cMRT) erhalten (4).

1.2 Epidemiologie der Hirninfarkte

Schlaganfälle zählen zu den häufigsten Todesursachen in den entwickelten Ländern und sind eine wichtige Ursache der Behinderung und Invalidität. Nach Schätzungen erleiden circa 243 000–260 000 Menschen einen Schlaganfall pro Jahr in Deutschland. Die Inzidenz eines ischämischen Schlaganfalls wird zwischen 150 bis 250 pro 100 000 Personen jährlich geschätzt (5). Die durch Hirninfarkte bedingte Mortalität beträgt circa 40-50 pro 100 000 Personen jährlich (1).

Die Prävalenz steigt rasch im Alter ab 75 Jahren an, wobei bis zum Alter von 75 Jahren das Risiko bei Männern im Vergleich zu Frauen erhöht ist. Ab dem 75. Lebensjahr sind Frauen häufiger betroffen. Die 12-Monatsprävalenz eines Schlaganfalls liegt bei 6,4 % bei Frauen und 6,1 % bei Männern im Alter von über 75 Jahren (6).

In Deutschland ist der Schlaganfall nach der koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache. Zwischen 1998 und 2013 betrug die Sterberate für Frauen 85,9 je 100.000 Einwohnerinnen und für Männer 58,7 je 100.000 Einwohner. Nach Angaben des Robert Koch Instituts ist die Mortalitätsrate durch zerebrovaskuläre Erkrankungen in den vergangenen Jahrzehnten bei beiden Geschlechtern kontinuierlich gefallen. Diese wird durch eine Reduktion der Inzidenz aufgrund effektiver Prävention sowie durch die fallende Letalität aufgrund besserer Versorgung oder abnehmender Fallschwere erklärt (5).

1.3 Unterteilung von Diagnosen

Hinsichtlich des Pathomechanismus unterscheidet man ischämische, hämorrhagische und venöse Schlaganfälle. Diese Unterteilung spiegelt sich in der ICD-10 Klassifikation wider (7), die folgende Diagnosen unterscheidet:

I60 Subarachnoidalblutung

I61 Intrazerebrale Blutung

I62 Sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutungen

I63 Hirninfarkt durch Thrombose oder Embolie

I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

Die Unterteilung der Schlaganfälle nach Pathomechanismus gestaltet sich wie folgt:

Ischämischer Schlaganfall ca. 80-85%

Intrazerebrale Blutung ca. 10-15%

Subarachnoidalblutung ca. 5 %

Andere ca. 5 %

In dieser Arbeit wird der arterielle ischämische Schlaganfall (IH; nach ICD-10 Diagnose I63) untersucht, der ca. 80-85 % aller Schlaganfälle ausmacht (1, 7).

2. GRUNDLAGEN

2.1 Ischämischer Hirninfarkt: Ätiologie und Pathophysiologie

Unabhängig von der Ätiologie führt ein akuter Gefäßverschluss zu einer lokalen Minderperfusion und somit einer Minderversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff und Glucose. Diese führt zur Störung des zellulären Stoffwechsels, die weiter eine Störung der Ionenkanäle sowie ATP-abhängigen Na^+/K^+ Pumpe verursacht. Dieser Störung folgt der Verlust der Ionengradienten, was zu einer Einstromung von Wassermolekülen aus dem extrazellulären in den intrazellulären Raum führt. Infolgedessen entsteht ein im MRT sichtbares zytotoxisches Ödem. Bei längerem Anhalten der Ischämie kommt es zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und der Einstromung der Plasmabestandteile sowie osmotisch aktiven Substanzen in den extrazellulären Raum, was zur Entstehung des vasogenen Hirnödems führt (8, 9).

Unterschieden werden bei Unterbrechung der Hirndurchblutung eine Funktionsschwelle (18-22 ml/100g Hirngewebe/min) und die Infarzierungsschwelle (8-10ml/100g Hirngewebe/min). Eine Senkung der Durchblutung unter die Infarzierungsschwelle führt zu irreversiblen Gewebeschäden, während Unterschreiten der Funktionsschwelle für eine längere Zeit zum Untergang einzelner Neurone führen kann (10).

Nach der 1993 von Adams et al. (11) vorgeschlagener TOAST-Klassifikation werden 5 Subtypen der ischämischen Infarkte hinsichtlich der Ätiologie unterschieden: 1) Kardial-embolisch, 2) Makroangiopathie (>50% Stenose oder Verschluss des hirnversorgenden Gefäßes), 3) Mikroangiopathie, 4) andere diagnostizierbare Ursachen (hierunter: Vaskulitis, Gerinnungsstörungen, Dissektionen und andere) und 5) andere nicht diagnostizierbare Ursachen (11, 12).

2.1.1 Kardio-Embolismen

Zu den häufigsten direkten Ursachen der ischämischen Schlaganfälle gehören kardiale Emboliequellen, hierunter abgelaufene Myokardinfarkte und hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, das zu den gefährlichsten Risikofaktoren zerebraler Ischämien zählt. Das Risiko eines ischämischen Hirninfarktes ist bei nicht behandeltem, nichtrheumatischem Vorhofflimmern um das 5- bis 16-fache erhöht (13). Das Risiko ist besonders bei Vorliegen von Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz mit Vorhofdilatation, linksventrikuläre Dysfunktion und Diabetes mellitus erhöht (13, 14).

2.1.2 Makroangiopathie

Zu den weiteren Ursachen der embolischen Hirninfarkte zählen arterio-arterielle Embolien und hämodynamisch bedingte Infarkte. Beide Ursachen sind durch Stenosierung der hirnversorgenden Arterien bedingt. Die Gefäßstenosierung entwickelt sich infolge atherosklerotischer Veränderungen der extra- und intrakraniellen Arterien, die wiederum durch Störungen der Cholesterinmetabolismus und Schädigung des Endotheliums verursacht wird (13). Als hämodynamisch relevant und dementsprechend für den Hirninfarkt ursächlich und behandlungsbedürftig gelten die nach NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) hochgradige Stenosen mit Lumeneinengung in Relation zum distalen Lumen der Arteria carotis interna von mindestens 75% (15). Beim Auftreten von mehreren Stenosen hintereinander (Tandem-Stenosen), Betroffensein von mehreren Gefäßen, starker Anämie oder systemischer Hypotonie, können allerdings bereits weniger fortgeschrittene Stenosen eine hämodynamische Wirkung haben und ebenfalls zu einer Ischämie führen (13).

2.1.3 Leukoaraiose

Leukoaraiose bezeichnet eine intrazerebrale Arteriolsklerose, die zu intrazerebraler Mikroangiopathie führt und lakunäre Infarkte hervorrufen kann. Sogenannte Lakunen sind kleinere, subkortikale Infarkte, die infolge von Okklusionen der kleineren Gefäße entstehen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus führen zu

sogenannten Mikroatheromen (arteriosklerotische Veränderungen), später zur Elongation und Verdickung der Gefäßwand (Lipohyalinose). So entstandene Läsionen der weißen Substanz führen unter anderem zur Entwicklung von Ischämien, Hämorrhagien sowie bei weiterem Fortschreiten zu dementieller Entwicklung. Die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) stellt ein fortgeschrittenes Stadium der ischämischen Demyelinisierung des Marklagers infolge der ausgeprägten Leukoaraiose dar (13, 16, 17).

Die Leukoaraiose wird anhand der cMRT-Veränderungen der weißen Substanz in der FLAIR-Sequenz unter anderem nach der modifizierten Fazekas-Skala nach Prins und Scheltens ausgewertet. Diese beruht auf einer 1987 von Franz Fazekas eingeführten Skala zur Graduierung der Veränderungen der weißen Substanz (18). Die originale Fazekas-Skala (Tabelle 1) beurteilt separat zwei Aspekte: periventrikuläre Veränderungen (PVH) und Veränderungen der weißen Substanz im Marklager (DWMH) und unterteilt die Läsionen in vier Schweregrade.

Tabelle 1: Veränderungen der weißen Substanz nach originalem Fazekas Score.

Periventrikuläre Läsionen (PVH):	Läsionen der weißen Substanz (DWMH):
0 = keine Veränderungen	0 = keine Veränderungen
1 = Kappen oder dünne Umrandung	1 = punktuelle einzelne Veränderungen
2 = glatter Halo	2 = beginnend konfluierende Veränderungen
3 = irreguläre periventrikuläre Läsionen, reichend bis in die tiefe weiße Substanz	3 = große konfluierende Areale

Dargestellt sind die im originalen Fazekas Score (18) beurteilten Aspekte mit Erläuterung der Schweregrade.

Die originale Fazekas-Skala ist robust in der Anwendung und kann in den meisten Fällen angewendet werden, sogar bei schlechter Qualität der MRT-Bildgebung (19, 20). In weiteren Studien wurde die Reliabilität der Skala als schlecht bis moderat gewertet (21), sodass in dieser Studie die modifizierte Fazekas-Skala verwendet wurde. Die Aussagekraft der modifizierten Fazekas-Skala nach Prins und Scheltens (19) wurde von weiteren Studien bestätigt (20, 22). Die Veränderungen wurden ebenfalls in 4 Schweregrade eingeteilt: Grad 0 entspricht keinen Veränderungen, Grad 1 leichten Veränderungen, Grad 2 mäßigen Veränderungen und Grad 3 schweren Veränderungen der weißen Substanz (19). In der Tabelle 2 werden die Veränderungen der weißen Substanz anhand der modifizierten Fazekas-Skala detailliert erläutert. Die Abbildung 1 präsentiert beispielhafte cMRT-Befunde zugeteilt zu den entsprechenden Schweregraden nach modifizierter Fazekas-Skala.

Tabelle 2: Veränderungen der weißen Substanz nach modifiziertem Fazekas Score.

Grad	Befund
0	keine oder einzelne kleine Läsionen (≤ 9 mm, max. 3 Läsionen)
1	einzelne fokale oder gruppierte Läsionen: einzelne Läsionen ≤ 9 mm, gruppierte Läsionen < 20 mm
2	beginnend konfluierende Läsionen (brückenartige Verbindungen zwischen den Läsionen): einzelne Läsionen 10-20 mm, gruppierte Läsionen > 20 mm
3	fortgeschritten konfluierende Areale > 20 mm

Dargestellt sind die Schweregrade der Veränderungen der weißen Substanz nach modifiziertem Fazekas Score (19) mit Erläuterung der Schweregrade. mm = Millimeter, max. = maximal.

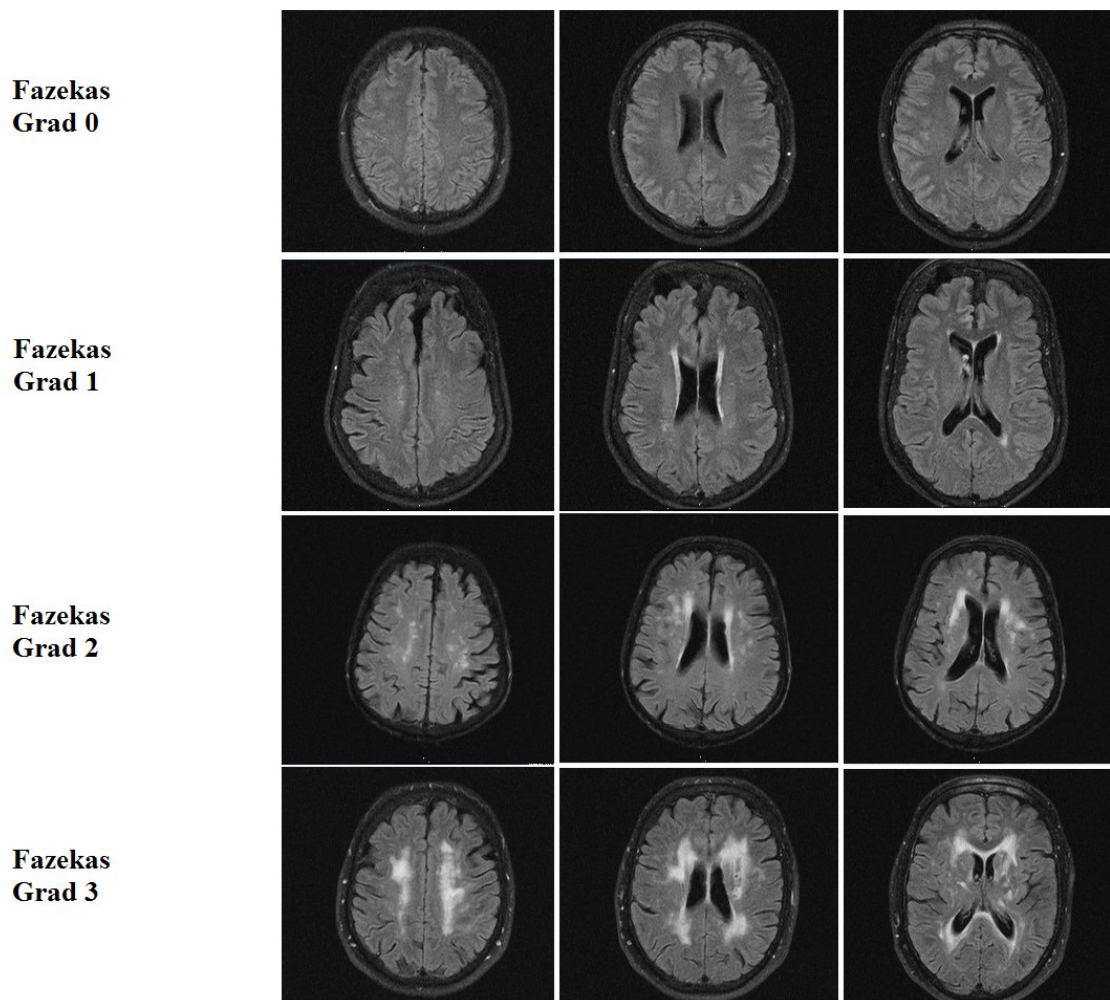


Abb. 1: Schweregrade der Veränderungen der weißen Substanz in axialen MRT FLAIR-Bildern bewertet nach modifiziertem Fazekas Score (19).

Grad 0 = keine Veränderungen, Grad 1 = einzelne fokale Läsionen, Grad 2 = beginnend konfluierende Läsionen, Grad 3 = fortgeschrittene konfluierende Läsionen. Beispielhafte Bilder von in dieser Studie eingeschlossenen Patienten.

2.1.4 Microbleeds

Zerebrale Mikroblutungen (Englisch: *cerebral microbleeds*, CBM) sind kleine Hämosiderinansammlungen in Microphagen, die infolge einer Mikroblutung im Hirnparenchym abgelagert werden und sich als hypointense runde Foci in den T2*-gewichteten oder suszeptibilitätsgewichteten (SWI) MRT-Sequenzen abbilden (23, 24). Das Auftreten von CBMs wird mit steigendem Alter und Neurodegeneration beobachtet. Je nach Lokalisation sind die kortikalen CBMs vorwiegend durch Amyloidangiopathie und die in Corona radiata oder Basalganglien lokalisiert hypertensiv bedingt (25). Beim Vorkommen von CBMs wird ein höheres Risiko für ischämische und hämorrhagische Infarkte postuliert. Ferner werden CBMs ebenfalls mit erhöhtem Risiko einer dementiellen Entwicklung, Demenz und rezidivierenden transienten ischämischen Attacken (TIA) assoziiert (25, 26). Die Abbildung 2 präsentiert beispielhafte Bilder mit Vorkommen der CBM.

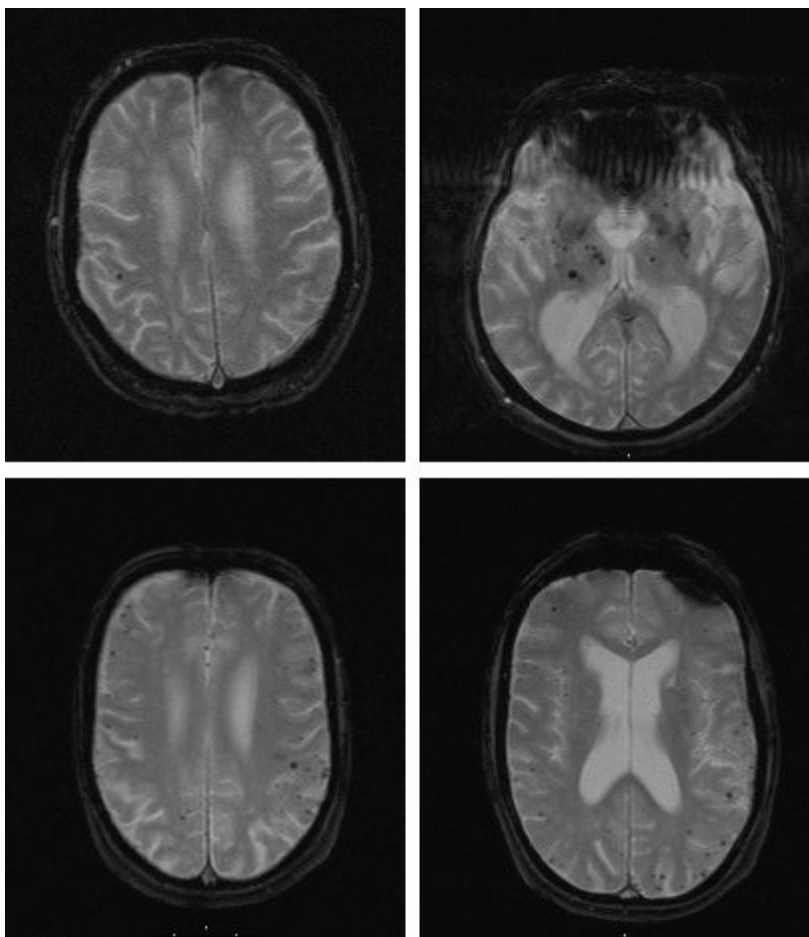


Abb. 2: Zerebrale Mikroblutungen (CBM) in Magnetresonanztomographie T2* Bildern.

Kortikale und subkortikale CBM. Beispielhafte Bilder von in dieser Studie eingeschlossenen Patienten.

2.1.5 Klinische Ausprägung: NIHSS-Skala

Zur Bewertung der Schwere der klinischen Ausprägung einer zerebralen Ischämie hat sich die 1989 von Bott et al. etablierte und später überarbeitete NIHSS-Skala (*National Institutes of Health Stroke Scale*) bewährt (27-29). Die aktuell verwendete und empfohlene NIHSS-Skala (4) beurteilt die Leistung von den 11 Qualitäten der neurologischen Untersuchung: Bewusstseinslage (qualitativ und quantitativ), Okulomotorik, Gesichtsfeld, faziale Lähmung, Motorik der Arme und Beine, Ataxie, Sprache, Dysarthrie, Neglect, Sensibilität. Die Skala bewertet die einzelnen neurologischen Ausfälle von 0 Punkten bei normalem Befund bis 3-5 Punkten je nach Schwere des neurologischen Defizits. Die minimale Punktzahl beträgt 0 (normal) und die maximale 42 (pathologisch) (30).

2.1.6 Diagnostik: Akute intrakranielle Ischämien in der kraniellen Bildgebung

Leitliniengemäß ist bei jedem Patienten mit per-akut aufgetretenen fokalen Defiziten, die auf eine mögliche Schädigung des zentralen Nervensystems verdächtig sind, eine kranielle Bildgebung durchzuführen. Sowohl eine Computertomographie (CT) als auch Magnetresonanztomografie (MRT) sollen je nach Beschwerdebeginn, Symptomausprägung, Verfügbarkeit, Kontraindikationen veranlasst werden (31).

Die Diagnose eines akuten ischämischen Hirninfarktes gelingt mittels kranielles MRT bereits in einem früheren Stadium der Ischämie als mit der CT. Hier stehen insbesondere MRT-Sequenzen wie *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI) und *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) zur Verfügung, die nämlich bereits in den ersten Minuten der Ischämie Veränderungen des Hirngewebes aufweisen. Demgegenüber muss für eine sichere Diagnosestellung eines Hirninfarkts im CT längere Zeit, nämlich Stunden, vergehen. Die durch das Entstehen des zytotoxischen Ödems verursachte Herabsetzung der Mobilität der Wassermoleküle (Diffusion) im extrazellulären Raum kann in der DWI-Sequenz detektiert werden. Diese kann ferner quantitativ mittels ADC-Sequenz gemessen werden (8, 9). Wie die Abbildung 3 zeigt, führt eine akute zerebrale Ischämie in der akuten Phase zur Erhöhung des Signals in der DWI-Sequenz (Hyperintensivität) und gleichzeitig zur Herabsetzung des Signals in der ADC-Sequenz (Hypointensivität) (32).

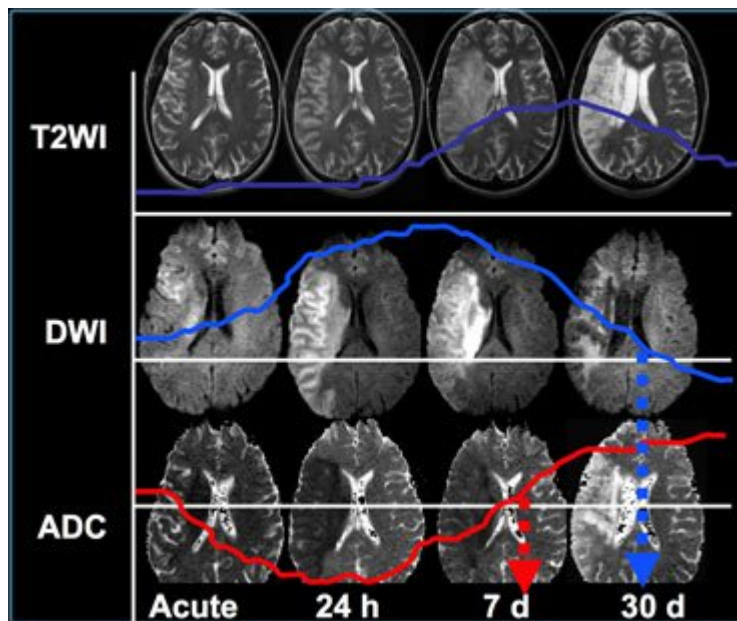


Abb. 3: Signalintensität in MRT-Sequenzen in akuten und chronischen Hirninfarkten (32).

Dargestellt sind die Signalintensitäten in MRT-Sequenzen (T2WI, DWI, ADC) in Hirninfarkten im Zeitverlauf. ADC = *Apparent Diffusion Coefficient*, DWI = *Diffusion-Weighted Imaging*, T2WI = *T2 weighted image*, h = Stunden, d= Tage.

Quelle: <https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia/imaging-in-acute-stroke> (32)

(Verwendung mit Genehmigung durch die Autorin Prof. Majda Thurnher, Medizinische Universität Wien)

Die beschriebenen Veränderungen, die mithilfe der DWI-Sequenz zu diagnostizieren sind, gelten als teilweise reversibel, sodass das Ausmaß des in der DWI gestörten Hirngewebes die endgültige Infarktgröße etwas überschätzt (9).

