

Aus der
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender)

**Einfluss von Laborparametern auf die Behandlung von
zerebralen Ischämien mittels intravenöser Lysetherapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020

vorgelegt von
Lena Ines Adams
geboren am 22.02.1993
in Köln

Tag der Promotion: 7. Januar 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2. Englische Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
2.1 Definition und Ätiologie	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathophysiologie.....	6
2.4 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	6
2.5 Aufbau von Alteplase: Rekombinanter Gewebefibrinolyse-aktivator	11
2.6 Bedeutung des Faktors Zeit	11
2.7 Fragestellung.....	13
3. Material und Methodik	14
3.1 Patientenauswahl und Patientenerfassung	14
3.2 Datenerhebung	14
3.3 Statistische Auswertung	19
4. Ergebnisse	20
4.1 Darstellung des Gesamtkollektivs.....	20
4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	21
4.2.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	21
4.2.2 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters	21
4.2.3 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Zeitfensters ohne Lysetherapie	22
4.2.4 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Zeitfensters mit Lysetherapie	23
4.3 Darstellung der anamnestisch erhobenen Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten innerhalb des 4,5-Stunden- Lysezeitfensters	24
4.4 Darstellung der anderweitig erhobenen Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten innerhalb des 4,5-Stunden-Lysezeitfensters	25

4.5 Vergleich der NIHSS-und Rankin-Werte zwischen der Gruppe, die eine Lysetherapie erhalten hat und der Gruppe, die von der Lysetherapie ausgeschlossen wurde	27
4.6 Vergleich der Laborparameter zwischen Patientinnen und Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, und Patientinnen und Patienten, die keine Lysetherapie erhielten	28
4.7 Darstellung der Laborparameter des Gesamtkollektivs im Vergleich mit Patientinnen und Patienten, die aufgrund von pathologischen Laborwerten ausgeschlossen wurden.	29
4.8 Darstellung der Verteilung der CRP-Werte als Boxplot.....	30
4.9. Darstellung der Streuung der pathologischen CRP-Werte	31
4.10 Darstellung der Gerinnungsparameter als Violinen-Plot	32
4.11. Darstellung der Streuung der Gerinnungswerte.....	33
5. Diskussion	35
5.1 Einleitung	35
5.2 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	36
5.3 Vergleich mit der aktuellen Studienlage	38
5.4 Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Laborwerten von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden.....	43
5.5 Bedeutung der Point-of-Care Diagnostik.....	45
5.6. Limitationen der Arbeit.....	46
5.7 Schlussfolgerung	47
6. Literaturverzeichnis	49
7. Danksagung	61
8. Lebenslauf.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss des Behandlungsbeginns auf den Behandlungseffekt	12
Abbildung 2: Darstellung des Gesamtkollektivs	20
Abbildung 3: Darstellung der Laborparameter des Gesamtkollektivs	29
Abbildung 4: Darstellung der Verteilung der CRP-Werte	30
Abbildung 5: Darstellung der Streuung pathologischer CRP-Werte	31
Abbildung 6: Darstellung der Gerinnungsparameter	32
Abbildung 7: Darstellung der Streuung der Gerinnungsparameter	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Kontraindikation für die Durchführung der Lysetherapie	16
Tabelle 2: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	21
Tabelle 3: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters.....	22
Tabelle 4: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters ohne Lysetherapie	22
Tabelle 5: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters mit Lysetherapie.....	23
Tabelle 6: Verteilung der anamnestisch erhobenen Kontraindikationen der Lysetherapie	24
Tabelle 7: Verteilung der Kontraindikationen der Lysetherapie	25
Tabelle 8: Rankin und NIHSS-Werte bei Gruppe mit Lysetherapie und Gruppe ohne Lysetherapie	27
Tabelle 9: Vergleich der Laborparameter der Gruppe mit Lysetherapie und der Gruppe ohne Lysetherapie	28