Zur Beurteilung der irreversiblen Gewebeschädigung kommen die T2-Sequenz (*T2 weighted image*) und die ihr verwandte FLAIR-Sequenz (*Fluid-attenuated inversion recovery*) zum Einsatz. Die FLAIR-Sequenz zeigt eine starke T2-Wichtung mit Unterdrückung vom Liquorsignal und minimalisiert den Kontrast zwischen der grauen und weißen Hirnsubstanz. Diese führt zur verbesserten Sichtbarkeit der Hirngewebeläsionen im Sinne des irreversibel geschädigten Infarktareals. Das betroffene Gewebe zeigt eine Erhöhung des Signals (Hyperintensivität) in der T2WI- sowie FLAIR-Sequenz mit einem Maximum 7 bis 30 Tage nach der stattgehabten Ischämie (32, 33).

2.1.7 Risikofaktoren der ischämischen Hirninfarkte

Die 2016 publizierte INTERSTROKE-Studie (34) belegte die Relevanz der modifizierbaren Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, abdominale Adipositas, Bewegungsmangel, Rauchen, Ernährungsfehler. Diese Faktoren wurden als Ursache in 80% der Schlaganfallfälle beschrieben. Die weiteren relevanten Faktoren waren Blutfette (Quotient Apolipoprotein B zu Apolipoprotein A₁),

Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Stress und Depressionen, die zusammen mit den bereits erwähnten Faktoren ursächlich für 90 % der Schlaganfälle waren. Zu den nicht modifizierbaren Faktoren gehören: Alter, Geschlecht, genetische Faktoren, ethnische Herkunft (34).

Das in der INTERSTROKE-Studie genannte Apolipoprotein B kommt in zwei Formen, Apo-B-100 und Apo-B-48, vor. Die Apo-B-100 ist ein Proteinbestandteil der Lipoproteine LDL (*low density lipoprotein*), VLDL (*very low density lipoprotein*) und Chylomikronen. Die LDL- und VLDL-Lipoproteine gehören zu atherogenen Substanzen und stellen einen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Für jeden Lipoproteinpartikel liegt jeweils ein Apo-B Molekül vor. Der Anteil an Apo-B-100 macht über 95% des Gesamt-Apo-B (35) aus.

Zur Diagnostik und Therapiekontrolle des Diabetes mellitus dient außer der Glucosebestimmung die Bestimmung von Glykohämoglobin, das durch Anlagerung von Glucose an Hämoglobin entsteht. Circa 95-97% des Hämoglobins bei Erwachsenen macht das HbA aus. Das glykierte Hämoglobin wird als HbA1 bezeichnet. Das HbA1c stellt die größte glykierte Hämoglobin-Fraktion (ca. 75-80% des HbA1) dar und seine Bildungsrate spiegelt proportional die Glucosekonzentration im Blut in den vorangegangenen circa 8-12 Wochen wider (36, 37).

2.1.8 Hypertensive Reaktion in akuten ischämischen Hirninfarkten

Über 80% der Patienten entwickeln in den ersten Stunden und Tagen nach dem ischämischen Ereignis eine hypertensive Reaktion auf die akute zerebrale Ischämie. Es wird postuliert, dass diese Reaktion den zerebralen Perfusionsdruck erhöht, der zur Erhöhung der zerebralen Perfusion führen kann (38). Während die dauerhafte arterielle Hypertonie einen der wichtigsten Risikofaktoren primärer hämorrhagischer Hirninfarkten darstellt (13), scheint die Prävention der hypertensiven Reaktion nach einem ischämischen Hirninfarkt die Prognose bei jungen, vorher gesunden Individuen zu verschlechtern (38). Blutdruckmessung gehört zu dem obligaten Monitoring bereits bei Patienten mit einem Verdacht auf eine Hirnischämie. Dieses soll in Abständen von maximal 4 Stunden in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden und soll sowohl bei hyper- als auch hypotensiven Werten, Blutdruckschwankungen und nach einer rekanalisierenden Therapie sogar häufiger erfolgen (4). Obwohl keine festen Blutdruck-Zielwerte für einzelnen Patienten festzulegen sind, wird eine aggressive antihypertensive Therapie aufgrund der potenziell negativen Effekte nicht empfohlen (39).

2.1.9 Therapie der ischämischen Hirninfarkte: Intravenöse Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse mit intravenöser Anwendung von Alteplase (rt-PA; rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator) steht als einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung und ist neben der mechanischen Thrombektomie die wichtigste therapeutische Maßnahme in akuten ischämischen Hirninfarkten in den ersten 4,5 Stunden seit dem Beginn der akuten

Symptomatik, die auf die Hirnischämie zurückzuführen ist (4, 40). Alteplase bindet sich direkt an Fibrin des die Hirnarterie verschließenden Thrombus und wandelt Plasminogen zu Plasmin um. Plasmin ist ein Enzym, das Fibrinpartikel spaltet und das Blutgerinnsel auflöst. Dieses führt zur Wiederherstellung des Blutflusses in einem thrombosierte Gefäß. Da die fibrinolytische Wirkung von Alteplase systemisch und nicht nur lokal im Thrombus vorhanden ist, ist das Blutungsrisiko ebenfalls systemisch erhöht und stellt die wichtigste Komplikation der Therapie mit Alteplase dar (41).

2.1.10 Pharmakokinetik der Alteplase

Alteplase wird intravenös in der Konzentration von 1mg/ml verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,9mg/kg Körpergewicht. 10% von der kompletten Dosis nach Körpergewicht wird über 1 Minute als Bolus verabreicht. Die restliche Dosis wird danach über 60 Minuten per Infusion verabreicht. Die gesamte Dosis soll 90 mg nicht überschreiten (42).

Die Elimination des Medikamentes erfolgt hauptsächlich in der Leber mit Plasmaclearance von 550 bis 680 ml/min. Die Plasmahalbwertszeit beträgt $T_{1/2}=4-5$ Minuten, wobei die Halbwertszeit in den tiefen Kompartimenten circa 40 Minuten beträgt (41, 42).

2.1.11 Sekundärprophylaxe der ischämischen Hirninfarkte: gerinnungsrelevante Medikation

Wie die bereits erwähnte Leitlinien berichten, ist die Vormedikation mit Aspirin zwar keine Kontraindikation zur Behandlung mit Alteplase, soll aber das Komplikationsrisiko hauptsächlich bei älteren Patienten erhöhen (4, 43). Weitere gerinnungsrelevante Medikation wie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei nachweisbarer Wirksamkeit ($INR > 1,3$) sowie die oralen Antikoagulantien wie Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) sind, wenn eingenommen in den letzten 48 Stunden, eine absolute Kontraindikation für die Durchführung der systemischen Thrombolyse (44).

Die Elimination der Medikamente erfolgte je nach Wirkstoff renal und/oder in der Leber. Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) werden ausschließlich renal eliminiert (45, 46). Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Phenprocoumon (vor allem bekannt als Marcumar) werden zum großen Teil durch die Leberenzyme metabolisiert. Deren restliche Clearance erfolgt allerdings zu 15-35% renal (47-49).

Die Funktionsbeeinträchtigung der Eliminationswege der gerinnungsrelevanten Medikamente hat eine Kumulierung der Wirkstoffe und gegebenenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko zur Folge. Zur Schätzung des Blutungsrisiko unter Anwendung der Antikoagulantien wurden mehrere Skalen etabliert, worunter sich die HAS-BLED-Skala, als überlegen bewährte und zur Abschätzung des Risikos größerer Einblutungen in der klinischen Praxis angewendet werden sollte (50, 51). Die in der HAS-BLED-Skala parametrisierten und entsprechend in dieser Studie berücksichtigten Faktoren

werden in der Tabelle 3 dargestellt (52). Ein Wert ≥ 3 stellt das erhöhte Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation dar, soll allerdings nicht als strenge Kontraindikation für die OAK-Therapie verstanden werden (53).

Tabelle 3: HAS-BLED-Score mit Erläuterung der Faktoren (52).

HAS-BLED	Punktzahl
Hypertonie (unkontrollierbarer Blutdruck)	1
Abnormale Nieren-/Leberfunktion	1 bis 2
Schlaganfall (in der Anamnese)	1
Blutung (in der Anamnese)	1
Labile INR-Einstellung	1
Alter > 65 J. (Englisch: <i>Elderly</i>)	1
Medikamente/Alkohol (z.B. Aspirin; Englisch: <i>Drugs</i>)	1 bis 2

INR = *International Normalized Ratio*, J. = Jahre.

2.2 Sekundäre hämorrhagische Transformation in ischämischen Hirninfarkten: Definition und klinische Relevanz

Eine sekundäre Einblutung wird als hämorrhagische Transformation eines primär ischämischen Infarktareals definiert und ist von primären intraparenchymalen Blutungen abzugrenzen. Die sekundären Einblutungen stellen die am meisten gefürchtete Komplikation der systemischen Thrombolyse bei ischämischen Schlaganfällen dar. Es kommt allerdings nicht selten zu einer spontanen hämorrhagischen Transformation des Infarktes (54, 55). Der genaue dazu führende Pathomechanismus ist unklar. Pathophysiologisch wird eine lokale abnorme Permeabilität des Endothels infolge einer ischämischen Gewebeschädigung sowohl des Hirngewebes als auch des Gefäßbettes vor allem im Zusammenhang mit der Reperfusion als ursächlich postuliert. Weiterhin wird die gestörte Blut-Hirn-Schranke als einer der Hauptgründe für eine sekundäre Hämorrhagie genannt (56, 57).

Sekundäre hämorrhagische Transformationen gehören zu den Komplikationen, die sich allerdings nicht bei jeder Ausprägung auf den klinischen Zustand auswirken. Dazu werden die sekundären Hämorrhagien nach ECASS-Studien in vier Kategorien unterteilt (43, 55). Tabelle 4 beschreibt die Aufteilung der hämorrhagischen Transformationen der ischämischen Hirninfarkte.

Tabelle 4: Radiologische Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt (nach ECASS-Studien (43, 54, 55)).

Schweregrad	Befund
Hämorrhagischer Infarkt Typ 1 (HI-1)	Kleine petechiale Einblutungen im Randbereich des Infarkts
Hämorrhagischer Infarkt Typ 2 (HI-2)	Konfluierende kleine petechiale Einblutungen im Bereich des Infarkts ohne raumfordernden Effekt
Parenchymatöse Blutung Typ 1 (PH-1)	Kompaktes Blutgerinnsel in ≤ 30 % des Infarktareals mit leichtem raumfordernden Effekt
Parenchymatöse Blutung Typ 2 (PH-2)	Kompaktes Blutgerinnsel in > 30 % des Infarktareals mit substanziellem raumfordernden Effekt

Nach dieser Aufteilung wurde bei den Patienten mit HI-1- und HI-2- Einblutungen kein Einfluss auf den neurologischen Status, Behinderung oder Todesfolgen festgestellt. Die Einblutungen von der PH-1- und PH-2- Ausprägung führten demgegenüber zu einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen *Outcomes* sowie zu einer erhöhten Sterblichkeit und dem Risiko einer dauerhaften Behinderung. Als klinisch relevante hämorrhagische Transformationen wurden also die parenchymatösen Einblutungen PH-1 und PH-2 gesehen (54, 58).

2.2.1 Pathophysiologie der hämorrhagischen Transformation

Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Englisch: *blood – brain barrier*, BBB) ist ein der wichtigsten Gründe für eine hämorrhagische Transformation. Die Integrität der BBB ist durch dicht miteinander verbundenen Endothelzellen, die Basalmembran sowie Endfüße der Astrozyten gesichert. Infolge entzündlicher Prozesse, oxidativen Stresses, extrazellulärer Proteolyse und vaskulärer Reaktion kann es zu einer Störung der BBB kommen (56, 59). Diese erfolgt in zwei Etappen. Die erste Phase ereignet sich in den ersten Stunden nach der Hirnischämie und ist durch die Reperfusion verursacht. Dabei kommt es zu einer leichten Störung der BBB und Zunahme der Permeabilität der BBB. Die zweite Phase ereignet sich circa 18-96 Stunden nach der initialen Ischämie und ist mit der spontanen oder induzierten Reperfusion verbunden. Diese führt zum erheblichen Integritätsverlust des Endothels und der Basalmembran der Gefäße, die zur Störung der BBB und der Einblutung führen (59, 60).

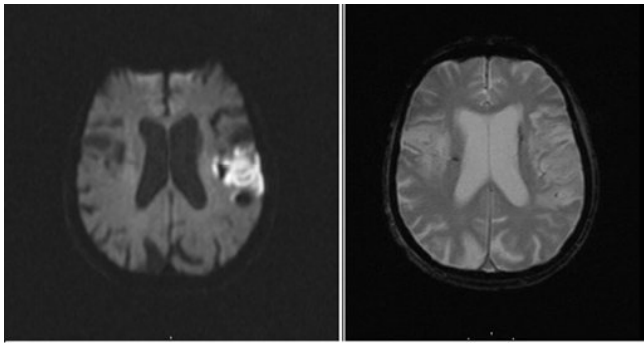
Eine wichtige Rolle bei diesen Prozessen spielt der Immunsystem. Insbesondere wird die Rolle der reaktiven Sauerstoffradikale (Englisch: *reaktive oxygen species*, ROS) sowie Metalloproteinasen

(Englisch: *Matrixmetalloproteinases* – MMP-2, -3, -9) postuliert, die durch aktivierte Neutrophile und Monozyten produziert werden (61-63).

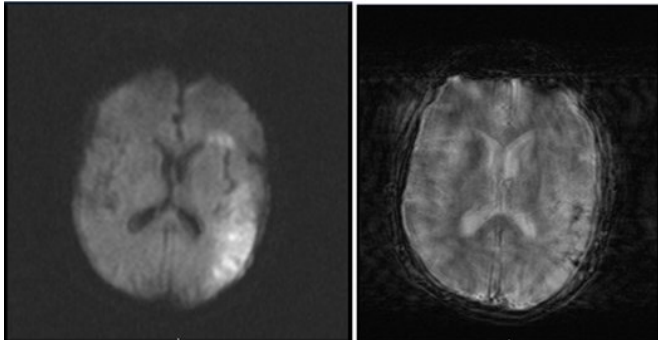
2.2.2 Diagnostik: Sekundäre Hämorrhagien in der kraniellen Bildgebung

Die Diagnostik einer sekundär hämorrhagisch transformierten intrakraniellen Ischämie erfolgt mithilfe einer kraniellen Bildgebung: CCT oder cMRT. Die Diagnosestellung gelingt in beiden Modalitäten, wobei die MRT eine höhere Sensitivität zum Nachweis einer zerebralen Blutung/Nachblutung zeigt. Sie wird daher bevorzugt für die Diagnostik von Blutungen nach systemischer Thrombolyse verwendet (31, 64).

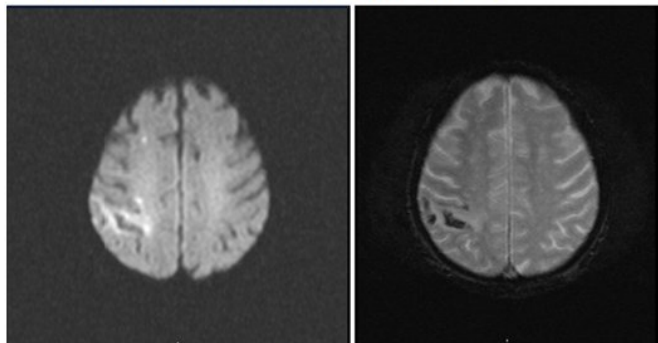
In der CT-Bildgebung zeigen sich frische intrakranielle Hämorrhagien hyperdens bei +50 bis +60 HE (Hounsfield-Einheiten) (65). In der MRT-Diagnostik steht hinsichtlich der Hämorrhagiedetektion die Gradientecho-Sequenz (Englisch: *gradient-recalled echo*, GRE) zur Verfügung. Die T2*/GRE Sequenz beruht auf Detektion des magnetischen Signals von eisen- und calciumhaltigen Molekülen wie Hämoglobin und Desoxyhämoglobin. Die sekundären hämorrhagischen Transformationen zeigen sich in der T2*-Sequenz als hypointense Anteile innerhalb der Ischämie (Abb. 4). Beide Untersuchungen (CT und MRT) zeigen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in der Detektion sowohl einer primären als auch einer sekundären akuten intrakraniellen Hämorrhagie, wobei die MRT-Bilder zur Differenzierung zwischen den neuen, subakuten und chronischen Einblutungen besser geeignet sind. Manche Autoren weisen zudem darauf hin, dass die T2*/GRE-Sequenz eine hohe Sensitivität ebenfalls bezüglich Mikroblutungen (*microbleeds*) sowie dem Vorhandensein von Amyloidangiopathieveränderungen hat (66, 67).



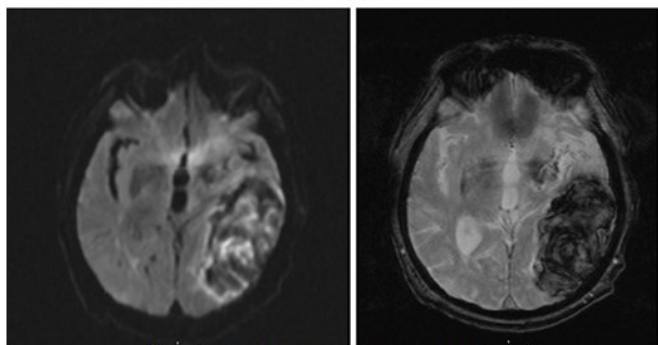
a) Hämorrhagischer Infarkt Typ 1 (HI-1)



b) Hämorrhagischer Infarkt Typ 2 (HI-2)



c) Parenchymatöse Blutung Typ 1 (PH-1)



d) Parenchymatöse Blutung Typ 2 (PH-2)

Abb. 4: Sekundäre Einblutungen in das Infarktareal in der MRT-Bildgebung (Schwergrade nach ECASS-Studien (43, 55)).

links: MRT DWI-Sequenz mit Darstellung des Ischämieareals (Diffusionsstörung);
rechts: MRT T2*-Sequenz mit der Hypointensität in dem Ischämieareal als Nachweis einer sekundären Einblutung.

Beispielhafte Bilder von in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten.

2.2.3 Risikofaktoren und Prädiktoren einer sekundären hämorrhagischen Transformation

Eine Reihe von Studien unternahmen den Versuch die Risikofaktoren und Prädiktoren einer sekundären Transformation in ischämischen Hirninfarkten zu identifizieren. Hierunter wurden am häufigsten folgende Faktoren genannt: Ausprägung der parenchymalen Läsion in der Bildgebung (68-70), fortgeschrittenes Alter der Patienten (69, 71, 72), klinische Ausprägung (71, 73-75), kardiovaskuläre Risikofaktoren (72, 73, 76), kardioembolische Ätiologie (70, 74, 77), kongestive Herzinsuffizienz (43), vorbekannte Infarkte (78), erhöhte Blutdruckwerte (75, 77, 79), erhöhte Glykämie (68, 69) und niedrige Fibrinogen-Konzentration (76, 79), vorbestehende gerinnungsrelevante Medikation (43, 69, 72) und Zeitpunkt des Therapiebeginns (Thrombolyse) seit dem Symptombeginn (*Onset*) (73, 77, 80). Der letzte beeinflusste vor allem das klinische *Outcome* nach der thrombolytischen Behandlung (80). In den analysierten Studien imponierte eine Diskrepanz zwischen manchen vorgeschlagenen Prädiktoren, deren Einfluss auf die HT in weiteren Studien aber nicht einstimmig als relevant bestätigt wurde.

2.2.4 Nomogramme zur klinischen Risikoschätzung

Es wurden einige *Scores* zur klinischen Risikoschätzung vorgeschlagen, die allerdings nicht alle Patienten mit hämorrhagischen Transformationen identifizieren (62). Ein geeignetes Risikostratifizierungstool im klinischen Alltag fehlt also weiterhin. Tabelle 5 erwähnt vorgeschlagene Skalen zur Risikostratifizierung einer HT bei Durchführung der rt-PA-Behandlung.

Tabelle 5: Skalen zur Risikostratifizierung einer hämorrhagischen Transformation bei Verabreichung der rt-PA-Behandlung.

Skala	Faktoren	Publikation
HeRS plus	Alter, Infarktvolume, eGFR, Serumglucose, Leukozytenzahl, Vormedikation mit Warfarin	Ge W.Q. et al. (2016) (74)
SEDAN	Initialer Blutzuckerwert, frühe Infarktzeichen (<i>early infarct signs</i>), hyperdenses Gefäßzeichen (<i>hyper-dense cerebral artery sign</i>) im initialen CT, Alter, initialer NIHSS-Score	Strbian D. et al. (2012) (81)
SITS-sICH	Initialer NIHSS-Score, initialer Blutzuckerwert, SBP, Alter, Körpergewicht, Zeitintervall vor Behandlungsbeginn, ASS/dTAH, arterieller Hypertonus	Mazya M. et al. (2012) (82)
GRASPS	Fortgeschrittenes Alter, hoher initialer NIHSS-Wert, hoher systolischer Blutdruckwert, hohe Glykämie, asiatische Herkunft (<i>Asian race</i>), männliches Geschlecht	Menon B.K. et al. (2012) (83)
ASTRAL	Alter, initialer NIHSS-Wert, Zeitintervall vor der Aufnahme, Spektrum der Gesichtsfelder (<i>range of visual fields</i>), initiale Glykämie (<i>acute glucose</i>), Vigilanzniveau	Ntaios G. et al. (2012) (84)
HTI	ASPECT-Score, NIHSS-Score, hyperdenses Mediazeichen (HMCA), Vorhofflimmern in dem initialen EKG	Kalinin M.N. et al. (2017) (85)
DRAGON	(Hyper)denses Gefäßzeichen oder Infarktfrühzeichen im initialen CT, mRS-Score >1 vor dem Infarkt, Alter, initiale Glykämie, Zeitintervall zwischen dem Symptombeginn und Behandlung, initialer NIHSS-Wert	Wang A. et al. (2017) (86)
ohne Akronym	Infarktfrühzeichen im CT, NIHSS-Werte, Harnsäure, Albumin/Globulin-Ratio	Yang M. et al. (2022) (87)

Übersicht der in der Literatur vorgeschlagenen Skalen zur Risikostratifizierung einer hämorrhagischen Transformation der ischämischen Infarkte bei Verabreichung der rt-PA-Behandlung. rt-PA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator (Alteplase), eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CT = Computertomographie, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, SBP = systolischer Blutdruck, ASS = Acetylsalicylsäure, dTAH = doppelte Thrombozytenaggregationshemmer, ASPECT-Score = *Alberta Stroke Program Early CT-Score*, HMCA = hyperdenses Mediazeichen, EKG = Elektrokardiogramm, mRS = modifizierte Rankin-Skala.

Trotz mehrerer Studien und ähnlicher Studienmodellen gelang es die Risikofaktoren einer HT nicht eindeutig und einheitlich zu detektieren, sodass eine eindeutige Risikoeinschätzung einer HT im klinischen Alltag immer noch Schwierigkeiten bereitet. Von den vorgeschlagenen Nomogrammen zur Risikoschätzung wird daher keiner in dem klinischen Alltag regulär angewendet.