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CCT	Kranielle Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNT	Door-to-Needle-Time
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
INR	International Normalized Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NOAK	Nicht-Vitamin-K-Antagonisten orales Antikoagulantium
OTT	Onset-to-Treatment-Zeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator (Deutsch: rekombinanter Plasminogenaktivator)
SD	Standardabweichung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
t-PA	tissue plasminogen activator (Deutsch: Plasminogenaktivator)
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Bei einem ischämischen Schlaganfall handelt es sich um ein akut auftretendes fokales neurologisches Defizit infolge einer Obstruktion eines hirnversorgenden Gefäßes. Durch die fehlende Blutversorgung kommt zu einer Schädigung von Hirngewebe. Vor dem irreversiblen Untergang von Hirngewebe besteht initial ein „tissue at risk“, also Gewebe, welches sich durch eine zeitnahe Reperfusion wieder regenerieren lässt. Zur Reperfusion steht neben der mechanischen Thrombektomie als einziges zugelassenes Pharmakotherapeutikum die systemische intravenöse Thrombolyse innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters mittels Alteplase zur Verfügung. Die Indikationen und Kontraindikationen einer Therapie mit Alteplase sind in den zurückliegenden Jahren immer wieder angepasst worden. Unverändert kann aber davon ausgegangen werden, dass der Therapieerfolg (auch für die mechanische Thrombektomie) zeitabhängig ist und mit zunehmender Symptombdauer geringer wird, so dass ein möglichst unverzüglicher Therapiebeginn anzustreben ist. Vor Einleitung einer Thrombolyse muss neben der Erhebung klinischer Parameter und der Durchführung einer zerebralen Bildgebung eine Laboruntersuchung erfolgen. Das Warten auf deren Ergebnisse kann zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Aus diesem Grund wird in der klinischen Praxis oft auf ein solches Abwarten verzichtet, um die Lysetherapie ohne Verzug einleiten zu können. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie oft alleine anhand der Laborparameter Kontraindikationen zur Durchführung der intravenösen Thrombolyse identifiziert werden können.

Methodik: Mittels retrospektivem Studiendesign wurden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2014 am Universitätsklinikum Homburg mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls aufgenommen wurden. Die Ermittlung dieser Patientengruppe erfolgte anhand der ICD-Kodierung, wobei alle Patientinnen und Patienten mit der ICD-Kodierung I63.0-I63.8 in die Auswertung einbezogen wurden. Insgesamt wurden 961 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen anhand der Durchsicht der Patientenakten ermittelt werden konnte, in welchem Zeitfenster diese die Klinik erreichten und welche Kontraindikationen für den Verzicht der Durchführung der intravenösen Lysetherapie verantwortlich waren. Es wurden darüber hinaus bei allen Patientinnen und Patienten

Laborwerte, welche zur Ermittlung von Kontraindikationen der Lysetherapie beitragen können, erfasst.

Ergebnisse: Von den 961 Patientinnen und Patienten erreichten 378 Patientinnen und Patienten die Klinik innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters. Beim übrigen Teil des Gesamtkollektivs (n=583) betrug der Zeitabstand zwischen Beginn der Symptomatik und der Klinikaufnahme mehr als 4,5 Stunden. In diesen Fällen konnte nur eine Off-Label-Anwendung der Lysetherapie erwogen werden, welche in zwei Fällen durchgeführt wurde. Von den 378 Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysezeitfensters die Klinik erreichten, erhielten 89 Patientinnen und Patienten eine intravenöse Lysetherapie. Nach Analyse der Daten ergab sich, dass nur in zwei Fällen allein aufgrund von pathologischen Laborergebnissen von der Durchführung einer intravenösen Lysetherapie abgesehen wurde. Ferner zeigte sich bei der Auswertung der Laborergebnisse ein signifikanter Gruppenunterschied für die Laborwerte CRP, die Gerinnungswerte (PTT und Thrombinzeit) sowie die ALAT als Leberfunktionswert. Es liegt nahe anzunehmen, dass Komorbiditäten, die für einen Anstieg dieser Werte verantwortlich waren auch zum Ausschluss von der Lysetherapie führten.

Schlussfolgerung: Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass nur in Ausnahmefällen (n=2) anhand der Laborergebnisse Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie ermittelt werden konnten. Somit nehmen die Laborergebnisse eine eher untergeordnete Rolle bei Behandlung mittels intravenöser Thrombolyse ein. Dies bestätigt die mittlerweile an vielen Kliniken etablierte Praxis, auf ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors zu verzichten. Um dennoch nicht gänzlich auf die Ergebnisse der Laborwerte verzichten zu müssen, gibt es die Möglichkeit der Point-of-Care-Labordiagnostik. Hierbei konnte bereits gezeigt werden, dass dies eine sehr genaue Methode ist, um verschiedene Laborwerte zu ermittelt. Allerdings gibt es hierbei eine Einschränkung dahingehend, dass pathologische Gerinnungswerte nochmals vom Zentrallabor überprüft werden müssen.

1.2. Englische Zusammenfassung

Background and Purpose: Stroke is the second most frequent cause of death worldwide and one of the leading causes of morbidity and mortality. An ischemic stroke is an acute focal neurological deficit due to obstruction of a brain-supplying vessel. The lack of blood supply leads to the destruction of brain tissue. Before the irreversible destruction of brain tissue, there is initially a "tissue at risk", i.e. tissue that can be regenerated by a timely reperfusion. In addition to mechanical thrombectomy, the only approved pharmacotherapeutic agent available for reperfusion is systemic intravenous thrombolysis by means of Alteplase within a 4.5 hour time window. The indications and contraindications of Alteplase therapy have been repeatedly adapted in recent years. However, it can still be assumed that the success of therapy (also for mechanical thrombectomy) is time-dependent and decreases with increasing symptom duration, so that the aim is to start therapy as soon as possible. Before thrombolysis is initiated, a laboratory examination must be performed in addition to a neurological examination and imaging. Waiting for the results may delay the initiation of therapy. For this reason, clinical practice often does not wait for the results in order to accelerate the initiation of lysis therapy. This study deals with the question of how often contraindications for intravenous thrombolysis could be identified on the basis of laboratory parameters.

Methods: By means of retrospective study design, all patients who were admitted to the University Hospital Homburg in 2014 with the diagnosis of an ischaemic stroke were included. The determination of this patient group was based on ICD coding, whereby all patients with ICD coding I63.0-I63.8 were included in the evaluation. A total of 961 patients were included in the evaluation. By reviewing the patient files, it was possible to determine in which time window they reached the clinic and which contraindications were responsible for the decision not to carry out intravenous lysis therapy. In addition, laboratory values were recorded in all patients which could contribute to the determination of contraindications for lysis therapy.

Results: Of the 961 patients, 378 reached the clinic within the 4.5 hour time window. For the remaining part of the total collective (n=583), the interval between the onset of symptoms and hospital admission was more than 4.5 hours. In these cases, only an off-label application of lysis therapy could be considered, which was performed in two cases. Of the 378 patients who reached the clinic within the lysis time window, 89 received intravenous lysis therapy. After analysis of the data, it was found that intravenous lysis therapy was not performed in only two

cases solely on the basis of pathological laboratory results. Furthermore, the evaluation of the laboratory results showed a significant group difference for the laboratory values CRP, the coagulation values (PTT and thrombin time) and the ALAT as liver function value. It is reasonable to assume that comorbidities that were responsible for an increase in these values also led to exclusion from lysis therapy.