2.2.5 Laborchemische Befunde

Unter messbaren laborchemischen Ergebnissen wurde der Einfluss von Leber- (GOT, GGT, ALP, Bilirubin) (88-91) und Nierenfunktionsstörung (erniedrigtes eGFR) (92, 93), Gerinnungsstörung (erniedrigte Thrombozytenzahl, Erhöhung des INR-Wertes) (94), akuten und prolongierten Hyperglykämien (erhöhte HbA1c-Werte (95), initiale Hyperglykämie (96), akute hyperglykämische Stressreaktion (Glucose/HbA1c Ratio) (97)), Störungen des Lipidstoffwechsels (erniedrigter LDL-C-Spiegel (94, 98, 99), erniedrigte LDL-C/HDL-C-Ratio (100), erniedrigte TG/HDL-C-Ratio (101)) und manchen Entzündungsparametern: Leukozytenzahl, erhöhte Neutrophilen/Lymphozytenzahl-

Ratio (102-104), erhöhter Ferritinspiegel (105, 106), sowie Erhöhung der Metalloproteinasen (MMP-2, -9) (107, 108) diskutiert. Eine klare und eindeutige Zuordnung als Risikofaktoren bzw. protektiven Faktoren zeigte sich in mehreren Studien jedoch nicht.

2.2.6 Radiologische Befunde

Sowohl bei der Diagnosestellung eines ischämischen Hirninfarktes als auch einer sekundären Hämorrhagie spielt die radiologische Bilddiagnostik eine ausschlaggebende Rolle. Hinsichtlich der radiologischen Diagnostik wurde eine Korrelation einiger Aspekte mit dem Auftreten einer sekundären Hämorrhagie postuliert. Die bildmorphologisch fassbare Größe des Ischämieareals wurde in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor detektiert (70, 109-113) und zwar unabhängig von der durchgeführten Modalität der Bildgebung (CT, CT-Perfusion, cMRT). Nach Studienlage wird der prädiktive Wert der im initialen nativen CT detektierbaren frühen Ischämiezeichen (Englisch: *early ischemic changes*) wie Verlust der Differenzierung der grauen und weißen Substanz mit Hypoattenuation der subkortikalen Kerne und der Inselkortex, verstrichene Sulci und Gyri infolge eines Ödems, hyperdenses Gefäßzeichen (109, 114), sowie der Nachweis eines hyperdensen Mediazeichens (Englisch: *Hyperdense middle cerebral artery sign*; HMCAS) (115) diskutiert. Ebenfalls wurden das Auftreten von Territorialinfarkten (116), die topographische Ischämieausprägung nach ASPECT-Score (niedrige Punktzahl) (117, 118), fokale FLAIR-Hyperintensität innerhalb des Ischämieareals in der initialen MRT-Bildgebung vor rt-PA-Behandlung (119, 120), Zeichen der lokalen Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (121-127) und schlechte oder nicht vorhandene Kollateralversorgung eines ischämischen Areals (128, 129) als Risiko einer HT bewertet. Der Einfluss der Microbleeds (130-133) und Leukoaraiose (134-137) auf das Auftreten einer HT bleibt umstritten.

3. ZIELE DER ARBEIT

Eine sekundäre hämorrhagische Transformation ist eine wichtige Komplikation ischämischer Schlaganfälle. Sie kann nach einer systemischen Behandlung mit rt-PA als auch spontan auftreten und zu einer Verschlechterung des klinischen *Outcomes*, sowie zur Verzögerung der Einleitung einer medikamentösen Sekundärprophylaxe führen. Als eine Nebenwirkung der Behandlung mit rt-PA führt die Sorge vor sekundären Hämorrhagien oft, insbesondere bei längerem Intervall seit Beginn der Symptomatik, zur Zurückhaltung bei der Entscheidung für die Therapie. Durch eine Früherkennung und Abgrenzung der Risikopatienten mit erhöhter Neigung zu sekundären Einblutungen ließe sich potenziell das Risiko solcher Einblutungen reduzieren. Diese Studie soll mögliche Faktoren, die das Auftreten einer sekundären Einblutung begünstigen, identifizieren. Wir fokussierten uns auf die Faktoren, die laut Literatur mit den sekundären HT assoziiert werden können.

Das Ziel dieser monozentrischen Arbeit über konsekutiv behandelte Patienten war die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welcher Anteil der Patienten (%) erlitt eine sekundäre hämorrhagische Transformation (HT)?
2. Welcher Anteil der radiologisch festgestellten HT hatten eine klinische Relevanz (parenchymatöse Blutungen, PH)?
3. Gab es Unterschiede in der Gruppe mit und ohne Lysetherapie (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe) bezüglich der untersuchten Faktoren /Risikofaktoren?
4. Welche Faktoren begünstigten eine sekundäre HT nach einer rt-PA-Behandlung und/oder im Spontanverlauf?
5. Welche Faktoren wirkten präventiv gegen eine sekundäre HT?
6. Hatten die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auch einen Einfluss auf das Auftreten einer sekundären HT?

4. METHODEN

4.1 Patienten

Die retrospektive Studie beruht auf Patientendaten, die konsekutiv von Januar 2017 bis Dezember 2021 in der Abteilung für Neurologie des LVR-Klinikums Düsseldorf mit der MRT-gesicherten Diagnose eines Hirninfarkts untersucht und behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit und ohne systemische Behandlung mit rt-PA (rt-PA-Gruppe und No-rt-PA-Gruppe).

4.2 Diagnosestellung

Die für die Diagnosestellung eines ischämischen Schlaganfalls notwendige kraniale Bildgebung erfolgte leitliniengerecht (4) nach der Vorstellung des Patienten in der Abteilung für Neurologie des LVR-Klinikums Düsseldorf. Je nach Zeitpunkt der Vorstellung (Zeitintervall zwischen dem Auftreten der neurologischen Symptomatik und der Aufnahme in der Klinik) sowie Verfügbarkeit des bildgebenden Verfahrens wurden die Patienten initial mittels Computertomographie (CT) oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden spätestens nach Ablauf von 72 h nach der Aufnahme mittels Magnetresonanztomographie untersucht (vom 01/2017 bis zum 05/2021 Magnetom 1,5 Tesla, Siemens, Germany; vom 06/2021 bis zum 12/2021 MRT Magnetom Prisma 3 Tesla, Siemens, Germany, in DWI-, ADC-, FLAIR-, T2*-Sequenzen). Patienten, bei denen eine initiale Vorstellung in Uniklinik Düsseldorf stattfand und dort eine neuroradiologische Diagnostik komplettiert bekommen haben (insgesamt 7 Patienten), wurden in die Studie anhand der im gemeinsamen PACS-System eingelesenen MRT-Bildern eingeschlossen.

Für eine Vergleichbarkeit der untersuchten Parameter (Infarktgröße, Mikroangiopathie, Grad der sekundären Einblutung) wurden bei sämtlichen Patienten die Bilddaten der Verlaufs-MRT-Diagnostik, das heißt nach Ablauf von mindestens 24 h nach dem Symptombeginn, ausgewertet. Sowohl die Diagnose des ischämischen Infarktes als auch der hämorrhagischen Transformation wurden dem radiologischen Befund entnommen. Die HT-Typen (nach ECASS-Studien (43, 55)) wurden entsprechend des radiologischen Befundes sowie nach der eigenen Beurteilung der MRT-Bilder differenziert. Die Übereinstimmung dieser Beurteilung mit den radiologischen Befunden betrug 100%.

4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In der Studie wurden Patienten mit MRT-Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls eingeschlossen, die eine Therapie mit rt-PA erhielten (n=161); sowie die Patienten mit MRT-Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls, bei denen keine Lysetherapie erfolgte (n=748). Ausgeschlossen wurden Patienten ohne MRT-Korrelat einer intrakraniellen Ischämie (62 Patienten); Patienten, die nach Ablauf von 72 Stunden seit dem Symptombeginn stationär aufgenommen wurden (162 Patienten); Patienten, die mit mechanischer Thrombektomie versorgt wurden und/oder sekundär verlegt wurden (77 Patienten); Patienten mit einem primär hämorrhagischen Infarkt (79 Patienten), sowie Patienten mit der Diagnose Sinusvenenthrombose (2 Patienten). Eine Übersicht über das Patientenkollektiv mit den Phasen der Rekrutierung sowie Ausschlusskriterien bietet Abbildung 5.

Bei den Patienten, die eine systemische Lysetherapie erhielten, handelte es sich um Patienten, die nach den Leitlinien (4) für die Behandlung von akuten Hirninfarkten, aufgrund von einer akuten Schlaganfallsymptomatik und nach Ausschluss von Kontraindikationen eine intravenöse, gewichtsadaptierte Therapie mit rt-PA (Alteplase) erhalten haben. Nach aktuellen Leitlinien handelte es sich um eine Therapie mit Alteplase in folgender Dosierung: 0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Minuten, initial 10 % der Dosis als Bolus über eine Minute (4).

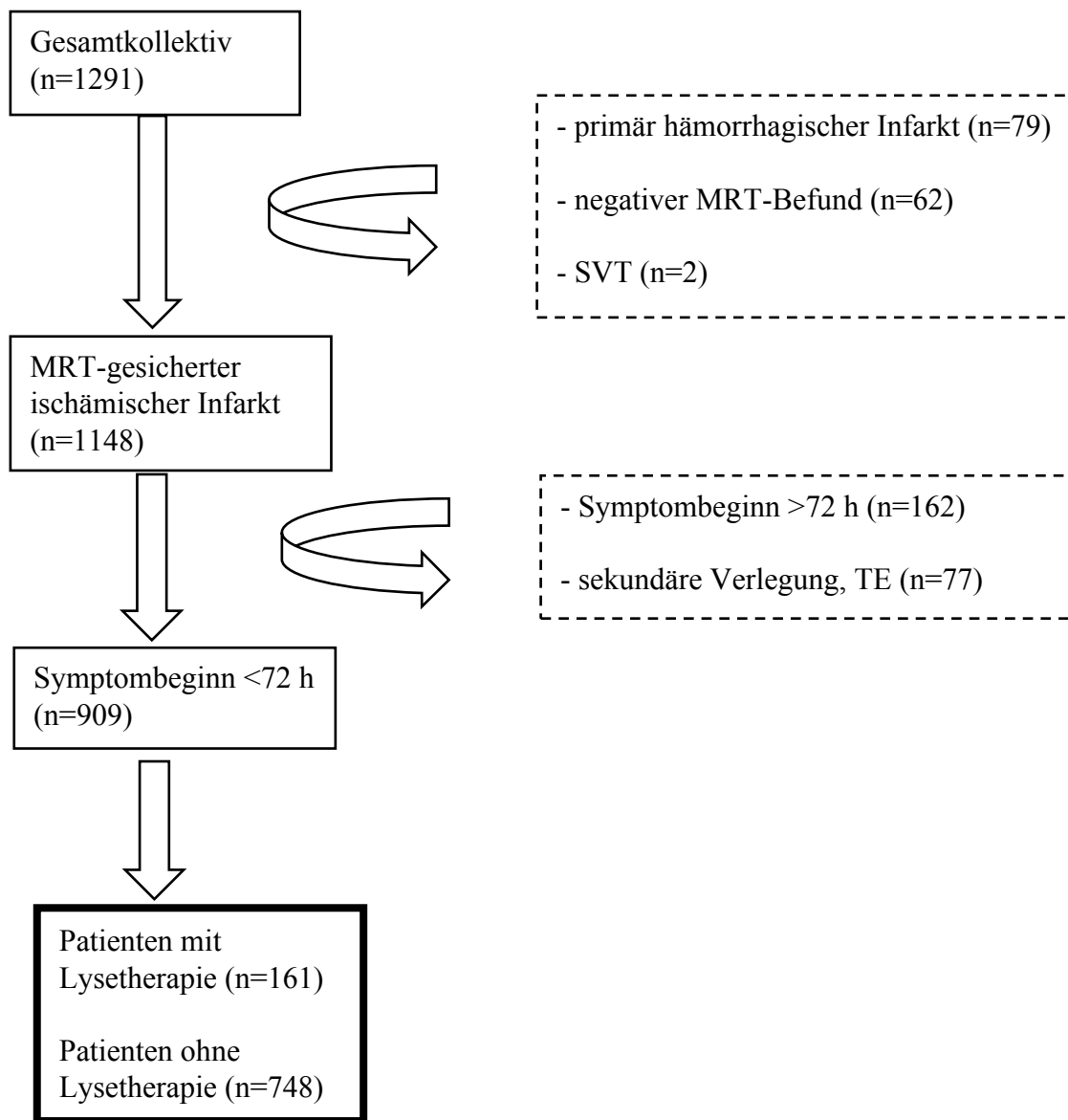


Abb. 5: Zusammenfassung der ein- und ausgeschlossenen Patienten.

Darstellung der Phase der Patientenrekrutierung mit den Ein- und Ausschlusskriterien sowie jeweils der Patientenanzahl (n). MRT = Magnetresonanztomographie, SVT = Sinusvenenthrombose, h = Stunden, TE = mechanische Thrombektomie, n = Beobachtungszahl.

----- ausgeschlossene Patienten

— eingeschlossene Patienten

— endgültig eingeschlossene Patienten

4.4 Untersuchte Faktoren und Erläuterung

Die Studie sollte folgende Patientengruppen erfassen:

1. **Gruppe rt-PA** (Thrombolyse, behandelte Patienten): Schlaganfallpatienten, bei denen eine systemische Behandlung mit rt-PA erfolgte, und bei denen die weitere Diagnostik hinsichtlich der sekundären hämorrhagischen Transformation in der Klinik erfolgte.

2. **Gruppe No-rt-PA** (keine Thrombolyse, Patienten mit spontanem Verlauf): Schlaganfallpatienten, die keine systemische Behandlung mit rt-PA erhielten, und bei denen entweder in der initialen Bildgebung oder im weiteren Verlauf eine weitere Diagnostik hinsichtlich der sekundären hämorrhagischen Transformation in der Klinik erfolgte.

In beiden Subgruppen wurde der prozentuelle Anteil der hämorrhagischen Transformationen, sowie der klinisch relevanten hämorrhagischen Transformationen (Typ PH-1 und PH-2 nach ECASS-Studien) im Verhältnis zu den klinisch asymptomatischen hämorrhagischen Transformationen (Typ HI-1 und HI-2 nach ECASS-Studien) bestimmt (43, 54, 55).

Darüber hinaus wurden die nachfolgend genannten Faktoren evaluiert, um den möglichen Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und dem Auftreten von sekundärer hämorrhagischer Transformation festzustellen.

Die Datenanalyse erfolgte mithilfe der für die Studie gewählten Faktoren, die standardmäßig bei jedem Patienten in der Abteilung erhoben wurden. Bei jedem von den eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten erfasst:

- 1) Alter – zum Zeitpunkt der Aufnahme.
- 2) Geschlecht – weiblich/männlich.
- 3) Klinisches Bild bei der Aufnahme anhand des *NIHS-Scores* – als Schätzung des klinischen Symptombildes. Die NIHSS-Werte wurden von Ärzten der Abteilung nach standardisierten Untersuchungsbogen erhoben.
- 4) Arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte – anamnestisch vorbekannter und therapierter arterieller Hypertonus.
- 5) Diabetes mellitus in der Vorgeschichte – anamnestisch vorbekannter und therapierter Diabetes mellitus.
- 6) Fortgesetzter Nikotinabusus in der Anamnese.
- 7) Zuvor stattgehabte intrakranielle Ischämien – anamnestisch erhoben.
- 8) Zuvor stattgehabte intrakranielle Hämorrhagien – anamnestisch erhoben.
- 9) Häodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern/Vorhofflattern) – sowohl bereits vorbekannt als auch nach der Aufnahme neu diagnostiziert.
- 10) Koronare Herzkrankheit – anamnestisch erhoben.
- 11) Vorbestehende gerinnungsrelevante Vormedikation: (einfache Thrombozytenaggregationshemmung; doppelte Thrombozytenaggregationshemmung; neue orale

Antikoagulantien; orale Antikoagulation mit indirekten Vitamin-K-Antagonisten *Marcumar* und der bei der Aufnahme bestimmte INR-Wert) – anamnestisch erhoben.

12) HbA1c-Wert bei der Aufnahme - als Schätzung der Hyperglykämien in den letzten 3 Monaten. Bestimmung erfolgte in der klinikeigenen standardisierten Aufnahmelabor in dem Klinischen Labor des LVR-Klinikums Düsseldorf.

13) Maximaler MAP (mittlerer arterieller Druck) in den ersten 48 h nach der Aufnahme - nicht invasiv, mittels oszillatorischer Messung gemessen bei allen Patienten, die innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Symptombeginn stationär aufgenommen wurden - als Ausdruck der Gewebepfusion.

14) Maximaler SBP (systolischer Blutdruck) in den ersten 48 h nach der Aufnahme, nicht invasiv, mittels oszillatorischer Messung gemessen bei allen Patienten, die innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Symptombeginn stationär aufgenommen wurden - als Ausdruck des arteriellen Hypertonus oder hypertensiven Reaktion auf den ischämischen Infarkt.

15) Nüchterner LDL-Wert bei der Aufnahme - Bestimmung erfolgte in der klinikeigenen standardisierten Aufnahmelabor in dem Klinischen Labor des LVR-Klinikums Düsseldorf.

16) GGT-Wert bei der Aufnahme – als Schätzung der Leberfunktion. Bestimmung erfolgte in der klinikeigenen standardisierten Aufnahmelabor in dem Klinischen Labor des LVR-Klinikums Düsseldorf.

17) eGFR-Wert bei der Aufnahme - als Schätzung der Nierenfunktion. Alterskorrelierte Bestimmung erfolgte in der klinikeigenen standardisierten Aufnahmelabor in dem Klinischen Labor des LVR-Klinikums Düsseldorf.

18) Makroangiopathie – mittel- bis höhergradige, hämodynamisch relevante, symptomatische intrakranielle und extrakranielle Stenosen der hirnversorgenden Arterien diagnostiziert durch die in der Klinik durchgeführten sonographischen Darstellungen der hirnversorgenden Arterien in Rahmen der standardisierten Stroke-Abklärung. Die Diagnostik wurde mit Ultrasonographie (Ultrasound Canon Aplio i700, TOSHIBA Japan) durch geschultes Klinikpersonal (Fachärzte und medizin-technische Assistenten/innen) durchgeführt. Betrachtet wurden mittel- und hochgradige symptomatische Stenosen mittels extra- und transkranielle Dopplersonographie und MR-Angiographie (MRA).

19) Lateralisierung des Infarktes - Lokalisation des Infarktes bezüglich der rechten oder linken Hemisphäre.

20) Infarktgröße in Milliliter – Volumen des infarzierten Gewebes (in Milliliter) in den cMRT-Bildern in der FLAIR-Sequenz.

21) Leukoaraiose – in den vorliegenden cMRT-Bildern in der FLAIR-Sequenz.

22) Microbleeds – in der cMRT-Bildgebung in der T2*-Sequenz.

Zur Diagnostik der Leberfunktion wurde die Enzymdiagnostik herangezogen. Zu den Indikatoren einer Leberzellschädigung gehören Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalazetat-

Transaminase (GOT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) und die zu den Cholestaseparametern gehörende Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT). Die GGT gilt als der sensitivste Marker bei Störung der Leber- und Gallengangfunktion, da bereits leichte Leberzellschäden zu einem Anstieg der membrangebundenen GGT führen (138).

Zur Abschätzung der aktuellen Nierenfunktion wurde laborchemisch der eGFR-Wert gewählt. Die eGFR (glomeruläre Filtrationsrate) spiegelt die Nierenfunktion wider und dient als Frühmarker einer Nierenerkrankung. Die eGFR wird durch die Menge an Primärharn, die durch glomeruläre Filtration in Zeiteinheiten gebildet wird, definiert (138). Die GFR nimmt ab dem 40. Lebensjahr um circa 1 ml/min ab und muss dementsprechend alterskorrelierend betrachtet werden (139).

4.5 Bestimmung der Infarktgröße und Marklagerveränderungen

Die radiologischen Faktoren wurden anhand der angefertigten cMRT-Bilder (vom 01/2017 bis zum 05/2021 MRT Magnetom 1,5 Tesla, Siemens, Germany; vom 06/2021 bis zum 12/2021 MRT Magnetom Prisma 3 Tesla, Siemens, Germany) evaluiert. Hierunter bestimmten wir die Infarktgröße, Lateralisierung des Infarktes (Lokalisation des Infarktes bezüglich der rechten oder linken Hemisphäre), die Leukoaraiose und das Vorhandensein der Microbleeds. Die Infarktgröße wurde als das Volumen des infarzierten Gewebes (in Milliliter) nach Bestimmung der größten gemessenen Ausdehnung des Infarktes in der koronalen, sagittalen und transversalen Ebene in den cMRT-Bildern, FLAIR-Sequenz mithilfe von PACS-eigenen *Tool* (Bildanalyse-Tool, *Sectra Medical Systems AB PACS*, Linköping, Schweden) ausgewertet. Bei den Patienten, die eine Lysetherapie erhalten haben, wurden die Verlaufs-cMRT-Bilder betrachtet. Die Ausprägung der Leukoaraiose wurde nach modifiziertem FAZEKAS-Score (19) anhand der vorliegenden cMRT-Bilder in der FLAIR-Sequenz beurteilt. Das Vorhandensein der Microbleeds (vorhanden/nicht vorhanden) wurde radiologisch in der MRT-Bildgebung in der T2*-Sequenz diagnostiziert.

4.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte über die Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 29* (SPSS®, Version 29, IBM®, Armonk, NY, USA) im Rahmen der Campuslizenz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ergebnisse mit $p < 0.05$ wurden als signifikant erachtet.

Die statistische Analyse erfolgte in zwei Etappen. In der ersten Etappe wurden die statistischen Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Faktoren in Bezug auf den Behandlungsstatus (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe), das Auftreten einer sekundären hämorrhagischen Transformation (HT vs. No-HT) sowie das Auftreten einer parenchymatösen Blutung (PH vs. No-PH) geprüft. Die Unterschiede hinsichtlich der klinischen Faktoren wurden mittels des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests geprüft. Eine Normalverteilung der parametrischen Variablen wurde zunächst mittels des Shapiro-Wilk-Tests

für jeden Faktor überprüft. Die weitere Untersuchung der Daten erfolgte dann unter Annahme des Ergebnisses dieser Rechnung. Aufgrund der nicht normalen Verteilung der Daten wurde zur Analyse der Mann-Whitney U – Test verwendet (siehe Tabellen 20 und 21 im Anhang).

In der zweiten Etappe wurde der Zusammenhang (positiver und negativer Einfluss) zwischen den Faktoren und dem Auftreten einer HT sowie zwischen den Faktoren und dem Auftreten einer PH untersucht. Die Analyse erfolgte mithilfe der multiplen Regressionsanalyse. Das Risiko des Auftretens einer HT und des Auftretens einer PH wurde dann anhand des in der multiplen Regressionsanalyse bestimmten Exp(B)-Wertes geschätzt. Anschließend wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) der Daten zum Gruppenvergleich durchgeführt.