Conclusion: The above-mentioned results show that contraindications for lysis therapy could only be determined on the basis of the laboratory results in individual cases (n=2). The laboratory results therefore play a rather minor role in treatment with intravenous thrombolysis. This confirms the practice established in many clinics to refrain from waiting for the results of the central laboratory. However, in order not to have to renounce completely of the results of the laboratory values, there is the possibility of point-of-care laboratory diagnostics. It has already been shown that this is a very precise method for determining different laboratory values. However, there is a limitation that pathological coagulation values must be checked again by the central laboratory.

2. Einleitung

2.1 Definition und Ätiologie

Der Begriff „Schlaganfall“ bezeichnet eine heterogene Krankheitsgruppe, bei der es aufgrund vaskulärer Mechanismen zu einem akut auftretenden neurologischen Defizit kommt. Basierend auf der zugrundeliegenden Pathologie wird zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden (Ringelstein 2007). Während die zerebralen Ischämien ungefähr 85% aller Schlaganfälle umfassen, nehmen die intrazerebralen Blutungen einen Anteil von 15% ein (Diener 2018).

Unter einem ischämischen Schlaganfall versteht man ein akutes, fokales-neurologisches Defizit, welches Folge einer Durchblutungsstörung des Gehirns ist. Dies ist auf eine unzureichende Blut- und Sauerstoffversorgung zurückzuführen, die schließlich zu einem Untergang des Hirngewebes führt (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls).

Ätiologisch führen Stenosen oder Verschlüsse zerebraler Gefäße zu einem ischämischen Schlaganfall. Ein solcher Verschluss kann einerseits lokal durch Mikroangiopathien (Wandveränderungen kleiner Gefäße), aber auch durch Makroangiopathien (arteriosklerotisch bedingte Plaquebildung mit lokaler Thrombosierung) sowie kardioembolisch in Folge der Embolisation kardialer Thromben entstehen (Diener 2018). Es besteht ferner die Möglichkeit der Kombination mehrerer Mechanismen (Caplan and Hennerici 1998).

2.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen und zudem eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität (Donnan et al. 2008).

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation stellt der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache weltweit dar und bedingt jährlich 5,8 Millionen Tote (Stand 2016) (WHO). Durch Hochrechnungen des Erlanger Schlaganfallregisters konnte ermittelt werden, dass in Deutschland jährlich 196.000 Menschen einen erstmaligen und 66.000 Menschen einen wiederholten Schlaganfall erleiden (Heuschmann P.U. 2010). Im Jahr 2017 verstarben in Deutschland 55.405 Patientinnen und Patienten an einer zerebrovaskulären Erkrankung, wobei der Schlaganfall die wichtigste Entität darstellte. Somit ist der Schlaganfall auch in Deutschland weiterhin die zweithäufigste Todesursache (Stand 2017) (Statistisches Bundesamt). Zudem handelt es sich bei dieser Erkrankung um die Krankheit mit dem größten Risiko einer bleibenden Behinderung im Erwachsenenalter (Ringelstein 2007). Der Schlaganfall zählt

aufgrund des demographischen Wandels insbesondere in den westlichen Industrienationen zu den Krankheitsbildern, die für die Gesellschaft eine bedeutende Herausforderung darstellen (Heuschmann P.U. 2010). Es konnte bewiesen werden, dass die Inzidenz für Schlaganfälle in hochentwickelten Ländern in den letzten Jahrzehnten rückläufig war, während einkommensschwächere Länder einen Anstieg der Schlaganfallinzidenz verzeichneten. Insgesamt ist weltweit die absolute Zahl der Schlaganfallpatientinnen und -patienten und somit auch die globale Gesamtbelastung durch Schlaganfälle gestiegen (Feigin et al. 2014).

2.3 Pathophysiologie

Der auf die mangelnde Durchblutung folgende Gewebeschaden im Gehirn tritt beim ischämischen Schlaganfall schon innerhalb weniger Minuten ein. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass Neurone einen hohen Energiebedarf aufweisen, zugleich aber nicht über ausreichende Energiespeicher verfügen (Hermann 2010). Man unterscheidet hier zwischen einer ischämischen Kernzone, die unmittelbar an das verschlossene Gefäß angrenzt, sowie einer diese Kernzone umgebenden Randzone. Diese Randzone wurde erstmals von Astrup et al. beschrieben und im Verlauf als „Penumbra“ (lat. Halbschatten) oder „tissue at risk“ bezeichnet. Während die Kernzone irreversibel geschädigt ist, da es aufgrund fehlender Stoffwechselfvorgänge bereits zu einer Nekrose gekommen ist, ist die Penumbra zunächst nur reversibel geschädigt. Bei der Penumbra handelt es sich um Gewebe, das einen gestörten Funktionsstoffwechsel, aber noch bestehenden Strukturstoffwechsel aufweist (Astrup, Siesjö, and Symon 1981). Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine zeitnahe Reperfusion zu einer Regeneration des Gewebes der Penumbra und somit zu einer Verringerung der Infarktausdehnung führen kann (Kaplan et al. 1991). Da diese Regeneration zeitabhängig ist, muss die Einleitung der Therapie zügig erfolgen, um eine weitere Nekrose von Hirngewebe zu verhindern.

2.4 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Bisher gibt es drei evidenzbasierte und zugelassene Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls: Die Behandlung auf einer spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit), die intravenöse Thrombolyse mit dem rekombinanten Plasminogenaktivator (rt-PA) sowie die seit 2015 in die Leitlinien aufgenommene mechanische Rekanalisation (Diener 2018),(DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015).

Die Behandlung auf einer Stroke Unit, die bestimmte Qualitätsstandards erfüllt und speziell auf die Behandlung von Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatientinnen und -patienten ausgerichtet ist, führt zur Reduktion von Mortalität und Abhängigkeit (Stroke Unit Trialists 2007). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auf einer Stroke Unit im Vergleich zu der Normalstation vermehrt Thrombolyse durchgeführt werden (Dirks et al. 2011).

Seit 2015 wurden die Leitlinien zur Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle um die endovaskuläre Therapie erweitert, die zur Behandlung von großen arteriellen Gefäßverschlüssen der vorderen Zirkulation eingesetzt werden sollte. Der Nutzen durch die mechanische Rekanalisation konnte erstmals durch die „MR CLEAN“-Studie nachgewiesen werden (Berkhemer et al. 2015).

Auch der positive Effekt des kombinierten Einsatzes von mechanischer Thrombektomie und intravenöser Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten, die einen großen Gefäßverschluss der vorderen Zirkulation aufwiesen, konnte durch mehrere prospektive Studien belegt werden (Goyal et al. 2015; Berkhemer et al. 2015; Campbell, Mitchell, and Investigators 2015; Jovin et al. 2015). Die mechanische Rekanalisation sollte innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden, kann jedoch auch im erweiterten Zeitfenster noch sinnvoll sein (Motyer et al. 2017). Dabei unterstützen neuere Studien die Erweiterung des Zeitfensters auf 12 Stunden (POSITIVE Studie: PerfusiOn Imaging Selection of Ischemic STroke Patlents for EndoVascular ThErapy) oder sogar bis auf 24 Stunden (DAWN Studie: DWI/PWI and CTP Assessment in the Triage of Wake-up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention) (Park 2017).

Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA ist bislang die einzig zugelassene Pharmakotherapie für den ischämischen Schlaganfall. In praktisch allen nationalen, europäischen und internationalen Leitlinien wird sie dementsprechend als Erstlinientherapie empfohlen (Kohrmann et al. 2007). Die Lysetherapie sollte innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgen mit einer Dosierung von 0,9 mg/kg, wobei die ersten 10% als Bolus verabreicht werden, während die weiteren 90% anschließend als Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten appliziert werden (Maximaldosis beträgt 90 mg) (Gebrauchsinformation Alteplase). In den USA ist die Lysetherapie in einem 3 Stunden Zeitfenster zu gelassen, wobei die aktuellen Leitlinien eine Erweiterung des Zeitfensters auf ebenfalls 4,5 Stunden vorsehen (Powers et al. 2018).