Für alle metrischen Parameter wurden der Mittelwert (M) $\pm$ Standardabweichung (SD) sowie aufgrund der nicht Normalverteilung der Variablen der Median (Mdn) und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Für die kategorialen Parameter galt jeweils die absolute Zahl (n) und der Anteil an der Gesamtkohorte in Prozent (%).

4.7 Ethische Aspekte

Diese retrospektive Studie beruhte ausschließlich auf den im Klinikinformationssystem (KIS) dokumentierten Daten von im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2021 konsekutiv behandelten Patienten. Für die Durchführung der Studie im Rahmen des Dissertationsvorhabens wurde von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein positives Ethikvotum erteilt (Studien-Nr.: 2022-2164).

5. ERGEBNISSE

5.1. Demographische Charakteristik und Inzidenz der hämorrhagischen Transformation

In die Studie wurden 909 Patienten mit diagnostiziertem ischämischen Hirninfarkt eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2021 in der Abteilung für Neurologie des LVR-Klinikums Düsseldorf aufgenommen und dort konsekutiv behandelt wurden.

5.1.1. Patienten mit spontanem Verlauf (No-rt-PA Gruppe)

Bei 748 (82,3%) von den eingeschlossenen Patienten (n=909) wurde ein Spontanverlauf (ohne eine akute Schlaganfallbehandlung im Sinne von Thrombolyse oder Thrombektomie) beobachtet (Gruppe No-rt-PA). Diese Gruppe bestand aus 348 Frauen (46,5%) und 400 Männer (53,5%). Der Altersmedian betrug 76 Jahre. Eine sekundäre HT in den Infarktbereich wurde in dieser Gruppe bei insgesamt 72 Patienten (9,6% der Gesamtkohorte, n=748) diagnostiziert. Eine parenchymatöse

Blutung (PH-1 und PH-2) wurde in dieser Gruppe bei 37 Patienten (4,9% der Gesamtkohorte, n=748) festgestellt, davon 19 Patienten mit PH-1 Einblutung (26,4% der Patienten mit HT, n=72) und 18 Patienten mit PH-2 Einblutung (25% der Patienten mit HT, n=72). Die Einblutung vom HI-1 und HI-2 Grad wurde in dieser Gruppe bei 35 (4,7% der Gesamtkohorte, n=748 und 75,5% der Patienten mit HT, n=72) Patienten festgestellt (Abb. 6). Da die Einblutungen vom HI-Typ nicht klinisch relevant waren, wurden diese in der Auswertung zusammen betrachtet. Die Übersicht über die Häufigkeiten der einzelnen Einblutungstypen bietet die Tabelle 6.

In dieser Gruppe wurde darüber hinaus bei 5 Patienten eine sekundäre Blutung außerhalb des Infarktgebietes diagnostiziert. Darunter erlitten 2 Patienten eine sekundäre subarachnoidale Blutung und 3 Patienten eine subdurale Blutung. Das Intervall zwischen dem Symptombeginn und der Aufnahme in der Klinik betrug maximal 72 Stunden. Bei 251 von den No-rt-PA-Patienten war das Intervall zwischen dem Symptombeginn und der Aufnahme in der Klinik kürzer als 6 h. Unter diesen Patienten wurde eine sekundäre Einblutung in 23 Fällen diagnostiziert (9,2 %).

Tabelle 6: Sekundäre hämorrhagische Transformationen bei spontanem Verlauf (No-rt-PA-Gruppe).

	HI-Typ 1	HI-Typ 2	PH-Typ 1	PH-Typ 2
Symptombeginn <72 h n=72	11 (15,3%)	24 (33,3%)	19 (26,4%)	18 (25%)
	35 (48,6%)		37 (51,4%)	
Symptombeginn <6 h n=23	4 (17,4%)	7 (30,4%)	5 (21,7%)	7 (30,4%)
	11 (47,8%)		12 (52,2%)	
Symptombeginn >6 h n=49	7 (14,3%)	17 (34,7%)	14 (28,6%)	11 (22,4%)
	24 (49%)		25 (51%)	

Dargestellt sind die Häufigkeiten des Auftretens von hämorrhagischen Transformationen bei Patienten mit spontanem Verlauf (No-rt-PA-Gruppe) mit Unterteilung in die Subgruppen nach Zeitpunkt der Bildgebung seit Symptombeginn. Klassifikation der Einblutungstypen nach ECASS-Studien (43, 55). n = Patientenanzahl, h = Stunden, HI = Hämorrhagischer Infarkt, PH = Parenchymatöse Blutung.

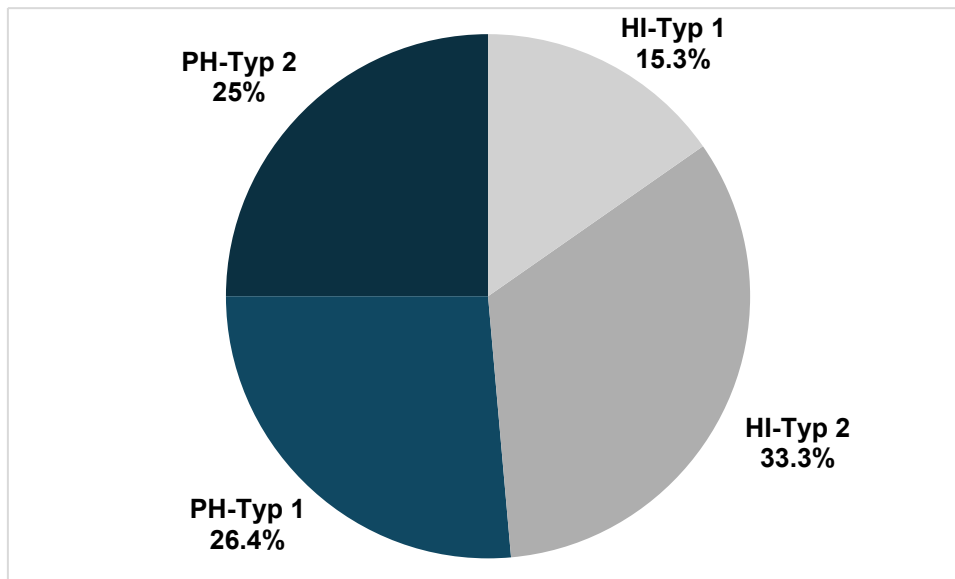


Abb. 6: Prozentuelle Aufteilung von Einblutungsgraden nach ECASS-Studien in der No-rt-PA-Gruppe.

Abgebildet ist die prozentuelle Aufteilung von den diagnostizierten hämorrhagischen Transformationen nach Einblutungsgraden nach ECASS-Studien (43,55) bei Patienten mit spontanem Verlauf ohne Thrombolyse-Behandlung (No-rt-PA-Gruppe). HI = Hämorrhagischer Infarkt, PH = Parenchymatöse Blutung, (n=72).

5.1.2 Patienten mit durchgeführter gewichtsadaptierter Thrombolysetherapie (rt-PA-Gruppe)

161 Patienten (17,7%) von den eingeschlossenen Patienten (n=909) wurden mit gewichtsadaptierter rt-PA Alteplase behandelt. Die Gruppe bestand aus 84 Frauen (52,2%) und 77 Männer (47,8%). Der Altersmedian betrug 77. Eine sekundäre HT in den Infarktbereich wurde in dieser Gruppe bei insgesamt 28 Patienten (17,4% der Gesamtkohorte, n=161) diagnostiziert.

Eine parenchymatöse Blutung (PH-1 und PH-2) wurde in dieser Gruppe bei 17 Patienten (10,6% der Gesamtkohorte, n=161 und 60,7% von Patienten mit einer diagnostizierten HT, n=28) festgestellt, davon 8 Patienten mit PH-1 Einblutung (28,6% der Patienten mit HT, n=28) und 9 Patienten mit PH-2 Einblutung (32% der Patienten mit HT, n=28). Die Einblutung vom HI-1 und HI-2 Grad wurde bei 11 (6,8% der Gesamtkohorte, n=161 und 39% der Patienten mit HT, n=28) Patienten festgestellt (Abb. 7). Da die Einblutungen vom HI-Typ nicht klinisch relevant waren, wurden diese in der Auswertung zusammen betrachtet. Die Übersicht über die Häufigkeiten der einzelnen Einblutungstypen bietet die Tabelle 7.

In dieser Gruppe wurde darüber hinaus bei 10 Patienten eine sekundäre Blutung außerhalb des Infarktgebietes diagnostiziert. Darunter erlitten 9 Patienten eine sekundäre subarachnoidale Blutung und 1 Patient eine Hirnparenchymblutung. Das Intervall zwischen dem Symptombeginn und der Aufnahme in der Klinik betrug maximal 6 Stunden.

Tabelle 7: Sekundäre hämorrhagische Transformationen nach Thrombolyse (rt-PA-Gruppe).

	HI-Typ 1	HI-Typ 2	PH-Typ 1	PH-Typ 2
Symptombeginn <6 h (n=28)	4 (14,3%)	7 (25%)	8 (28,6%)	9 (32,1%)
	11 (39,3%)		17 (60,7%)	

Dargestellt sind die Häufigkeiten des Auftretens von hämorrhagischen Transformationen bei Patienten nach thrombolytischer Behandlung mit Alteplase (rt-PA-Gruppe). Klassifikation der Einblutungstypen nach ECASS-Studien (43, 55). n = Patientenzahl, h = Stunden, HI = Hämorrhagischer Infarkt, PH = Parenchymatöse Blutung.

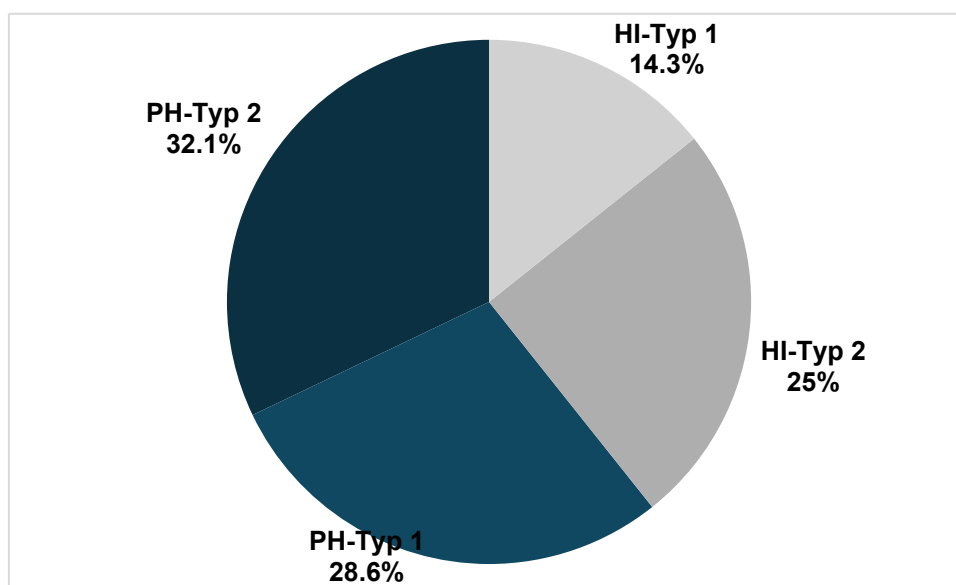


Abb. 7: Prozentuelle Aufteilung von Einblutungsgraden nach ECASS-Studien in der rt-PA-Gruppe.

Abgebildet ist die prozentuelle Aufteilung von den diagnostizierten hämorrhagischen Transformationen nach Einblutungsgraden nach ECASS-Studien (43,55) bei Patienten mit Thrombolyse-Behandlung (rt-PA-Gruppe). HI = Hämorrhagischer Infarkt, PH = Parenchymatöse Blutung, (n=28).

5.2 Klinische Charakteristik – Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe)

Hämorrhagische Transformationen ließen sich fast doppelt so häufig unter der Behandlung mit rt-PA im Vergleich zu spontanem Verlauf feststellen (17,4% vs. 9,6%; $p=0,004$) (Abb. 8). Die Verteilung der Schweregrade der hämorrhagischen Transformationen zeigte in den Subgruppen das häufigere Auftreten sowohl von HI als auch von PH in der rt-PA-Gruppe als in Gruppe mit spontanem Verlauf (HI: 6,8% vs. 4,7%, $p=0,052$; PH: 10,6% vs. 4,9%; $p=0,006$) (Abb. 9).

Die Schwere der klinischen Ausprägung (nach NIHSS) in der rt-PA-Gruppe war im Durchschnitt um 2 Punkten höher als bei den No-rt-PA Patienten (6,3 Pkt. vs. 4,3 Pkt.; $p<0,001$). Das Auftreten einer HT wirkte sich aber kaum auf den klinischen Zustand bei den Patienten mit HT und ohne HT aus, womöglich der Unterschied statistisch signifikant war (5,0 Pkt. vs. 4,0 Pkt.; $p<0,001$) (Tabelle 11).

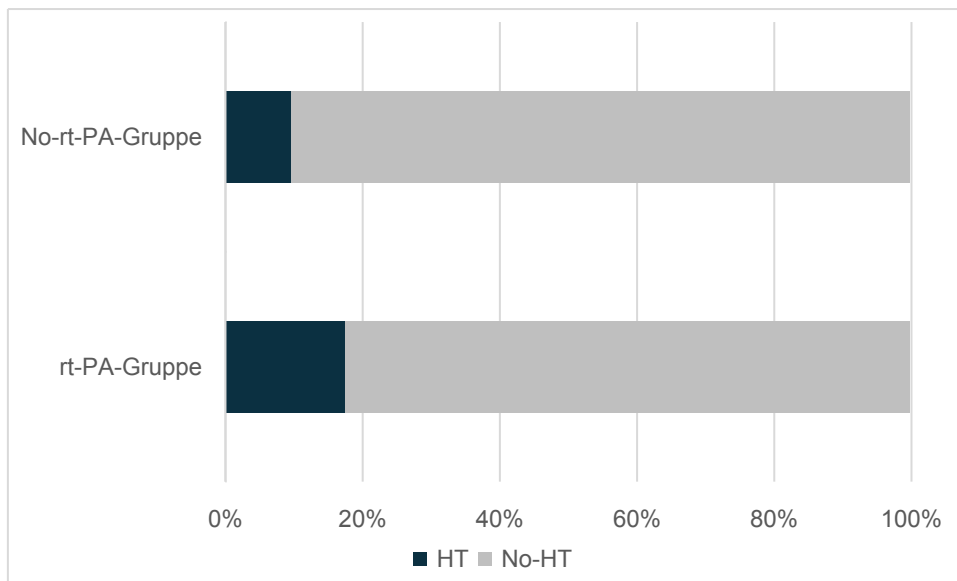


Abb. 8: Auftreten von sekundären hämorrhagischen Transformationen mit Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe).

No-rt-PA-Gruppe = Patienten mit spontanem Verlauf, rt-PA-Gruppe = Patienten mit Thrombolysetherapie, HT = hämorrhagische Transformation, No-HT = keine hämorrhagische Transformation.

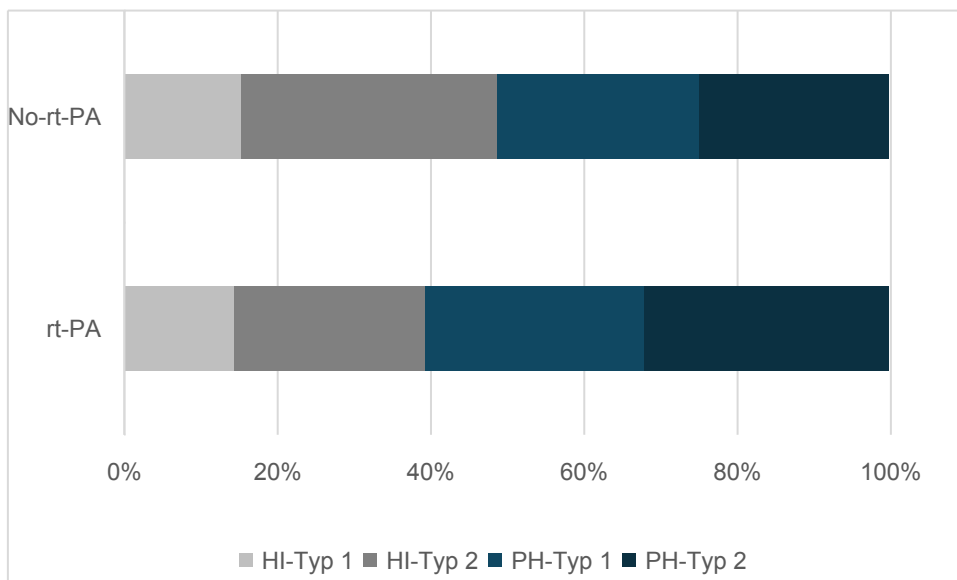


Abb. 9: Häufigkeiten der Einblutungstypen nach ECASS-Studien (43, 55) im Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe).

No-rt-PA-Gruppe = Patienten mit spontanem Verlauf, rt-PA-Gruppe = Patienten mit Thrombolysetherapie, HI = Hämorrhagischer Infarkt, PH = Parenchymatöse Blutung.

Zur Untersuchung der Unterschiede hinsichtlich der erhobenen klinischen Faktoren und Parameter in Bezug auf den Behandlungsstatus (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA) erfolgte die Auswertung mittels Chi-

Quadrat-Test und Mann-Whitney U-Test. Die Tabellen 8 und Tabelle 9 zeigen die Ergebnisse der Analyse.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Nikotinabusus, der in der No-rt-PA-Gruppe deutlich häufiger dokumentiert wurde (63,9% vs. 35,7%; $p < 0,001$). Ebenfalls wurden Microbleeds häufiger bei den nicht behandelten Patienten (No-rt-PA) festgestellt (15% vs. 5,6%; $p = 0,001$). Erwartungsgemäß war die Quote der Patienten mit der OAK- und Marcumarmedikation signifikant höher in der Gruppe mit spontanem Verlauf als bei den behandelten Patienten: OAK 10% vs. 2,5% ($p = 0,002$); Marcumar 4,9% vs. 0,6% ($p = 0,013$).

Hinsichtlich der Parameter zeigten sich die LDL-Werte (mg/dl) höher in der Gruppe mit spontanem Verlauf (No-rt-PA) ($124,9 \pm 44,2$ vs. $116,4 \pm 39,1$; $p = 0,034$). Die radiologisch fassbare Infarktgröße (ml) sowie die klinische Ausprägung bei Aufnahme nach NIHSS waren signifikant höher in der rt-PA-Gruppe (Infarktgröße: $25,6 \pm 21,2$ vs. $20,8 \pm 22,0$; $p < 0,001$ und NIHSS: $6,3 \pm 3,9$ vs. $4,3 \pm 4,0$; $p < 0,001$).

Alle die genannten Unterschiede erwiesen nur einen schwachen bis leicht moderaten Effekt ($\phi/V < 0,30$; $\eta^2 \leq 0,06$).

Tabelle 8: Statistische Analyse der Unterschiede zwischen rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe hinsichtlich der klinisch erfassten Faktoren.

Faktor		No-rt-PA		rt-PA		χ^2	df	p	ϕ/V
		N	%	N	%				
HT	nein	676	90,4%	133	82,6%	8,16	1	0,004*	0,09
	ja	72	9,6%	28	17,4%				
HI	nein	713	95,3%	150	93,2%	9,38	4	0,052*	0,09
	ja	35	4,7%	11	6,8%				
PH	nein	711	95,1%	144	89,4%	7,47	1	0,006*	0,09
	ja	37	4,9%	17	10,6%				
Geschlecht	F	348	46,5%	84	52,2%	1,70	1	0,193	0,04
	M	400	53,5%	77	47,8%				
Art. Hypertonie	nein	78	10,4%	13	8,1%	0,81	1	0,367	0,03
	ja	670	89,6%	148	91,9%				
Diabetes mellitus	nein	537	71,8%	127	78,9%	3,38	1	0,066	0,06
	ja	211	28,2%	34	21,1%				
Vorhofflimmern	nein	559	74,7%	120	74,5%	0,00	1	0,958	0,00
	ja	189	25,3%	41	25,5%				
Ischämischer Infarkt	nein	583	77,9%	123	76,4%	0,18	1	0,670	0,01
	ja	165	22,1%	38	23,6%				
Hämorrhagischer Infarkt	nein	718	96,0%	159	98,8%	2,99	1	0,084	0,06
	ja	30	4,0%	2	1,2%				
Lateralisation des Infarktes	links	390	52,2%	82	51,3%	0,05	1	0,826	0,01
	rechts	357	47,8%	78	48,8%				
Nikotinabusus	nein	139	36,1%	54	64,3%	22,61	1	<0,001*	0,22
	ja	246	63,9%	30	35,7%				
OAK	nein	673	90,0%	157	97,5%	9,50	1	0,002*	0,10
	ja	75	10,0%	4	2,5%				
Marcumar	nein	711	95,1%	160	99,4%	6,19	1	0,013*	0,08
	ja	37	4,9%	1	0,6%				
Microbleeds	nein	636	85,0%	152	94,4%	10,11	1	0,001*	0,11
	ja	112	15,0%	9	5,6%				
KHK	nein	635	84,9%	133	82,6%	0,53	1	0,468	0,02
	ja	113	15,1%	28	17,4%				
Intrakranielle Stenose	nein	717	95,9%	157	97,5%	0,99	1	0,321	0,03
	ja	31	4,1%	4	2,5%				
Extrakranielle Stenose	nein	684	91,4%	150	93,2%	0,52	1	0,471	0,02
	ja	64	8,6%	11	6,8%				
TAH	nein	503	67,2%	103	64,0%	4,05	2	0,132	0,07
	TAH	232	31,0%	58	36,0%				
	dTAH	13	1,7%	0	0,0%				

Dargestellt sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe) hinsichtlich der klinisch erfassten Faktoren. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. No-rt-PA-Gruppe = Patienten mit spontanem Verlauf, rt-PA-Gruppe = Patienten mit Thrombolysetherapie, N = Anzahl der Beobachtungen, χ^2 = Chi-quadrat-Wert, df = Freiheitsgrade, p = statistische Signifikanz, ϕ = Phi-Koeffizient, V = Cramér's V nach Cohen, HT = hämorrhagische Transformation, HI = hämorrhagischer Infarkt, PH = parenchymatöse Blutung, F = weiblich, M = männlich, Art. = arteriell, OAK = orale Antikoagulation, KHK = koronare Herzkrankheit, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, dTAH = doppelte Thrombozytenaggregationshemmer. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

Tabelle 9: Statistische Analyse der Unterschiede zwischen rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe hinsichtlich der untersuchten Parameter.

Variable	<i>No-rt-PA</i>			<i>rt-PA</i>			Z	p	η^2
	M ($\pm$ SD)	Mdn	IQR	M ($\pm$ SD)	Mdn	IQR			
Alter (Jahr)	73,6 (12,9)	76,0	18,0	74,9 (13,8)	77,0	17,5	-1,36	0,175	<0,01
MAP (mmHg)	124,7 (17,3)	122,0	22,3	125,1 (17,7)	124,0	23,0	-0,30	0,762	<0,01
SBP (mmHg)	187,6 (23,5)	187,0	35,5	187,0 (22,9)	187,0	34,5	-0,21	0,835	<0,01
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9 (0,9)	2,0	2,0	1,8 (0,9)	2,0	2,0	-2,49	0,013*	<0,01
Infarktgröße (ml)	20,8 (22,0)	12,2	18,1	25,6 (21,2)	17,5	21,5	-4,76	<0,001*	0,03
NIHSS (Pkt.)	4,3 (4,0)	3,0	4,0	6,3 (3,9)	5,0	4,0	-7,31	<0,001*	0,06
LDL (mg/dl)	124,9 (44,2)	121,0	56,0	116,4 (39,1)	114,0	47,0	-2,12	0,034*	<0,01
HbA1c (%)	6,1 (1,3)	5,6	1,0	5,9 (1,2)	5,5	0,7	-1,70	0,089	<0,01
GGT (U/l)	39,2 (44,2)	26,0	23,0	36,6 (40,1)	23,0	21,5	-1,39	0,165	<0,01
GFR (ml/min)	71,6 (27,6)	69,0	34,0	68,4 (24,8)	63,0	37,5	-1,35	0,176	<0,01

Dargestellt sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe) hinsichtlich der genannten Parameter. Die Analyse wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. No-rt-PA-Gruppe = Patienten mit spontanem Verlauf, rt-PA-Gruppe = Patienten mit Thrombolysetherapie, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, IQR = Interquartilsabstand, Z = Z-Wert des Tests, p = statistische Signifikanz, η^2 = Effektstärke, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl, LDL = *low density lipoprotein*, mg/dl = Milligramm/Dezilitel, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, U/l = Unit/Liter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml/min = Milliliter/Minute. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

5.3 Risikofaktoren des Auftretens einer hämorrhagischen Transformation (HT)

Zum Detektieren von Faktoren, die eine sekundäre hämorrhagische Transformation (HT) begünstigen beziehungsweise vor so einer schützen können, wurde die Analyse in zwei Etappen durchgeführt. In der ersten Etappe wurden mittels Chi-Quadrat-Test/Mann-Whitney U-Test die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne HT (HT vs. No-HT) hinsichtlich der erhobenen klinischen Faktoren und Parameter verglichen. In der zweiten Etappe wurden für die in der Etappe 1. signifikanten Faktoren mittels multipler Regressionsanalyse weiter untersucht. Es wurde durch den Exp(B)-Wert ermittelte odds ratio erfasst, um das Risiko des Auftretens einer HT zu schätzen.

Es ließen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer HT in Bezug auf Vorhofflimmern, HbA1c-Wert bei Aufnahme, NIHSS bei Aufnahme und Infarktgröße feststellen. Unter den Patienten mit einer HT wurde das Vorhofflimmern häufiger diagnostiziert als bei den

Patienten ohne HT (41% vs. 23,4%; $p<0,001$). Der Effekt konnte als schwach gewertet werden ($\phi<0,30$) (Tabelle 10). Der HbA1c-Wert bei Aufnahme, NIHSS-Wert bei Aufnahme und die Infarktgröße waren jeweils bei den Patienten mit einer HT höher als bei den Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf, ohne HT (Tabelle 11).

In der multivariablen Regressionsanalyse konnten Vorhofflimmern, HbA1c bei der Aufnahme, Infarktgröße (ml) als Risikofaktoren einer HT bei Exp(B) von $>1,0$ detektiert werden. Angesichts der Infarktgröße (ml) war das Risiko einer HT jeweils um 3% erhöht bei Zunahme der Infarktgröße um 1 ml ($p<0,001$). Patienten mit Vorhofflimmern hatten um 91% höheres Risiko eine hämorrhagische Transformation zu erleiden ($p=0,007$). Das Risiko einer HT bei Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 Prozentpunkt jeweils um 17% erhöht ($p=0,033$).

Es ließ sich kein signifikanter Einfluss der klinischen Ausprägung (NIHSS-Wert) auf das Auftreten einer HT im Zusammenhang mit den anderen Faktoren nachweisen ($p=0,551$).

In der Tabelle 12 finden sich die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse.

Tabelle 10: Analyse der klinischen Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation (univariate Analyse).

Variable		No-HT		HT		χ^2	df	p	ϕ/V
		N	%	N	%				
Geschlecht	F	381	47,1%	51	51,0%	0,54	1	0,461	0,02
	M	428	52,9%	49	49,0%				
Art. Hypertonie	nein	82	10,1%	9	9,0%	0,13	1	0,721	0,01
	ja	727	89,9%	91	91,0%				
Diabetes mellitus	nein	595	73,5%	69	69,0%	0,94	1	0,334	0,03
	ja	214	26,5%	31	31,0%				
Vorhofflimmern	nein	620	76,6%	59	59,0%	14,7	1	< 0,001*	0,13
	ja	189	23,4%	41	41,0%				
Ischämischer Infarkt	nein	631	78,0%	75	75,0%	0,46	1	0,497	0,02
	ja	178	22,0%	25	25,0%				
Hämorrhagischer Infarkt	nein	781	96,5%	96	96,0%	0,08	1	0,783	0,01
	ja	28	3,5%	4	4,0%				
Lateralisation des Infarktes	links	424	52,5%	48	48,5%	0,56	1	0,453	0,02
	rechts	384	47,5%	51	51,5%				
Nikotinabusus	nein	171	40,0%	22	53,7%	2,90	1	0,088	0,08
	ja	257	60,0%	19	46,3%				
OAK	nein	741	91,6%	89	89,0%	0,76	1	0,385	0,03
	ja	68	8,4%	11	11,0%				
Marcumar	nein	777	96,0%	94	94,0%	0,93	1	0,335	0,03
	ja	32	4,0%	6	6,0%				
Microbleeds	nein	697	86,2%	91	91,0%	1,81	1	0,179	0,04
	ja	112	13,8%	9	9,0%				
KHK	nein	685	84,7%	83	83,0%	0,19	1	0,663	0,01
	ja	124	15,3%	17	17,0%				
Intrakranielle Stenose	nein	778	96,2%	96	96,0%	0,01	1	0,934	0,00
	ja	31	3,8%	4	4,0%				
Extrakranielle Stenose	nein	741	91,6%	93	93,0%	0,23	1	0,630	0,02
	ja	68	8,4%	7	7,0%				
TAH	nein	543	67,1%	63	63,0%	0,96	2	0,618	0,03
	TAH	254	31,4%	36	36,0%				
	dTAH	12	1,5%	1	1,0%				

Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Untersucht wurde der Einfluss der genannten klinischen Faktoren auf das Auftreten einer HT. No-HT = keine hämorrhagische Transformation, HT = hämorrhagische Transformation, N = Anzahl der Beobachtungen, χ^2 = Chi-quadrat-Wert, df = Freiheitsgrade, p = statistische Signifikanz, ϕ = Phi-Koeffizient, V = Cramér's V nach Cohen, F = weiblich, M = männlich, Art. = arteriell, OAK = orale Antikoagulation, KHK = koronare Herzkrankheit, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, dTAH = doppelte Thrombozytenaggregationshemmer. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

Tabelle 11: Analyse der untersuchten Parameter und deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation (univariate Analyse).

	<i>No-HT</i>			<i>HT</i>			<i>Z</i>	<i>p</i>	η^2
	<i>M</i> ($\pm$ <i>SD</i>)	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>	<i>M</i> ($\pm$ <i>SD</i>)	<i>Mdn</i>	<i>IQR</i>			
Alter (Jahr)	73,6 (13,2)	76,0	18,0	75,2 (12,2)	78,0	14,8	-1,13	0,258	<0,01
MAP (mmHg)	123,9 (16,4)	123,0	22,0	131,3 (22,9)	129,0	35,5	-1,93	0,053	<0,01
SBP (mmHg)	186,5 (22,7)	186,5	33,0	193,4 (26,2)	196,0	31,0	-1,83	0,068	<0,01
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9 (0,9)	2,0	2,0	1,9 (0,9)	2,0	2,0	-1,28	0,199	<0,01
Infarktgröße (ml)	19,4 (19,9)	12,2	15,4	39,2 (28,9)	32,5	34,4	-8,23	<0,001*	0,08
NIHSS (Pkt.)	4,5 (3,9)	4,0	4,0	6,2 (5,1)	5,0	5,0	-3,43	<0,001*	0,01
LDL (mg/dl)	124,0 (43,6)	118,0	54,0	119,1 (41,9)	118,0	61,5	-0,79	0,432	<0,01
GGT (U/l)	38,1 (41,2)	25,0	22,0	43,6 (58,2)	26,5	33,0	-0,99	0,322	<0,01
GFR (ml/min)	71,3 (27,6)	68,5	36,0	68,9 (22,5)	66,5	31,0	-0,47	0,641	<0,01
HbA1c (%)	6,0 (1,3)	5,6	0,8	6,3 (1,5)	5,8	1,3	-2,16	0,031*	<0,01

Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Untersucht wurde der Einfluss der genannten Parameter auf das Auftreten einer HT. No-HT = keine hämorrhagische Transformation, HT = hämorrhagische Transformation, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, IQR = Interquartilsabstand, Z = Z-Wert des Tests, p = statistische Signifikanz, η^2 = Effektstärke, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl, LDL = *low density lipoprotein*, mg/dl = Milligramm/Deziliter, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, U/l = Unit/Liter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml/min = Milliliter/Minute. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

Tabelle 12: Multivariable Analyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation.

Variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i> [95% <i>CI</i>]
Vorhofflimmern	0,65	0,24	0,007*	1,91 [1,20;3,04]
HbA1c (%)	0,16	0,07	0,033*	1,17 [1,01;1,36]
Infarktgröße (ml)	0,03	0,00	<0,001*	1,03 [1,02;1,04]
NIHSS (Pkt.)	0,02	0,03	0,551	1,02 [0,96;1,07]
Regressionskonstante	-4,09	0,52	<0,001	—

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse. Untersucht wurde der Einfluss der genannten Faktoren auf das Auftreten einer HT. In die multivariable Analyse wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren eingeschlossen. B = Regressionskoeffizient, SE = Standardfehler, p = statistische Signifikanz, Exp(B) = Odds-Ratio, 95%CI = 95% Konfidenzintervall, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

5.4 Risikofaktoren des Auftretens einer parenchymatösen Blutung (PH)

Vergleichbar zu der Analyse im Kapitel 5.3 wurde der Einfluss der untersuchten klinischen Faktoren und Parameter auf das Risiko des Auftretens einer parenchymatösen Blutung (PH) analysiert.

In der univariaten Analyse erwies sich der Einfluss der zum Zeitpunkt der Aufnahme bekannten arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus, vom Vorhofflimmern/Vorhofflattern und von Microbleeds als signifikant (Tabelle 13). Unter Parametern, die einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer PH hatten, waren der maximale MAP-Wert (mmHg) in den ersten 48 h der Hospitalisierung, der maximale SBP-Wert (mmHg) in den ersten 48 h der Hospitalisierung, der HbA1c-Wert bei der Aufnahme, die radiologisch fassbare Infarktgröße (ml) sowie die klinische Ausprägung nach NIHSS-Score (Tabelle 14). Bei den Patienten, bei denen eine PH nachgewiesen wurde, bestand ein arterieller Hypertonus in 98,1% der Fälle ($p=0,039$), der Diabetes mellitus war bei 44,4% der Fälle bekannt ($p=0,003$), das Vorhofflimmern war bei 44,4 % der Fälle diagnostiziert ($p=0,001$). Diese Diagnosen waren jeweils häufiger unter den Patienten mit einer PH als ohne PH. Die Microbleeds waren bei 3,7% Patienten mit einer PH nachweisbar im Vergleich zu den Patienten ohne PH bei denen Microbleeds in 13,9% Fälle nachweisbar waren ($p=0,032$) (Tabelle 13). Unter den Parametern waren der maximale MAP in den ersten 48h der Hospitalisierung ($p=0,008$), der maximale SBP in den ersten 48 h der Hospitalisierung ($p=0,049$), der HbA1c-Wert bei Aufnahme ($p<0,001$), die Infarktgröße ($p<0,001$) sowie die initiale NIHSS-Punktzahl ($p<0,001$) jeweils höher bei den Patienten, die eine PH erlitten als bei den Patienten ohne relevante Einblutung (No-PH) (Tabelle 14). Diese Faktoren wurden in die multivariable Regressionsanalyse eingeschlossen.

In der multivariablen Regressionsanalyse (Tabelle 15) erwiesen sich der Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und die Infarktgröße (ml) als Risikofaktoren einer PH, da jeweils die odds ratio (Exp (B)-Wert) $> 1,0$ waren. Der Diabetes mellitus war mit einem 2,5-fachen Risiko einer PH verbunden ($p=0,025$), das Vorhofflimmern erhöhte das Risiko 1,5-fach ($p=0,037$). Die Infarktgröße zeigte einen positiven Einfluss auf das Auftreten einer PH, da das Risiko um 2% pro Zunahme des Volumens um 1 ml erhöht war.

Die weiteren analysierten Faktoren zeigten keinen signifikanten Einfluss (bekannte arterielle Hypertonie, Microbleeds, der maximale MAP in der ersten 48 h der Hospitalisierung, der maximale SBP in der ersten 48 h der Hospitalisierung, HbA1c-Werte bei Aufnahme, der NIHSS-Wert bei Aufnahme) auf das Auftreten einer PH ($p>0,05$).

Tabelle 13: Analyse der klinischen Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung (univariate Analyse).

Variable		No-PH		PH		χ^2	df	p	ϕ/V
		N	%	N	%				
Geschlecht	F	404	47,3%	28	51,9%	0,43	1	0,511	0,02
	M	451	52,7%	26	48,1%				
Art. Hypertonie	nein	90	10,5%	1	1,9%	4,24	1	0,039*	0,07
	ja	765	89,5%	53	98,1%				
Diabetes mellitus	nein	634	74,2%	30	55,6%	8,92	1	0,003*	0,10
	ja	221	25,8%	24	44,4%				
Vorhofflimmern	nein	649	75,9%	30	55,6%	11,13	1	0,001*	0,11
	ja	206	24,1%	24	44,4%				
Ischämischer Infarkt	nein	666	77,9%	40	74,1%	0,43	1	0,513	0,02
	ja	189	22,1%	14	25,9%				
Hämorrhagischer Infarkt	nein	824	96,4%	53	98,1%	0,47	1	0,493	0,02
	ja	31	3,6%	1	1,9%				
Lateralisation des Infarktes	links	449	52,6%	23	43,4%	1,69	1	0,194	0,04
	rechts	405	47,4%	30	56,6%				
Nikotinabusus	nein	183	40,8%	10	50,0%	0,68	1	0,411	0,04
	ja	266	59,2%	10	50,0%				
OAK	nein	783	91,6%	47	87,0%	1,32	1	0,251	0,04
	ja	72	8,4%	7	13,0%				
Marcumar	nein	821	96,0%	50	92,6%	1,49	1	0,222	0,04
	ja	34	4,0%	4	7,4%				
Microbleeds	nein	736	86,1%	52	96,3%	4,59	1	0,032*	0,07
	ja	119	13,9%	2	3,7%				
KHK	nein	722	84,4%	46	85,2%	0,02	1	0,884	0,00
	ja	133	15,6%	8	14,8%				
Intrakranielle Stenose	nein	824	96,4%	50	92,6%	1,96	1	0,161	0,05
	ja	31	3,6%	4	7,4%				
Extrakranielle Stenose	nein	785	91,8%	49	90,7%	0,08	1	0,781	0,01
	ja	70	8,2%	5	9,3%				
TAH	nein	567	66,3%	39	72,2%	0,98	2	0,613	0,03
	TAH	276	32,3%	14	25,9%				
	dTAH	12	1,4%	1	1,9%				

Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Untersucht wurde der Einfluss der genannten klinischen Faktoren auf das Auftreten einer PH. No-PH = keine parenchymatöse Blutung, PH = parenchymatöse Blutung, N = Anzahl der Beobachtungen, χ^2 = Chi-quadrat-Wert, df = Freiheitsgrade, p = statistische Signifikanz, ϕ = Phi-Koeffizient, V = Cramér's V nach Cohen, F = weiblich, M = männlich, Art. = arteriell, OAK = orale Antikoagulation, KHK = koronare Herzkrankheit, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, dTAH = doppelte Thrombozytenaggregationshemmer. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

Tabelle 14: Analyse der untersuchten Parameter und deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung (univariate Analyse).

	<i>No-PH</i>			<i>PH</i>					
	M ($\pm$ SD)	Mdn	IQR	M ($\pm$ SD)	Mdn	IQR	Z	p	η^2
Alter (Jahr)	73,7 (13,2)	77,0	18,0	75,0 (11,5)	77,0	12,0	-0,61	0,539	<0,01
MAP (mmHg)	124,0 (16,7)	123,0	22,3	135,9 (22,6)	135,0	39,0	-2,65	0,008*	0,02
SBP (mmHg)	186,7 (23,2)	187,0	33,8	196,0 (23,2)	198,0	26,5	-1,97	0,049*	<0,01
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9 (0,9)	2,0	2,0	1,7 (0,9)	2,0	1,0	-1,81	0,070	<0,01
Infarktgröße (ml)	20,1 (20,6)	12,6	16,3	44,9 (28,8)	37,1	40,1	-7,51	<0,001*	0,06
NIHSS (Pkt.)	4,5 (3,9)	4,0	4,0	6,6 (4,8)	5,0	4,3	-3,56	<0,001*	0,01
LDL (mg/dl)	124,1 (43,5)	118,0	54,0	113,1 (40,7)	111,5	61,3	-1,41	0,160	<0,01
GGT (U/l)	38,4 (41,5)	25,0	22,3	42,9 (67,8)	23,0	31,0	-0,08	0,938	<0,01
GFR (ml/min)	71,3 (27,3)	68,5	35,3	67,2 (23,4)	66,0	28,3	-0,86	0,390	<0,01
HbA1c (%)	5,9 (1,2)	5,6	0,8	6,8 (1,9)	6,1	1,8	-3,92	<0,001*	0,02

Ergebnisse der univariaten Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Untersucht wurde der Einfluss der genannten Parameter auf das Auftreten einer PH. No-PH = keine parenchymatöse Blutung, PH = parenchymatöse Blutung, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, IQR = Interquartilsabstand, Z = Z-Wert des Tests, p = statistische Signifikanz, η^2 = Effektstärke, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl, LDL = *low density lipoprotein*, mg/dl = Milligramm/Deziliter, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, U/l = Unit/Liter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml/min = Milliliter/Minute. Statistische Signifikanz: * p<0,05.

Tabelle 15: Multivariable Analyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung.

Variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B) [95%CI]</i>
Art. Hypertonie	0,30	1,11	0,789	1,35 [0,15;11,94]
Diabetes mellitus	1,27	0,57	0,025*	3,57 [1,17;10,89]
Vorhofflimmern	0,93	0,45	0,037*	2,53 [1,06;6,09]
Microbleeds	-18,33	5341,97	0,997	—
MAP (mmHg)	0,03	0,02	0,061	1,03 [1,00;1,07]
SBP (mmHg)	-0,01	0,01	0,574	0,99 [0,96;1,02]
HbA1c (%)	0,02	0,20	0,935	1,02 [0,69;1,50]
Infarktgröße (ml)	0,02	0,01	0,004*	1,02 [1,01;1,04]
NIHSS (Pkt.)	0,02	0,05	0,719	1,02 [0,92;1,13]
Regressionskonstante	-7,24	2,27	0,001	—

Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse. Untersucht wurde der Einfluss der genannten Faktoren auf das Auftreten einer PH. In die multivariable Analyse wurden die in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren eingeschlossen. *B* = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, *p* = statistische Signifikanz, *Exp(B)* = Odds-Ratio, 95%CI = 95% Konfidenzintervall, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$.

5.5 Varianzanalyse der Infarktgröße zwischen HT-Kategorien (ANOVA)

Zum Gruppenvergleich der volumetrischen Infarktgröße zwischen den Einblutungsgraden verteilt nach Kategorien nach ECASS-Studien wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Es ließ sich feststellen, dass die Infarktgrößen zwischen den unterschiedlichen HT-Typen und den Patienten ohne HT signifikant unterschiedlich waren ($p < 0,001$) (Tabelle 16). Die Abbildung 10 zeigt die gemessenen Infarktvolumina mit steigender Tendenz je schwerer der Einblutungsgrad. Eine eindeutige Zunahme der Infarktgröße zwischen den Einblutungen vom PH-Typ im Vergleich zu den vom HI-Typ ist erkennbar. Allerdings gab es mehrere Einzelfälle ohne hämorrhagisch transformierte Infarkte (No-HT), die überdurchschnittlich großen Volumina erreichten.

Tabelle. 16: Varianzanalyse der Infarktgröße (ml) zwischen HT-Kategorien (ANOVA).

	<i>Quadratsumme</i>	<i>df</i>	<i>Mittel der Quadrate</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Zwischen den Gruppen	39661,362	4	9915,340	22,592	<0,001*
Innerhalb der Gruppen	393688,787	897	438,895		
Gesamt	433350,148	901			

Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) der Infarktgröße zwischen den Einblutungsgraden nach ECASS-Studien (43,55). HT = hämorrhagische Transformation, ml = Milliliter, *df* = Freiheitsgrade, *F* = F-Wert, *p* = statistische Signifikanz. Statistische Signifikanz: * $p < 0,05$.

Abb. 10: Infarktgröße (ml) bezogen auf die Einblutungsgrade nach ECASS-Studien.

Dargestellt sind als einfacher Boxplot die bestimmten Infarktvolumen in Bezug auf die Einblutungsgrade nach ECASS-Studien (43,55). No-HT = keine hämorrhagische Transformation, HI-1 = hämorrhagischer Infarkt Typ-1, HI-2 = hämorrhagischer Infarkt Typ-2, PH-1 = parenchymatöse Blutung Typ-1, PH-2 = parenchymatöse Blutung Typ-2, ml = Milliliter.

5.6 Zusammenfassung

Wir konnten anhand der durchgeführten Analysen einige Faktoren detektieren, die das Auftreten einer HT sowie das Auftreten einer PH begünstigen. Von größter Bedeutung war die radiologisch fassbare Infarktgröße, die mit dem um 2-3% erhöhten Risiko einer HT und PH bei dem Volumenanstieg um 1 Milliliter verbunden war. Es zeigten sich in ANOVA signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen HT-Typen hinsichtlich des Infarktvolumens mit steigender Tendenz nach Schwere des Einblutungsgrades. Allerdings gab es mehrere Einzelfälle von überdurchschnittlichen Infarktvolumina bei Patienten ohne HI/PH. Ebenfalls waren die Komorbiditäten Vorhofflimmern/Vorhofflattern und Diabetes mellitus bei Patienten mit einer HT und PH besonders häufig. Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern hatten das erhöhte Risiko einer HT um 91% und das Risiko einer PH um ca. 150% im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern/Vorhofflatter. Diabetes mellitus in der Vorgeschichte war mit dem 2,5-fachen Risiko einer PH verbunden. Eine nicht optimale Einstellung des Diabetes mellitus spielte ebenfalls eine Rolle mit der Erhöhung des Risikos einer HT um 17% bei nicht normwertigen HbA1c-Werten. Obwohl die genannten Komorbiditäten häufiger in der No-rt-PA-Gruppe vorkamen, war die Inzidenz der HT und PH niedriger in dieser Gruppe.

6. DISKUSSION

Ischämische Hirninfarkte zählen zu den häufigsten Todesursachen in den entwickelten Ländern und führen zu körperlichen und neuropsychologischen Behinderungen und Tod. Eine sekundäre hämorrhagische Transformation des primär ischämischen Areals ist eine gravierende Komplikation. Die klinisch etablierten akuten Therapiemöglichkeiten (Thrombolyse, Thrombektomie) stellen eine große Verbesserung des Therapieerfolges dar. Sowohl die Anwendung dieser als auch der übrigen medikamentösen Akuttherapien werden allerdings durch die mögliche HT in vielen Fällen eingeschränkt. Daher ist es wichtig, die Risikopatienten früh und effektiv zu detektieren, sodass die Sicherheit der akuten Behandlung verbessert werden kann. Mehrere Autoren unternahmen den Versuch, die Risikofaktoren einer HT in ischämischen Infarkten zu detektieren. Unsere Literaturrecherche zeigte dabei sowohl einige klinische, laborchemische als auch radiologische Faktoren als postulierte Risikofaktoren bzw. protektive Faktoren. Ebenfalls wurden mehrere Skalen zur schnellen Detektion der Risikopatienten vorgeschlagen. Trotzdem scheinen diese nicht ausreichend alle Risikopatienten zu detektieren und haben sich daher im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. In unserer Studie untersuchten wir die in früheren Studien vorgeschlagenen Faktoren und deren Auswirkung auf das Auftreten einer HT. Wir verglichen zudem die Patienten, die in der akuten Phase der Ischämie mit rt-PA behandelt wurden und diejenigen, bei denen angesichts des überschrittenen Zeitfensters oder anderer Kontraindikationen eine rt-PA Behandlung nicht durchgeführt und somit der spontane Verlauf beobachtet wurde.

Diese Studie hat zwei Hauptergebnisse. Unser erstes Hauptergebnis war die beobachtete Inzidenz der HT und die Verteilung der Blutungstypen (HI und PH) in den untersuchten Subgruppen. Hämorrhagische Transformationen ließen sich fast doppelt so häufig unter der Behandlung mit rt-PA im Vergleich zu spontanem Verlauf feststellen (17,4% vs. 9,6%; $p=0,004$). Die Verteilung der Schweregrade der hämorrhagischen Transformationen zeigte in den Subgruppen das häufigere Auftreten von PH in der rt-PA-Gruppe (10,6% vs. 4,9%; $p=0,006$) (Abb. 9). Die Schwere der klinischen Ausprägung (nach NIHSS) zeigte einen Unterschied von lediglich 2 Punkten zwischen der mit rt-PA behandelten und nicht behandelten Patienten (6,3 Pkt. Vs. 4,3 Pkt.; $p<0,001$). Das Auftreten einer HT wirkte sich aber kaum auf den klinischen Zustand zwischen den Patienten mit HT und ohne HT aus, womöglich der kleine Unterschied signifikant war (5,0 Pkt. vs. 4,0 Pkt.; $p<0,001$). In der *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS-Skala) werden allgemein die kleinen Infarkte (*minor Stroke*) als kleiner 5 Punkte definiert (140), während andere Studien *minor stroke* als $\text{NIHSS} \leq 3$ (141, 142) definieren. Unsere Studie hat somit eine Limitation in der Interpretation der Befunde, da die behandelten Patienten im Durchschnitt mit 6 NIHSS-Punkten als wenig bis moderat betroffen waren.

Das zweite neue Ergebnis war, dass die multivariable Analyse zeigte, dass **die größeren Infarkt volumina (Infarktgröße), Vorhofflimmern/Vorhofflattern und erhöhte HbA1c-Werte**

mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von HT einhergingen. Hinsichtlich des Auftretens von PH ergab die multivariable Analyse, dass das **Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und die größere Ischämievolumina** mit einem erhöhten Risiko einer PH verbunden waren. Das Infarktvolumen erwies sich als der wichtigste Prädiktor sowohl einer hämorrhagischen Transformation ($p < 0,001$), als auch einer parenchymatösen Blutung ($p = 0,004$). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen, die in der Metaanalyse von Wen et al. (2020) analysiert wurden (109). Die Literaturrecherche zeigt jedoch unterschiedliche Vorgehensweisen. Die Studien von Souza et al. (2011) (112) und Elsaid et al. (2020) (113) setzten den Fokus auf den Modalitätenvergleich und deren Aussagekraft. Marsh et al. (2013) (110) fokussierten sich auf die mit der HT korrelierenden Faktoren bei Patienten unter Antikoagulation, während Tan et al. (2014) (70) Patienten mit spontanem Verlauf ohne akute Infarkttherapie untersuchte. Unsere Studie ergab zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen Infarktgrößen bei den akut behandelten Patienten im Vergleich zu denen mit einem Spontanverlauf ($25,6 \pm 21,2 \text{ ml}$ vs. $20,8 \pm 22,0 \text{ ml}$ $p < 0,001$), die prädiktive Auswirkung des Infarktvolumens auf das Auftreten einer HT und PH zeigte sich jedoch in beiden Gruppen bestätigt. In der Studie von Paciaroni et al. (2008) (111) ging es insbesondere um das *Outcome* nach der HT in Bezug auf die untersuchten Faktoren. Unabhängig jedoch von der Modalität (CT vs. MRT) korrelierte die bestimmte Infarktgröße mit dem erhöhten Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation (70, 110, 111).

In den meisten MRT-basierten Studien wurde die Ischämiegröße in der DWI-Sequenz bestimmt. Bekanntermaßen gelten DWI-Veränderungen als teilweise reversibel, sodass das Ausmaß des in der DWI gestörten Hirngewebes die endgültige Infarktgröße etwas überschätzt wird (9). Ebenfalls wurde das im CT-Perfusion perfusionsgestörte Areal als ein Prädiktor einer späteren HT postuliert (112), allerdings war es unklar, welches CTP-Parameter am besten mit dem Risiko korrelierte (113). Kablau und Kollegen (2011) postulierten ein gehäuftes Auftreten einer HT in Territorialinfarkten (116). Ferner wurde ein Zusammenhang der topographischen Ischämieausprägung nach ASPECT-Score mit der Entwicklung der HT postuliert. ASPECT-Score (*Alberta Stroke Program Early CT Scoring*) beurteilt die ischämischen Veränderungen der 10 Hirnregionen innerhalb des Versorgungsgebiet der A. cerebri media anhand der CT-Bildgebung. Es wird jeweils ein Punkt für jede ischämisch veränderte Region abgezogen (143). Die Ischämieausprägung entsprechend der Punktzahl kleiner als 8, war mit einem schlechteren klinischen Ergebnis nach rt-PA-Behandlung verbunden (144). Dieser Effekt wurde von Dzialowski und Kollegen (2006) allerdings nicht bestätigt (117). Niedrige ASPECT-Werte zeigten einen prädiktiven Einfluss auf das Auftreten einer HT (117, 118). Zu den im initialen nativen CT detektierbaren frühen Ischämiezeichen (Englisch: *early ischemic changes*), die hinweisend auf eine spätere sekundäre Hämorrhagie sind, zählten: Verlust der Differenzierung der grauen und weißen Substanz mit Hypoattenuation der subkortikalen Kerne und der Inselkortex, verstrichene Sulci und Gyri infolge eines Ödems sowie ein hyperdenses Gefäßzeichen (109, 114).

Das hyperdense Mediazeichen (Englisch: *Hyperdense middle cerebral artery sign*; HMCAS) war zudem als unabhängiger Prädiktor einer sekundären hämorrhagischen Transformation zu sehen (115). Ein weiterer Aspekt, der das Auftreten einer HT begünstigt, war eine schlechte Versorgung der ischämischen Region durch Kollateralen. Eine schlechte oder nicht vorhandene Kollateralversorgung eines ischämischen Areals hatte einen negativen Einfluss auf das klinische *Outcome* nach dem IH und einen prädiktiven Einfluss auf das Risiko einer HT (128, 129).

Der Einfluss der Microbleeds auf das Auftreten einer HT konnte durch mehrere Autoren nicht nachgewiesen werden (130-132), obwohl Dar und Kollegen (2018) (133) eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein und Ausprägung der Microbleeds und HT postulierten. Ähnlich zu den Microbleeds findet sich in der Literatur kein einheitlicher Standpunkt hinsichtlich der Korrelation der Leukoaraiose mit dem Auftreten einer HT bei Schlaganfallpatienten. Nach Willer et al. (2015) (134) erhöhte die Leukoaraiose das Risiko einer HT zweifach, Kongbunkiat et al. (2017) (135) postulierte eine mögliche Korrelation der Präsenz und Ausprägung der Leukoaraiose mit dem erhöhten HT-Risiko. Allerdings Yang et al. (2018) (136) fand keinen Einfluss der Leukoaraiose auf das Risiko einer HT. Eine Metaanalyse von Charidimou und Kollegen (2016) (137) findet eine mögliche Korrelation zwischen Leukoaraiose und dem Auftreten einer HT nach rt-PA-Behandlung, was allerdings nicht als Kontraindikation für diese Behandlung bewertet wurde. In unserer Studie konnte der prädiktive Wert von weder Microbleeds noch Leukoaraiose auf das Auftreten der HT bestätigt werden.

Ein weiterer bildmorphologisch fassbarer Aspekt hinsichtlich der HT ist eine Störung der Bluthirnschranke, die bekannterweise pathophysiologisch eine HT bedingt (57). Es gibt mehrere radiologische Anzeichen einer BBB-Störung, die jeweils mit einem erhöhten HT-Risiko assoziiert werden. Mittels MRT kann eine BBB-Störung beim Vorhandensein von hyperintensiven akuten Reperfusionsmarkern (Englisch: *hyperintense acute reperfusion marker*, HARM) diagnostiziert werden. Unter HARM versteht man ein hyperintenses Signal im CSF-Raum infolge von Extravasation des Kontrastmittels in das CSF und daraus resultierender verminderter CSF-Suppression in FLAIR-Sequenzen 24 h nach der initialen Bildgebung (121). Das Auftreten von HARM korrelierte mit einem erhöhten Risiko einer HT (121-123). Ein anderes Anzeichen einer BBB-Störung im MRT ist eine Intensität der Sulci (Englisch: *sulcal intensity*), die ebenfalls durch verminderte CSF-Suppression in den zerebralen Sulci entsteht und wird mit einem gehäuften Auftreten von HT assoziiert (124). Eine Erhöhung der BBB-Permeabilität im Sinne der BBB-Störung kann auch mittels CT-Perfusion diagnostiziert werden. Mittels CTP wird das sog. Permeabilitätsflächenprodukt (Englisch: *permeability surface product*, PS) ermittelt, durch das das Maß an Extravasat-Kontrastmittel gemessen wird, um die BBB-Permeabilität zu widerspiegeln. Dieses Maß korrelierte mit einem erhöhten Risiko einer HT (125-127). Die Literatur berichtet darüber hinaus von einem erhöhten Risiko einer HT nach

rt-PA-Behandlung bei fokaler FLAIR-Hyperintensität innerhalb des Ischämieareals in der initialen MRT-Bildgebung (119, 120). Tabelle 17 im Anhang präsentiert die ausgewählte Literatur mit Hinweisen auf die untersuchten Prädiktoren und die angewendete Bilddiagnostik.

Nach Studienlage spielen mehrere laborchemische Parameter eine Rolle in der Detektion von Patienten mit erhöhtem Risiko einer sekundären Einblutung. In unserer Untersuchung ließ sich der initiale HbA1c-Wert zwar als Prädiktor einer hämorrhagischen Transformation, jedoch nicht einer parenchymatösen Blutung feststellen. Störungen des Glucosemetabolismus wurden ebenfalls in Literatur als wesentliche Aspekte in der Detektion eines erhöhten Risikos einer HT postuliert. Sowohl das erhöhte HbA1c (95), der erhöhte Glucosespiegel bei Aufnahme (96) als auch die akute hyperglykämische Stressreaktion (Glucose/HbA1c Ratio) (97) erwiesen sich als Risikofaktoren einer HT, wobei der Einfluss vom HbA1c nicht sicher bestätigt wurde (145). Insgesamt ist der Zusammenhang mit Laborauffälligkeiten in der Literatur zwischen Studien variabel. Hinsichtlich der Nierenfunktion wird das erniedrigte eGFR als Risikofaktor eingestuft (92, 93), wobei das Risiko einer HT bei Hyperurikämie nachweislich niedriger war (146). Eine gestörte Leberfunktion scheint ebenfalls ein Risikofaktor der HT zu sein. Hierzu wurde der positive Einfluss auf das Risiko einer HT hinsichtlich mehrerer Leberwerte (GOT, GGT, ALP, Bilirubin) postuliert (88-91).

Obwohl Dyslipidämie ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor ist, wird ein protektiver Einfluss des LDL-C- Spiegels hinsichtlich HT in mehreren Studien postuliert (94, 98, 99). Ein protektiver Effekt der Dyslipidämie konnte allerdings von anderen Autoren nicht nachgewiesen werden (108, 147). Ferner zeigte die erniedrigte LDL-C/HDL-C-Ratio und in großen atherosklerotischen Infarkten (100) das erniedrigte TG/HDL-C-Ratio einen prädiktiven Wert (101). Störungen der Gerinnung (erniedrigte Thrombozytenzahl, Erhöhung des INR-Wertes) wurden ebenfalls zu den Risikofaktoren gezählt (94). In der Studie von Costru-Tasnic et al. (2023) zeigte sich der erhöhte INR-Wert als protektiver Faktor der HT. Dieser paradoxe Effekt lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der niedrige INR-Wert und der damit verbundene prothrombotische Zustand mit größerer Ausprägung der Ischämie verbunden waren (108). Unter den laborchemischen Entzündungsparametern, die einen Einfluss auf das Risiko einer HT haben sollen, werden Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl im Verhältnis zur Lymphozytenzahl 24-36 h nach der Behandlung mit rt-PA (102-104), Ferritinspiegel (105, 106) sowie Metalloproteinasen (MMP-2, -9) diskutiert (107, 108). In der Tabelle 18 im Anhang werden die ausgewählten Studien zu laborchemischen Werten und deren Einfluss auf das Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation dargestellt.

Wir konnten insgesamt feststellen, dass, trotz des Einbeziehens der bereits von mehreren Autoren, Studien und Metaanalysen genannten Risikofaktoren einer HT, die meisten Faktoren sich in unserer Studie nicht signifikant herausstellten. In der Literaturrecherche ist die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen mehrerer zitierten Studien leicht erkennbar (Tabelle 19 im Anhang). Ferner war der

Einfluss des erhöhten Blutdrucks in mehreren Studien nachgewiesen, allerdings konzentrierten sich die meisten Autoren auf die initialen Blutdruckwerten (Englisch: *baseline blood pressure*) (43, 75, 77). In Anbetracht der hypertensiven Reaktion infolge von Hirninfarkten, die sich Stunden bis Tage nach dem IH entwickelt (38), erscheint es sinnvoll, die Blutdruckwerte in den nächsten Stunden nach einer stationären Aufnahme ebenfalls zu beachten.

Die in den letzten Jahren vorgeschlagenen Skalen zur Risikostratifizierung sind nicht ausreichend zur Detektion der Risikopatienten geeignet. Diese Diskrepanz deutet darauf hin, dass der Fokus auf klinische, radiologische und laborchemische Faktoren nicht hinreichend alle wesentlichen Faktoren beinhaltet. Das Review von Spronk et al. (2021) (62) setzt den Fokus auf die Entzündungsprozesse, die eine wesentliche Rolle in dem Entstehen von Bluthirnschrankenstörung und schließlich Auftreten von HT spielen. Spronk und Kollegen beschreiben den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen den klinischen Risikofaktoren einer HT mit einer regionalen Entzündungsreaktion und ihrer Mediatoren. Unter anderem wird die Rolle der Matrix Metalloproteinase (MMP) beschrieben, die in den Studien von Mechtouff et al. (2020) (107), Costru-Tasnic et al. (2023) (108) diskutiert wurden. Weitere Studien fokussierten auf die Bio-Marker der entzündlichen Reaktion infolge akutes Hirninfarktes.

7. LIMITATIONEN

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, sodass eine Randomisierung hinsichtlich der Anwendung der rt-PA-Behandlung nicht stattfinden konnte. Ebenfalls war die Erfassung der insbesondere anamnestisch erhobenen Daten auf vorliegende Dokumentation eingeschränkt und konnte in Einzelfällen bei mangelnden Informationen nicht ergänzt werden.

Darüber hinaus ist die Aussagekraft der Ergebnisse der monozentrischen Erfassung der Daten eingeschränkt. In Anbetracht der hohen Inzidenz der ischämischen Hirninfarkte verfügten wir über eine relativ kleine Fallzahl aus einer ethnisch wenig differenzierter Gruppe. Zudem weist die relativ geringe klinische Betroffenheit der eingeschlossenen Patienten ebenfalls eine starke Einschränkung der Studie auf. In dem LVR-Klinikum wurden die Patienten mit nachgewiesenem Thrombus in der Arteria cerebri media und/oder Arteria carotis zur mechanischen Rekanalisation und Intensivbehandlung in das Universitätsklinikum Düsseldorf verlegt. Diese Patienten gingen nicht in diese Studie ein, sodass nur nicht schwer betroffene Patienten behandelt und in diese Untersuchung aufgenommen wurden.

8. SCHLUSSFOLGERUNG/AUSBLICK

Unsere Studie zeigte eine Korrelation mit der Infarktgröße und dem Risiko einer klinisch relevanten hämorrhagischen Transformation im Sinne einer parenchymatösen Blutung als auch einer

hämorrhagischen Transformation. Dieses Ergebnis ist mit den zitierten Studien übereinstimmend. Während die meisten Studien, die zu diesem Fazit kamen, auf der Messung des Durchmessers des Infarktkernes beruhen, erscheint das Volumen des Infarktkernes ein genauerer Faktor zu sein. Bei der Bestimmung vom Infarktvolumen wird die gesamte Fläche des geschädigten Gewebes in allen betroffenen Schichten betrachtet, wohingegen der Durchmesser die Ausprägung der Gewebeschädigung nur in einer Dimension beschreibt. Aus diesem Grund kann das Volumen als dreidimensionaler Wert ebenfalls mehr Auskunft über die Schädigung der unterschiedlichen Areale des Gehirns geben. Darüber hinaus zeigte unsere Studie zwar einen relevanten Unterschied in der gemessenen Infarktgröße zwischen den akut behandelten Patienten und denen mit einem spontanen Verlauf. Trotzdem zeigte sich das Infarktvolumen in beiden Verläufen als Risikofaktor sowohl einer hämorrhagischen Transformation als auch einer relevanten hämorrhagischen Transformation im Sinne einer parenchymatösen Blutung. Es zeigten sich allerdings auch Einzelfälle mit überdurchschnittlichem Infarktvolumen, die jedoch komplikationslos verliefen. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Infarktgröße nicht allein für das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation verantwortlich ist. Diese Arbeit detektierte zudem Komorbiditäten wie Vorhofflimmern/Vorhofflattern und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für das Auftreten von hämorrhagischen Transformationen. Beide Diagnosen zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren einer primären Hirnischämie und sollen nach dem aktuellen Wissenstand optimal eingestellt werden, um das Risiko eines Hirninfarktes zu reduzieren. In Anbetracht unserer Ergebnisse erscheint die optimale Einstellung dieser umso wichtiger, denn diese Komorbiditäten prädestinieren auch zu einer sekundären Hämorrhagie. Zudem erscheint eine standardmäßige Erfassung des Infarktvolumens in der radiologischen Befundung für die klinische Prognose relevant.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alonso A, Arendt G, Axer H, Barow E, Bauer S, et al. **Referenz Neurologie**. 1. Edition, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, et al. **Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study**. Bull World Health Organ. 1980;58(1):113-30.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, et al. **An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association**. Stroke. 2013;44(7):2064-89.
4. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, Frank B, Hametner C, et al. **Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie**, 2022 Version 1.1. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), 2022.
5. Abu Sin M, Askar M, Beermann S, Bertz J, Buda S, et al. **Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes**. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Robert Koch-Institut (Hrsg) Berlin. 2015.
6. Busch MA, Kuhnert R. **12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland**. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, ICD-10-GM **Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision German Modification Version 2023**, Mit Aktualisierung vom 06.12.2022. Kapitel IX, Zerebrovaskuläre Krankheiten (I60-I69).
8. Hacke W, Jansen O, Schellinger PD, Fiebach JB, Sartor K. **Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall: Möglichkeiten, Ergebnisse und Perspektiven**. Dtsch Arztebl International. 2002;99(20): A-1361 / B-1157 / C-1085
9. Leiva-Salinas C, Wintermark M. **Imaging of acute ischemic stroke**. Neuroimaging Clin N Am. 2010;20(4):455-68.
10. Schroth, G, Mattle H, Mumenthaler, M. **Neurologie. 13., vollständig überarbeitete Auflage.**: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
11. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, et al., **3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment**. Stroke. 1993;24(1):35-41.
12. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, et al. **Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria**. Stroke. 2001;32(5):1091-8.
13. Hacke W, Wick W, Schwab S, Ringleb P, Bendszus M. **Neurologie. 14., überarbeitete Auflage.**: Springer Berlin, Heidelberg; 2015.
14. Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, Hlivák P, Hatala R, et al. **Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant)**. Medicine (Baltimore). 2019;98(31):e16560.

15. Arning C, Görtler M, Reutern G-Mv. **Karotisstenose: Definitionschaos wurde beseitigt.** *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(34-35):1794-5.
16. Rastogi A, Weissert R, Bhaskar SMM. **Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease.** *Eur J Neurosci*. 2021;54(4):5531-59.
17. Todica O, Wicking M, Mönninghoff C, Mitchell A, Gizewski E, et al. **Kognitive, motorische und hämodynamische Defizite bei subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie.** *Aktuelle Neurologie*. 2009;36(S 02):P796.
18. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. **MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging.** *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.
19. Prins ND, Scheltens P. **White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update.** *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):157-65.
20. van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, et al. **Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study.** *Stroke*. 2006;37(3):836-40.
21. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, et al. **White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes.** *Eur Neurol*. 1998;39(2):80-9.
22. Lee SJ, Lee DG. **The cross-sectional and longitudinal relationships between white matter hyperintensities and dementia in patients with Parkinson's disease: A retrospective analysis of 132 patients in a single center.** *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:133-7.
23. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. **Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging.** *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):528-34.
24. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson E-M, Jäger HR, et al. **Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance.** *Radiology*. 2018;287(1):11-28.
25. Kesserwani H. **Cerebral Microbleeds - To Treat or Not to Treat, That Is the Question: A Case Report With a Note on Its Radiologic Deconstruction and Therapeutic Nuances.** *Cureus*. 2020;12(9):e10548.
26. Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. **Characteristics of Cerebral Microbleeds.** *Dement Neurocogn Disord*. 2018;17(3):73-82.
27. Brott T, Adams H, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, et al. **Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.** *Stroke* 20 (7): 864-870.
28. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. **Interrater reliability of the NIH stroke scale.** *Arch Neurol*. 1989;46(6):660-2.
29. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, English C, Ali M, et al. **Standardized Measurement of Sensorimotor Recovery in Stroke Trials: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable.** *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(9):784-92.

30. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. **Stroke Scale**. [abgerufen am: 04.08.2024]. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale_updatedFeb2024_508.pdf.
31. Hennerici MG, Kern R, Fazekas F, Mattle H, Thomalla G. **S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017**. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
32. Thurnher M, Law M. **Imaging in Acute Stroke Radiology Assistant** NL2008, Medical University of Vienna. [abgerufen am: 28.10.2023]. <https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia/imaging-in-acute-stroke>.
33. Kates R, Atkinson D, Brant-Zawadzki M. **Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): clinical prospectus of current and future applications**. Top Magn Reson Imaging. 1996;8(6):389-96.
34. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, et al. **Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study**. Lancet. 2016;388(10046):761-75.
35. ApoE-GENOTYP FB-PÄ 6 APOE OE.: Leistungsverzeichnis. Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Einrichtung Klinische Chemie; 2023.
36. HbA1c FB-PÄ 6 HbA1c OE.: Leistungsverzeichnis. Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Einrichtung Klinische Chemie; 2023.
37. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, et al. **Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022**. Diabetologie und Stoffwechsel 2022; 17 (Suppl 2): . Deutsche Diabetes Gesellschaft 2022.
38. Thakkar P, McGregor A, Barber PA, Paton JFR, Barrett C, et al. **Hypertensive Response to Ischemic Stroke in the Normotensive Wistar Rat**. Stroke. 2019;50(9):2522-30.
39. AlSibai A, Qureshi AI. **Management of Acute Hypertensive Response in Patients With Ischemic Stroke**. Neurohospitalist. 2016;6(3):122-9.
40. Mosconi MG, Paciaroni M. **Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future**. Eur Neurol. 2022;85(5):349-66.
41. **Alteplase**. Gelbe Liste. [abgerufen am 12.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Alteplase_26304
42. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. **Alteplase**. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.
43. Larrue V, von Kummer RR, Müller A, Bluhmki E. **Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)**. Stroke. 2001;32(2):438-41.
44. Schell M, Thomalla G. **Intravenöse Lyse-Therapie beim ischämischen Schlaganfall – Schritt für Schritt**. Neurologie up2date. 2021;03:329–36.

45. **Dabigatran.** Gelbe Liste. [abgerufen am 10.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dabigatran_50335#Pharmakokinetik.
46. **Rivaroxaban.** Gelbe Liste. [abgerufen am 10.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Rivaroxaban_50471#Pharmakokinetik.
47. **Apixaban.** Gelbe Liste. [abgerufen am 10.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Apixaban_51266#Pharmakokinetik.
48. **Edoxaban.** Gelbe Liste. [abgerufen am 10.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Edoxaban_53194#Pharmakokinetik.
49. **Phenprocoumon.** Gelbe Liste. [abgerufen am 10.12.2023] https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Phenprocoumon_2615#Pharmakokinetik.
50. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. **The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis.** Clin Cardiol. 2015;38(9):555-61.
51. Gao X, Cai X, Yang Y, Zhou Y, Zhu W. **Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Front Cardiovasc Med. 2021;8:757087.
52. Gregory Y. H. Lip M, FACC. **HAS-BLED Tool – What is the Real Risk of Bleeding in Anticoagulation?** American College of Cardiology 2012. [abgerufen am 02.02.2024] <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/15/13/has-bled-tool-what-is-the-real-risk-of-bleeding-in-anticoagulation>.
53. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) **2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.** Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47.
54. Thomalla G, Fiehler J. **Intrazerebrale Blutungen nach Thrombolyse bei akutem Schlaganfall: Definitionen und klinische Bedeutung.** NeuroGeriatric 2008. 2008;5 (3):110 –7.
55. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, et al. **Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort.** Stroke. 1999;30(11):2280-4.
56. Wang X, Tsuji K, Lee SR, Ning M, Furie KL, et al. **Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke.** Stroke. 2004;35(11 Suppl 1):2726-30.
57. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. **Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats.** Stroke. 2002;33(11):2711-7.
58. Neuberger U, Möhlenbruch MA, Herweh C, Ulfert C, Bendszus M, et al. **Classification of Bleeding Events: Comparison of ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) and the New Heidelberg Bleeding Classification.** Stroke. 2017;48(7):1983-5.

59. Sandoval KE, Witt KA. **Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke.** *Neurobiol Dis.* 2008;32(2):200-19.
60. Kuroiwa T, Ting P, Martinez H, Klatzo I. **The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion.** *Acta Neuropathol.* 1985;68(2):122-9.
61. Jickling GC, Liu D, Stamova B, Ander BP, Zhan X, et al. **Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans.** *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):185-99.
62. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, et al. **Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation.** *Front Neurol.* 2021;12:661955.
63. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, et al. **Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery.** *Front Neurol.* 2020;11:594672.
64. Thomalla GT, Sobesky J, Köhrmann M, Fiebach JB, Fiehler J, et al. **Two Tales: Hemorrhagic Transformation but Not Parenchymal Hemorrhage After Thrombolysis Is Related to Severity and Duration of Ischemia.** *Stroke.* 2007;38(2):313-8.
65. Kotter E, Mader I, Werner A, Woermann U, Rolli M. **RadioSurf Schädel-CT Grundlagen: Prinzip der Strahlenschwächung.** Universität Bern; [abgerufen am 12.08.2023] https://radiosurf.elearning.aum.iml.unibe.ch/htmls/print_all.html?radiosurf%7Cradskullct%7Cbasics%7Ctechnic.
66. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. **Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications.** *Radiographics.* 2009;29(5):1433-49.
67. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, et al. **Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association.** *Stroke.* 2009;40(11):3646-78.
68. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, et al. **Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes.** *Brain Behav.* 2020;10(1):e01497.
69. Andrade JBC, Mohr JP, Lima FO, Barros LCM, Nepomuceno CR, et al. **Predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke based on the experts' opinion.** *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(7):390-6.
70. Tan S, Wang D, Liu M, Zhang S, Wu B, et al. **Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis.** *J Neurol.* 2014;261(5):905-12.
71. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. **Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100.** *Neurology.* 2013;80(1):21-8.
72. Balian NR, Alonzo CB, Zurrú MC, Brescacin L, Pigretti SG, et al. **[Clinical predictors of hemorrhagic transformation in non lacunar ischemic stroke].** *Medicina (B Aires).* 2017;77(2):100-4.

73. Zhang K, Luan J, Li C, Chen M. **Nomogram to predict hemorrhagic transformation for acute ischemic stroke in Western China: a retrospective analysis.** BMC Neurol. 2022;22(1):156.
74. Ge WQ, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou CY. **Analysis of Risk Factors Increased Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke.** J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(12):3587-90.
75. Iancu A, Buleu F, Chita DS, Tutelca A, Tudor R, et al. **Early Hemorrhagic Transformation after Reperfusion Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke: Analysis of Risk Factors and Predictors.** Brain Sci. 2023;13(5).
76. Wang R, Zeng J, Wang F, Zhuang X, Chen X, et al. **Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction.** Qjm. 2019;112(5):323-6.
77. Hao Y, Zhou H, Pan C, Xie G, Hu J, et al.; CASE II investigators. **Prediction factors and clinical significance of different types of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis.** Eur J Med Res. 2023;28(1):509.
78. Grifoni E, Bini C, Signorini I, Cosentino E, Micheletti I, et al. **Predictive Factors for Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke in the REAL-World Clinical Practice.** Neurologist. 2023;28(3):150-6.
79. Xu X, Li C, Wan T, Gu X, Zhu W, et al. **Risk Factors for Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction: A Retrospective Single-Center Study.** World Neurosurg. 2017;101:155-60.
80. Cheng NT, Kim AS. **Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours Versus Between 3 and 4.5 Hours of Symptom Onset.** Neurohospitalist. 2015;5(3):101-9.
81. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, et al. **Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score.** Ann Neurol. 2012;71(5):634-41.
82. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, et al.; SITS Investigators. **Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase.** Stroke. 2012;43(6):1524-31.
83. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, et al. **Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator.** Stroke. 2012;43(9):2293-9.
84. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, et al. **An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score.** Neurology. 2012;78(24):1916-22.
85. Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. **The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke.** BMC Neurol. 2017;17(1):177.
86. Wang A, Pednekar N, Lehrer R, Todo A, Sahni R, et al. **DRAGON score predicts functional outcomes in acute ischemic stroke patients receiving both intravenous tissue plasminogen activator and endovascular therapy.** Surg Neurol Int. 2017;8:149.

87. Yang M, Zhong W, Zou W, Peng J, Tang X. **A novel nomogram to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis.** *Front Neurol.* 2022;13:913442.
88. Tan G, Lei C, Hao Z, Chen Y, Yuan R, et al. **Liver function may play an uneven role in haemorrhagic transformation for stroke subtypes after acute ischaemic stroke.** *Eur J Neurol.* 2016;23(3):597-604.
89. Yuan CX, Ruan YT, Zeng YY, Cheng HR, Cheng QQ, et al. **Liver Fibrosis Is Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke.** *Front Neurol.* 2020;11:867.
90. Liu J, Wang D, Li J, Xiong Y, Liu B, et al. **Increased Serum Alkaline Phosphatase as a Predictor of Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation and/or Rheumatic Heart Disease.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(10):2448-52.
91. Chen J, Chen Y, Lin Y, Long J, Chen Y, et al. **Roles of Bilirubin in Hemorrhagic Transformation of Different Types and Severity.** *J Clin Med.* 2023;12(4).
92. Lee JG, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, et al. **Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke.** *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(1):53-9.
93. Liu MS, Liao Y, Li GQ. **Glomerular Filtration Rate is Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients without Thrombolytic Therapy.** *Chin Med J (Engl).* 2018;131(14):1639-44.
94. Jiao Y, Li G, Xing Y, Nie D, Liu X. **Influencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction.** *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;181:68-72.
95. Zhang G, He M, Xu Y, Li X, Cai Z, et al. **Hemoglobin A1c predicts hemorrhagic transformation and poor outcomes after acute anterior stroke.** *Eur J Neurol.* 2018;25(12):1432-e122.
96. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, et al. **Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke.** *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(2):119-23.
97. Yuan C, Chen S, Ruan Y, Liu Y, Cheng H, et al. **The Stress Hyperglycemia Ratio is Associated with Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke.** *Clin Interv Aging.* 2021;16:431-42.
98. Lin SF, Chao AC, Hu HH, Lin RT, Chen CH, et al. **Low Cholesterol Levels Increase Symptomatic Intracranial Hemorrhage Rates After Intravenous Thrombolysis: A Multicenter Cohort Validation Study.** *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(6):513-27.
99. Yang N, Lin M, Wang BG, Zeng WY, He YF, et al. **Low level of low-density lipoprotein cholesterol is related with increased hemorrhagic transformation after acute ischemic cerebral infarction.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):673-8.
100. Wang Y, Wei C, Song Q, Liu J, Cheng Y, et al. **Reduction in the Ratio of Low-density Lipoprotein Cholesterol to Highdensity Lipoprotein Cholesterol is Associated with Increased Risks of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke.** *Curr Neurovasc Res.* 2019;16(3):266-72.

101. Deng QW, Liu YK, Zhang YQ, Chen XL, Jiang T, et al. **Low triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts hemorrhagic transformation in large atherosclerotic infarction of acute ischemic stroke.** *Aging (Albany NY)*. 2019;11(5):1589-601.
102. Wu B, Liu F, Sun G, Wang S. **Prognostic role of dynamic neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy: A meta-analysis.** *Front Neurol*. 2023;14:1118563.
103. Chen S, Cheng J, Ye Q, Ye Z, Zhang Y, et al. **Day 1 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts stroke outcome after intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy.** *Front Neurol*. 2022;13:941251.
104. Chen LZ, Luan XQ, Wu SZ, Xia HW, Lin YS, et al. **Optimal time point for neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict stroke-associated pneumonia.** *Neurol Sci*. 2023;44(7):2431-42.
105. Choi KH, Park MS, Kim JT, Nam TS, Choi SM, et al. **The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke.** *Eur J Neurol*. 2012;19(4):570-7.
106. Mehrpour M, Mehrpour M. **Is the serum ferritin level a considerable predictor for hemorrhagic transformation of ischemic stroke?** *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:363.
107. Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, Crola Da Silva C, Buisson M, et al. **Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation in the Era of Thrombectomy.** *Front Neurol*. 2020;11:473.
108. Costru-Tasnic E, Gavriluc M, Manole E. **Serum biomarkers to predict hemorrhagic transformation and ischemic stroke outcomes in a prospective cohort study.** *J Med Life*. 2023;16(6):908-14.
109. Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X. **Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e18995.
110. Marsh EB, Llinas RH, Hillis AE, Gottesman RF. **Hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke and an indication for anticoagulation.** *Eur J Neurol*. 2013;20(6):962-7.
111. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, et al. **Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study.** *Stroke*. 2008;39(8):2249-56.
112. Souza LC, Payabvash S, Wang Y, Kamalian S, Schaefer P, et al. **Admission CT perfusion is an independent predictor of hemorrhagic transformation in acute stroke with similar accuracy to DWI.** *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):8-15.
113. Elsaid N, Mustafa W, Saied A. **Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis.** *Neuroradiol J*. 2020;33(2):118-33.
114. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, et al. **Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group.** *Stroke*. 1999;30(7):1326-32.

115. Zou M, Churilov L, He A, Campbell B, Davis SM, et al. **Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke.** J Clin Neurosci. 2013;20(7):984-7.
116. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, Binder J, Szabo K, et al. **Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke.** Cerebrovasc Dis. 2011;32(4):334-41.
117. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, et al. **Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II.** Stroke. 2006;37(4):973-8.
118. Lin K, Zink WE, Tsiouris AJ, John M, Tekchandani L, et al. **Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT.** J Neuroimaging. 2012;22(2):160-6.
119. Cho AH, Kim JS, Kim SJ, Yun SC, Choi CG, et al. **Focal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity within acute diffusion-weighted imaging lesions is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis.** Stroke. 2008;39(12):3424-6.
120. Kufner A, Galinovic I, Brunecker P, Cheng B, Thomalla G, et al. **Early infarct FLAIR hyperintensity is associated with increased hemorrhagic transformation after thrombolysis.** Eur J Neurol. 2013;20(2):281-5.
121. Wouters A, Scheldeman L, Dupont P, Cheng B, Ebinger M, et al. **Hyperintense acute reperfusion marker associated with hemorrhagic transformation in the WAKE-UP trial.** Eur Stroke J. 2021;6(2):128-33.
122. Latour LL, Kang DW, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. **Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia.** Ann Neurol. 2004;56(4):468-77.
123. Hjort N, Wu O, Ashkanian M, Sølling C, Mouridsen K, et al. **MRI detection of early blood-brain barrier disruption: parenchymal enhancement predicts focal hemorrhagic transformation after thrombolysis.** Stroke. 2008;39(3):1025-8.
124. Kim EY, Kim SS, Na DG, Roh HG, Ryoo JW, et al. **Sulcal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery imaging in acute ischemic stroke patients treated with intra-arterial thrombolysis: iodinated contrast media as its possible cause and the association with hemorrhagic transformation.** J Comput Assist Tomogr. 2005;29(2):264-9.
125. Aviv RI, d'Esterre CD, Murphy BD, Hoppyan JJ, Buck B, et al. **Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion.** Radiology. 2009;250(3):867-77.
126. Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, Schneider T, Cheng SC, et al. **Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke.** AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(1):41-8.
127. Ozkul-Wermester O, Guegan-Massardier E, Triquenot A, Borden A, Perot G, et al. **Increased blood-brain barrier permeability on perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke.** Eur Neurol. 2014;72(1-2):45-53.
128. Fanou EM, Knight J, Aviv RI, Hojjat SP, Symons SP, et al. **Effect of Collaterals on Clinical Presentation, Baseline Imaging, Complications, and Outcome in Acute Stroke.** AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36(12):2285-91.

129. van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, Berkhemer OA, van den Berg LA, et al. **Clinical and Imaging Markers Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke.** *Stroke.* 2019;50(8):2037-43.
130. Liu J, Wang D, Li J, Lin J, Xiong Y, et al. **Cerebral Microbleeds Do Not Predict Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation and/or Rheumatic Heart Disease.** *Curr Neurovasc Res.* 2017;14(2):104-9.
131. Kim HS, Lee DH, Ryu CW, Lee JH, Choi CG, et al. **Multiple cerebral microbleeds in hyperacute ischemic stroke: impact on prevalence and severity of early hemorrhagic transformation after thrombolytic treatment.** *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(5):1443-9.
132. Wang BG, Yang N, Lin M, Lu B. **Analysis of risk factors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: cerebral microbleeds do not correlate with hemorrhagic transformation.** *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):135-42.
133. Dar NZ, Ain QU, Nazir R, Ahmad A. **Cerebral Microbleeds in an Acute Ischemic Stroke as a Predictor of Hemorrhagic Transformation.** *Cureus.* 2018;10(9):e3308.
134. Willer L, Havsteen I, Ovesen C, Christensen AF, Christensen H. **Computed Tomography--Verified Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Post-thrombolytic Hemorrhage.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(6):1126-30.
135. Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, Tiamkao S, Jichi F, et al. **Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis.** *Neurology.* 2017;88(7):638-45.
136. Yang CM, Hung CL, Su HC, Lin HJ, Chen CH, et al. **Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis.** *PLoS One.* 2018;13(5):e0196505.
137. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, et al. **Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis (v1).** *Stroke.* 2016;47(9):2364-72.
138. Herdold G. **Innere Medizin 2022**, 1. Auflage: Dr. med Gerd Herold, Köln (Verlag); 2021.
139. **Nierenversagen Diagnostik.** Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig. [abgerufen am 20.09.2023] <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-klinik-3/Seiten/nierenversagen-diagnostik.aspx>.
140. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman MV, Siket MS, Silver B, et al. **Minor Stroke and Transient Ischemic Attack: Research and Practice.** *Front Neurol.* 2016;7:86.
141. Park TH, Hong KS, Choi JC, Song P, Lee JS, et al. **Validation of minor stroke definitions for thrombolysis decision making.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(4):482-90.
142. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, et al. **What is a minor stroke?** *Stroke.* 2010;41(4):661-6.
143. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. **Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy.** **ASPECTS Study Group.** *Alberta Stroke Programme Early CT Score.* *Lancet.* 2000;355(9216):1670-4.

144. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, et al. **Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment.** AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(10):1975-80.
145. Afzal B, Ali SA, Jamil B. **Association Between Raised HbA1c Levels and Hemorrhagic Transformation in Patients With Ischemic Stroke.** Cureus. 2021;13(11):e19935.
146. Chen Y, Zhang Q, You N, Wang L. **Analysis of influencing factors of neurological function recovery and cerebral hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke.** Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2020;32(11):1340-5.
147. Hong CT, Chiu WT, Chi NF, Lai LY, Hu CJ, et al. **Low-density lipoprotein level on admission is not associated with postintravenous thrombolysis intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke.** J Investig Med. 2019;67(3):659-62.
148. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. **Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.** J Cereb Blood Flow Metab. 1983;3(1):1-7.
149. Patlak CS, Blasberg RG. **Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations.** J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5(4):584-90.
150. Zhang R, Jin F, Zheng L, Liao T, Guan G, et al. **Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio is Associated with Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke.** J Inflamm Res. 2022;15:6073-85.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schweregrade der Veränderungen der weißen Substanz in axialen MRT FLAIR-Bildern bewertet nach modifiziertem Fazekas-Score.	5
Abbildung 2:	Zerebrale Mikroblutungen (CBM) in Magnetresonanztomographie T2* Bildern.	6
Abbildung 3:	Signalintensität in MRT-Sequenzen in akuten und chronischen Hirninfarkten.	8
Abbildung 4:	Sekundäre Einblutungen in das Infarktareal in der MRT-Bildgebung (Schweregrade nach ECASS-Studien).	14
Abbildung 5:	Zusammenfassung der ein- und ausgeschlossenen Patienten.	20
Abbildung 6:	Prozentuelle Aufteilung von Einblutungsgraden nach ECASS-Studien in der No-rt-PA-Gruppe.	26
Abbildung 7:	Prozentuelle Aufteilung von Einblutungsgraden nach ECASS-Studien in der rt-PA-Gruppe.	27
Abbildung 8:	Auftreten von sekundären hämorrhagischen Transformationen mit Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe).	28
Abbildung 9:	Häufigkeiten der Einblutungstypen nach ECASS-Studien im Gruppenvergleich (rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe).	28
Abbildung 10:	Infarktgröße (ml) bezogen auf die Einblutungsgrade nach ECASS-Studien.	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Veränderungen der weißen Substanz nach originalem Fazekas <i>Score</i> .	4
Tabelle 2:	Veränderungen der weißen Substanz nach modifiziertem Fazekas <i>Score</i> .	5
Tabelle 3:	HAS-BLED- <i>Score</i> mit Erläuterung der Faktoren.	11
Tabelle 4:	Radiologische Definitionen intrazerebraler Blutungen nach Hirninfarkt (nach ECASS-Studien).	12
Tabelle 5:	Skalen zur Risikostratifizierung einer hämorrhagischen Transformation bei Verabreichung der rt-PA-Behandlung.	16
Tabelle 6:	Sekundäre hämorrhagische Transformationen bei spontanem Verlauf (No-rt-PA-Gruppe).	25
Tabelle 7:	Sekundäre hämorrhagische Transformationen nach Thrombolyse (rt-PA-Gruppe).	27
Tabelle 8:	Statistische Analyse der Unterschiede zwischen rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe hinsichtlich der klinisch erfassten Faktoren.	30
Tabelle 9:	Statistische Analyse der Unterschiede zwischen rt-PA-Gruppe vs. No-rt-PA-Gruppe hinsichtlich der untersuchten Parameter.	31
Tabelle 10:	Analyse der klinischen Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation (univariate Analyse).	33
Tabelle 11:	Analyse der untersuchten Parameter und deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation (univariate Analyse).	34
Tabelle 12:	Multivariable Analyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation.	34
Tabelle 13:	Analyse der klinischen Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung (univariate Analyse).	36
Tabelle 14:	Analyse der untersuchten Parameter und deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung (univariate Analyse).	37
Tabelle 15:	Multivariable Analyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren hinsichtlich deren Einfluss auf das Auftreten einer parenchymatösen Blutung.	38
Tabelle 16:	Varianzanalyse der Infarktgröße (ml) zwischen HT-Kategorien (ANOVA).	38

Tabelle 17:	In der Literatur postulierte radiologische Prädiktoren einer HT in den angewandten Bildgebungsmodalitäten.	60
Tabelle 18:	Studien zu laborchemischen Werten und deren Einfluss auf das Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation.	62
Tabelle 19:	Studien über Risikofaktoren und Prädiktoren einer HT einschließlich Diskrepanz mit dieser Studie.	64
Tabelle 20:	Test auf Normalverteilung der parametrischen Variablen mit dem Shapiro-Wilk-Test für die No-rt-PA-Gruppe und rt-PA-Gruppe.	66
Tabelle 21:	Test auf Normalverteilung der parametrischen Variablen mit dem Shapiro-Wilk-Test für Patienten ohne und mit HT.	67

ANHANG

Tabelle 17: In der Literatur postulierte radiologische Prädiktoren einer hämorrhagischen Transformation in den angewandten Bildgebungsmodalitäten.

Radiologische Faktoren Autor / (Publikationsjahr) Größe der ischämischen Läsion	Bemerkungen
Paciaroni M. et al. (2008) (111)	CT-Diagnostik, Studie mit Fokus auf das <i>Outcome</i> nach HT, eindimensionale Infarktgröße [cm], n=1125
Marsh E.B. et al. (2013) (110)	MRT- (DWI) oder CT-Diagnostik, geschätztes Infarktvolumen, untersuchte Patienten waren unter Antikoagulation (Warfarin oder Heparin), n=123
Tan S. et al. (2014) (70)	MRT- oder CT-Diagnostik, Patienten mit spontanem Verlauf, Infarktfläche [cm ²], n=407
Souza LC. et al. (2011) (112)	MRT (DWI)- und CTP-Diagnostik, Fokus auf den Vergleich der Modalitäten, Volumen des hypoperfundierten Areals, n=96
Elsaid N. et al. (2020) (113)	CT-, CTA (Kollateralisation)-Diagnostik, Fokus auf den Vergleich der Modalitäten, Einschluss von Patienten mit TE-Behandlung, n=500
Wen L. et al. (2020) (109)	Metaanalyse
Frühe Ischämiezeichen im nativen CT	
Jaillard, A., et al. (1999) (114)	Patienten unter Behandlung mit Streptokinase, n=310
Wen, L., et al. (2020) (109)	Metaanalyse
Hyperdenses Mediazeichen	
Zou M. et al. (2013) (115)	Patienten mit einem Infarkt im vorderen Stromgebiet, n=182
Ausprägung nach ASPECT-Score (CT-Diagnostik)	
Dzialowski I. et al. (2006) (117)	Vergleich des <i>Outcomes</i> und HT-Risikos je nach <i>ASPECT-Score</i> , n=800
Lin K. et al. (2012) (118)	CT-, CTA-, CTP- Diagnostik, n=84
Territorialinfarkte	
Kablau M. et al. (2011) (116)	MRT (DWI)-Diagnostik, Differenzierung zwischen: kompletten/multiterritorialen Infarkt, partiell territorialem Infarkt, lakunärem Infarkt, n=122

Tabelle 17: (fortgesetzt)**Schlechte Kollateralisation**

van Kranendonk K. et al. (2019) (129)	CT-, CTA-Diagnostik, Patienten mit TE-Behandlung, n=500
Fanou E.M. et al. (2015) (128)	CT-, CTA-Diagnostik, Fokus auf die Rolle der Kollateralisation bei HT, n=395

Microbleeds

Liu J. et al. (2017) (130)	MRT (SWI) – Diagnostik, n=174
Kim H.S. et al. (2006) (131)	MRT (T2*) – Diagnostik, Patienten mit einem Infarkt im vorderen Stromgebiet, n=279
Wang B.G. et al. (2014) (132)	MRT (T2*)- Diagnostik, n=348
Dar N. Z. et al. (2018) (133)	MRT (SWI) – Diagnostik, n=118

Leukoaraiose

Willer L. et al. (2015) (134)	CT-Diagnostik, Fokus auf HT nach rt-PA-Behandlung, n=311
Kongbunkiat K. et al. (2017) (135)	Review
Yang C.M. et al. (2018) (136)	CT- und/oder MRT-Diagnostik, ausschließlich Patienten nach rt-PA-Behandlung, n=614
Charidimou A. et al. (2016) (137)	Metaanalyse

Störung der Bluthirnschranke

Wouters A. et al. (2021) (121)	MRT-Diagnostik, HARM als Indikator für BBB-Störung, n=223
Latour LL. et al. (2004) (122)	MRT-Diagnostik, HARM als Indikator für BBB-Störung, n=144
Hjort N. et al. (2008) (123)	MRT (T1) - Diagnostik, <i>parenchymal enhancement</i> als Indikator für BBB-Störung, Patienten nach rt-PA-Behandlung, n=33
Kim E.Y. et al. (2005) (124)	MRT (FLAIR) - Diagnostik, Sulcal Hyperintensität als Indikator für BBB-Störung, Patienten nach intraarterieller Thrombolyse, n=14
Aviv R. et al. (2009) (125)	CTP- und MRT- Diagnostik, PS als Indikator für BBB-Störung, n=41
Hom J. et al. (2011) (126)	CT-, CTA-, CTP-Diagnostik, BBB-Störung geschätzt anhand Patlak Modell (148, 149), n=32
Ozkul-Wermester O. et al. (127)	CTP-Diagnostik, PS als Indikator für BBB-Störung, n=86

Fokale FLAIR-Hyperdensität (innerhalb des DWI gestörten Areal)

Cho A. et al. (2008) (119)	MRT-Diagnostik, Patienten unter Thrombolyse mit rt-PA oder Urokinase, n=88
Kufner A. et al. (2013) (120)	MRT-Diagnostik, Patienten unter Thrombolyse mit rt-PA, n=109

Tabelle 17: (Legende)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Studien und Metaanalysen zu den radiologischen Prädiktoren einer hämorrhagischen Transformation. In der Spalte *Bemerkungen* finden sich die Angaben bezüglich des Fokus, die angewandten Modalitäten, sowie die Größe der Patientenkollektive. CT = Computertomographie, HT = hämorrhagische Transformation, cm = Zentimeter, cm² = Quadratzentimeter, n = Anzahl der Beobachtungen, MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie, DWI = *Diffusion-Weighted Imaging*, SWI = *Susceptibility weighted imaging*, T1/T2* = T1/T2*-weighted image, FLAIR = *Fluid-attenuated inversion recovery*, CTP = Perfusions-Computertomographie, CTA = Computertomographie- Angiographie, TE = endovaskuläre Thrombektomie, ASPECT-Score = *Alberta Stroke Program Early CT Scoring*, rt-PA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Alteplase, HARM = hyperintense akute Reperfusionmarker, BBB = Blut-Hirn-Schranke, PS = Permeabilitätsflächenprodukt.

Tabelle 18: Studien zu laborchemischen Werten und deren Einfluss auf das Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation.

Autor (Publikationsjahr)	Laborbefund	Einfluss auf HT
Lee J.-G. et al. (2013) (92)	↓ GFR	+
Liu M.-S. et al. (2018) (93)	↓ GFR	+
Afzal B. et al. (2021) (145)	↑ HbA1c	kein signifikanter Einfluss
Zhang G. et al. (2018) (95)	↑ HbA1c	+
Paciaroni M. et al. (2009) (96)	↑ Glucose	+
Yuan C. et al. (2021) (97)	↑ Glucose/HbA1c-Ratio	+
Chen Y. et al. (2020) (146)	↑ Harnsäure (> 364,5 µmol/L)	-
	eGFR	kein signifikanter Einfluss
	Fibrinogen	kein signifikanter Einfluss
Tan G. et al. (2016) (88)	↑ AST (<i>aspartate aminotransferase</i> = GOT)	+
		(insbesondere bei kardioembolischen Infarkten)
	↑ Bilirubin	+
Yuan Ch.-X. et al. (2020) (89)		(insbesondere bei Infarkten unklarer Ätiologie)
	↑ FIB-4 Score	+
Choi KH. et al. (2012) (105)	(FIB-4 Score basiert auf: Alter, GOT, GGT, Thrombozytenzahl)	
	↑ Ferritin	+
Mehrpour M. et al. (2016) (106)		

Tabelle 18: (fortgesetzt)

Liu J. et al. (2016) (90)	ALP	kein signifikanter Einfluss
	↑ALP	+
	(wenn mit weiteren Faktoren adjustiert: Alter, Geschlecht, GPT, GOT, TAH-Medikation (<i>antiplatelet therapy</i>))	
Jiao Y. et al. (2019) (94)	Dyslipidämie	-
	↓Thrombozytenzahl	+
	INR>1,7	+
Chen J. et al. (2023) (91)	↑total Bilirubin	+
Costru-Tasnic E. et al. (2023) (108)	↓INR	+
	Dyslipidämie	kein signifikanter Einfluss
	MMP-9 MMP-2	kein signifikanter Einfluss
Chen LZ. et al. (2023) (104)	↑ NLR	+
Chen S. et al. (2022) (103)	(<i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>) 24-36 h nach rt-PA	
Wu B. et al. (2023) (102)		
Mechtouff L. et al. (2020) (107)	↑MMP-9	+
Hong CT. et al. (2019) (147)	LDL-C	kein signifikanter Einfluss
Lin SF. et al. (2019) (98)	↓LDL-C	+
Yang N. et al. (2016) (99)		
Zhang R. et al. (2022) (150)	↑Neutrophilenzahl/HDL-Ratio	+
Deng Q-W. et al. (2019) (101)	↓TG/HDL-C- Ratio	+
		(in großen atherosklerotischen Infarkten)
Wang Y. et al. (2019) (100)	↓LDL-C/HDL-C-Ratio	+

Dargestellt sind die Ergebnisse der Studien zu den laborchemischen Faktoren und deren Einfluss auf das Auftreten einer hämorrhagischen Transformation. (+) = positiver Einfluss, (-) = negativer Einfluss, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, HT = hämorrhagische Transformation, GFR/eGFR = glomeruläre Filtrationsrate, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, µmol/L = Mikromol/Liter, AST = Asparat-Aminotransferase, GOT = Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ALP = alkalische Phosphatase, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, INR = *International Normalized Ratio*, MMP = Matrixmetalloproteinasen, NLR = *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, h = Stunden, rt-PA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Alteplase, LDL/LDL-C = *low density lipoprotein/-Cholesterin*, HDL-/HDL-C = *high Density Lipoprotein/-Cholesterin*, TG = Triglyceride.

Tabelle 19: Studien über Risikofaktoren und Prädiktoren einer HT einschließlich Diskrepanz mit dieser Studie.

Author (Publikationsjahr)	RF/Prädiktoren der HT	Bemerkungen (Diskrepanz)
Zhang K. et al. (2022) (73)	Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Gesamtcholesterin, fibrilläre Proteine (<i>fibrous protein</i>), Areal der zerebralen Ischämie, NIHSS-Score, Zeitintervall bis zur Therapie	Einschluss von Patienten, die innerhalb von 7 h nach dem Symptombeginn vorstellig waren und endovaskuläre Behandlung erhielten. Thrombolyse wurde mit rt-PA oder Urokinase durchgeführt.
Ge W-Q. et al. (2018) (74)	NIHSS-Score 2 h nach der Thrombolyse, Vorhofflimmern	Einschluss von Patienten, die innerhalb von 2 Wochen nach dem Symptombeginn vorstellig waren. Ausschluss von Patienten mit schweren Komorbiditäten (Erkrankungen des Herzens, Niere, Leber, Anämie). Messung des initialen systolischen und diastolischen Blutdrucks.
Iancu A. et al. (2023) (75)	männliches Geschlecht, initial erhöhter Blutdruck, erhöhte Glykämie, höhere NIHSS-Werte	Einschluss von Patienten mit endovaskulärer Behandlung. Ausschluss von Patienten, die eine HT später als 24 h nach der Behandlung entwickelten.
Muscari A. et al. (2020) (68)	Durchmesser der cerebralen Läsion (CLD – <i>cerebral lesion diameter</i>), Hämoglobin, Glykämie, Vorbehandlung mit Antikoagulantien, Ödem mit raumforderndem Effekt (<i>mass effect</i>)	Ausschließlich CT-Bilddiagnostik, Ausschluss von lakunären Infarkten.
Grifoni, E. et al. (2023) (78)	NIHSS-Score ≥ 8 bei Aufnahme, kardioembolische Ätiologie, Not-Revaskularisation, vorbekannte TIA/Infarkt, Verschluss der größeren Gefäße (<i>major vessel occlusion</i>)	Einschluss von Patienten mit endovaskulärer Behandlung. Keine Differenzierung zwischen relevanten und nicht relevanten HT. Nur die initialen Blutdruckwerte wurden beachtet.
Andrade J.B.C. et al. (2020) (69)	Ischämievolumen, Vorbehandlung mit antithrombotischer Medikation, neurologische Ausprägung, Alter, initiale Hyperglykämie, initiale Hypertension, kardioembolische Ätiologie	Studie basiert auf Expertenmeinung/Befragung
Saposnik G. et al (2013) (71)	Alter und der initiale NIHSS-Wert	Vorgeschlagener SPAN-100-Score primär für Abschätzung des Outcomes nach rt-PA und für RF einer HT

Tabelle 19: (fortgesetzt)

Balian N.R. et al. (2017) (72)	Alter, vorbekannter Hypertonus, Vorhofflimmern, chronische Niereninsuffizienz, Vormedikation mit OAK	Einschluss von nicht lakunären Infarkten, Ausschluss von "small artery strokes" nach TOAST Kriterien (Adams et al., 1993). Die Diagnosestellung basierte ausschließlich auf CT-Bildgebung.
Tan S. et al. (2014) (70)	Vorhofflimmern, großes Infarktareal	Studie betrifft nur Patienten mit spontanem Verlauf nach der Ischämie
Larrue, V. et al., (2001) (43)	Therapie mit rt-PA, Ausprägung der parenchymalen Hypodensität im initialen CT, kongestive Herzinsuffizienz, fortgeschrittenes Alter, initialer SBP, Vormedikation mit ASS vor Anwendung der rt-PA	Studie betrifft nur Patienten mit rt-PA-Behandlung mit Vorstellung innerhalb der 6 h nach Symptombeginn. Altersgrenze der eingeschlossenen Patienten 18-80 Jahre.
Xu X. et al. (2017) (79)	Mittlerer systolischer Druck (MSP- <i>level of mean systolic pressure</i>) 24 h nach rt-PA-Behandlung ≥ 140 mmHg, Alter ≥ 80 Jahre, NIHSS-Wert, Fibrogen-Konzentration vor rt-PA-Behandlung	Keine Differenzierung zwischen relevanten und nicht relevanten HT. Altersgrenze der eingeschlossenen Patienten im Alter von 25-86 Jahre.
Hao Y. et al. (2023) (77)	Vorhofflimmern, initialer diastolischer Blutdruck, initialer NIHSS-Wert, Zeitintervall bis rt-PA-Behandlung	Studie betrifft nur Patienten mit intravenöser rt-PA-Behandlung
Wang R. et al. (2019) (76)	Rauchen, verlängerte aPTT, niedrige Fibrogen-Konzentration, niedrige Thrombozyten-Zahl	Studie betrifft nur Patienten mit intravenöser rt-PA-Behandlung. Keine Differenzierung zwischen relevanten und nicht relevanten HT.

Übersicht der Literatur zum Thema Risikofaktoren und Prädiktoren einer hämorrhagischen Transformation bei ischämischen Hirninfarkten. In der letzten Spalte finden sich Unterschiede zur vorliegenden Studie hinsichtlich der Durchführung, des Patientenkollektivs und der Einschluss-/Ausschlusskriterien. RF = Risikofaktor, HT = hämorrhagische Transformation, h = Stunden, NIHSS-Score = *National Institutes of Health Stroke Scale*, rt-PA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Alteplase, CLD = Durchmesser der cerebralen Läsion, CT = Computertomographie, TIA = transitorische ischämische Attacke, SPAN-100-Score = *Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale*, OAK = orale Antikoagulanzen, TOAST = *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*, SBP = systolischer Blutdruck, MSP = mittlerer systolischer Druck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, ASS = Acetylsalicylsäure, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Tabelle 20: Test auf Normalverteilung der parametrischen Variablen mit dem Shapiro-Wilk-Test für die No-rt-PA-Gruppe und rt-PA-Gruppe.

Abhängige Variable	<i>M</i>	<i>Mdn</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
No-rt-PA									
Alter (Jahr)	73,6	76,0	12,9	-0,63	0,02	28,0	101,0	0,95	<0,001*
MAP (mmHg)	124,6	122,0	17,3	0,46	-0,01	83,0	174,0	0,98	0,001*
SBP (mmHg)	187,6	187,0	23,5	0,00	-0,51	124,0	251,0	0,99	0,250
HbA1c (%)	6,1	5,6	1,3	2,48	7,71	4,1	13,8	0,70	<0,001*
LDL (mg/dl)	124,9	121,0	44,2	0,85	1,41	34,0	350,0	0,99	0,013*
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9	2,0	0,9	-0,36	-0,90	0,0	3,0	0,82	<0,001*
Infarktgröße (ml)	20,8	12,2	22,0	2,30	6,05	1,0	141,0	0,71	<0,001*
NIHSS (Pkt.)	4,3	3,0	4,0	1,84	4,25	0,0	25,0	0,83	<0,001*
GGT (U/l)	39,2	26,0	44,1	4,47	28,84	8,0	498,0	0,50	<0,001*
GFR (ml/min)	71,6	69,0	27,6	2,80	31,21	12,0	414,0	0,98	0,010*
rt-PA									
Alter (Jahr)	74,9	77,0	13,8	-0,78	0,33	32,0	99,0	0,95	<0,001*
MAP (mmHg)	125,1	124,0	17,7	0,64	1,05	87,0	192,0	0,98	0,010*
SBP (mmHg)	187,0	187,0	22,9	0,02	0,46	125,0	268,0	0,99	0,423
HbA1c (%)	5,9	5,5	1,2	3,49	16,32	4,6	13,1	0,69	<0,001*
LDL (mg/dl)	116,3	114,0	39,1	0,83	1,76	28,0	274,0	0,96	<0,001*
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,8	2,0	0,9	-0,11	-1,02	0,0	3,0	0,86	<0,001*
Infarktgröße (ml)	25,3	17,5	21,2	1,93	3,86	3,3	110,7	0,78	<0,001*
NIHSS (Pkt.)	6,3	5,0	3,9	1,27	2,28	0,0	22,0	0,91	<0,001*
GGT (U/l)	36,6	23,0	40,1	3,53	14,56	8,0	273,0	0,59	<0,001*
GFR (ml/min)	68,4	63,0	24,8	0,32	0,00	11,0	148,0	0,98	0,015*

Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der parametrischen Variablen in der rt-PA-Gruppe und der No-rt-PA-Gruppe. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden mit * markiert und sprechen für eine nicht normale Verteilung der Daten. No-rt-PA = keine Thrombolyse-Behandlung mit rt-PA, rt-PA = rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator, Alteplase, M = Mittelwert, Mdn = Median, SD = Standardabweichung, Sk. = Schiefe, Kurt. = Exzess, Min. = minimaler Wert, Max. = maximaler Wert, W = Wert der Teststatistik, p = statistische Signifikanz für Shapiro-Wilk-Test, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, LDL = *low density lipoprotein*, mg/dl = Milligramm/Deziliter, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, U/l = Unit/Liter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml/min = Milliliter/Minute.

Tabelle 21: Test auf Normalverteilung der parametrischen Variablen mit dem Shapiro-Wilk-Test für Patienten ohne und mit HT.

Abhängige Variable	<i>M</i>	<i>Mdn</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
No-HT									
Alter (Jahr)	73,6	76,0	13,2	-0,60	-0,05	28,0	101,0	0,96	<0,001*
MAP (mmHg)	123,9	123,0	16,4	0,40	0,14	83,0	174,0	0,98	0,001*
SBP (mmHg)	186,5	186,5	22,7	-0,07	-0,37	124,0	244,0	0,99	0,302
HbA1c (%)	6,0	5,6	1,3	2,61	8,84	4,1	13,8	0,67	<0,001*
LDL (mg/dl)	124,0	118,0	43,6	0,92	1,65	34,0	350,0	0,98	<0,001*
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9	2,0	0,9	-0,34	-0,93	0,0	3,0	0,83	<0,001*
Infarktgröße (ml)	19,4	12,2	19,9	2,46	7,19	1,0	141,0	0,76	<0,001*
NIHSS (Pkt.)	4,5	4,0	3,9	1,74	4,22	0,0	25,0	0,87	<0,001*
GGT (U/l)	38,1	25,0	41,3	3,76	18,30	8,0	371,0	0,62	<0,001*
GFR (ml/min)	71,3	68,5	27,6	2,61	28,65	11,0	414,0	0,98	0,001*
HT									
Alter (Jahr)	75,2	78,0	12,2	-1,10	1,61	34,0	97,0	0,90	0,001*
MAP (mmHg)	131,3	129,0	22,9	0,48	-0,19	91,0	192,0	0,97	0,238
SBP (mmHg)	193,4	196,0	26,2	0,20	0,30	148,0	268,0	0,96	0,099
HbA1c (%)	6,3	5,8	1,5	2,53	7,26	5,0	13,0	0,89	<0,001*
LDL (mg/dl)	119,1	118,0	41,9	0,31	-0,30	28,0	236,0	0,99	0,913
Leukoaraiose (Fazekas 1-4)	1,9	2,0	0,9	-0,10	-0,92	0,0	3,0	0,87	<0,001*
Infarktgröße (ml)	39,2	32,5	28,9	1,21	1,12	2,8	135,7	0,79	<0,001*
NIHSS (Pkt.)	6,2	5,0	5,1	1,04	0,36	0,0	21,0	0,92	0,002*
GGT (U/l)	43,6	26,5	58,2	5,61	39,57	8,0	498,0	0,45	<0,001*
GFR (ml/min)	68,9	66,5	22,5	0,13	0,06	12,0	138,0	0,97	0,371

Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der parametrischen Variablen in der HT-Gruppe und der No-HT-Gruppe. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden mit * markiert und sprechen für eine nicht normale Verteilung der Daten. No-HT = keine hämorrhagische Transformation, HT = hämorrhagische Transformation, M = Mittelwert, Mdn = Median, SD = Standardabweichung, Sk. = Schiefe, Kurt. = Exzess, Min. = minimaler Wert, Max. = maximaler Wert, W = Wert der Teststatistik, p = statistische Signifikanz für Shapiro-Wilk-Test, MAP = mittlerer arterieller Druck, SBP = systolischer Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, HbA1c = glykierte Hämoglobin-Fraktion, LDL = *low density lipoprotein*, mg/dl = Milligramm/Deziliter, ml = Milliliter, NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*, Pkt. = Punktzahl, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, U/l = Unit/Liter, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ml/min = Milliliter/Minute.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Rüdiger J. Seitz, für die Betreuung dieser Arbeit, die unermüdliche, mannigfaltige Hilfe und Ideengebung, sowie mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung mit differenzierten Anmerkungen, die mir einen kritischen Einblick in die Thematik ermöglichten. Die zahlreichen Gespräche habe ich immer als Ermutigung und Motivation für die weitere Arbeit empfunden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bernd Turowski für die wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Partner Dr. Tim B. Reuter für seine hilfreiche Unterstützung und sein Verständnis bedanken, die mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung dieser Arbeit gegeben haben.

Frau Reinhild Otterbein für ihre wertvolle Unterstützung bei der Redaktion und den Korrekturen, die zur Verbesserung des Textes beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Mutter Anna Pyszniewska, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichte und die mich bei jedem wichtigen Projekt in meinem Leben immer unterstützt.