Für die Durchführung dieser Therapie gibt es verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien. Neben den in der Zulassung für Actilyse festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien („on-label“) hat sich im klinischen Alltag eine Erweiterung der Behandlungsindikation entwickelt („off-

label“ Anwendung). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Gebrauchsinformation von Alteplase (Actilyse®) basieren auf der Zulassungsstudie und sind aus diesem Grund im Vergleich zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinien für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls in vielen Bereichen restriktiver. Es handelt sich hierbei teilweise nicht um evidenzbasierte Ausschlusskriterien (Breuer et al. 2011).

In der Gebrauchsinformation von Alteplase wird zwischen allgemeinen Ausschlusskriterien und speziell auf die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls gerichteten Ausschlusskriterien differenziert. Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien zählen vor kurzem aufgetretene schwere Blutungen (eines Körperteils oder innerhalb des Gehirns und Schädels), Gerinnungsstörungen oder erhöhte Blutungsneigungen, unkontrollierbare Hypertonie sowie bestimmte Erkrankungen wie Endokarditis, Perikarditis, akute Pankreatitis, Ösophagusvarizen, Aneurysma, Magen- oder Darmgeschwüre, schwere Lebererkrankungen und bestimmte Tumorerkrankungen. Weitere allgemeine Kontraindikationen sind die Einnahme oraler Antikoagulantien, stattgehabte Operationen des Gehirns oder Rückenmarks, größere Operationen in den letzten drei Monaten, kürzlich erfahrene Punktionen großer Blutgefäße, die Geburt eines Kindes oder eine externe Herzdruckmassage innerhalb der letzten 10 Tage.

Die speziell auf die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls bezogenen Ausschlusskriterien für die Durchführung der Thrombolyse mittels Alteplase umfassen eine länger als 4,5 Stunden anhaltende Symptombdauer, eine nur leicht oder sehr schwer ausgeprägte Symptomatik, eine schnell rückläufige Symptomatik, einen bereits stattgehabten Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate, Symptome, die eine Gehirnblutung vermuten lassen, sowie ein abgelaufener konvulsiver Anfall zu Beginn der Schlaganfallsymptomatik. Darüber hinaus werden eine pathologische Thromboplastinzeit, ein erniedrigter Thrombozytenwert, abnorme Glukosewerte (unter 50mg/dl und über 400mg/dl), sowie ein Hypertonus (über 185/110 mmHg), der nur durch Injektion eines Arzneimittels normalisiert werden kann, als Kontraindikationen genannt. Auch eine diabetische Grunderkrankung mit bereits erlittenem Apoplex oder ein Alter von unter 18 oder über 80 Jahren führen laut Gebrauchsinformation zu einem Ausschluss der Lyse (Gebrauchsinformation Alteplase).

In den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls (Stand 2015) wird für bestimmte der oben genannten Ausschlusskriterien eine andere Empfehlung ausgesprochen. So wird die Altersbegrenzung von 80 Jahren aufgehoben, da neuere Studien zeigten, dass auch über 80-jährige Patientinnen und Patienten von der thrombolytischen Therapie profitieren würden, ohne

dabei eine erhöhte Komplikationsrate aufzuweisen (Berrouschot et al. 2005; Sandercock et al. 2012).

Darüber hinaus wird in den aktuellen Leitlinien darauf hingewiesen, die Lysetherapie bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit rückläufigen und leichteren Symptomen, einem bereits stattgehabten Apoplex oder einer größeren Operation innerhalb der letzten drei Monate, bei Patientinnen und Patienten, die eine diabetische Grunderkrankung und einen Schlaganfall in der Krankengeschichte aufweisen, sowie bei Patientinnen und Patienten mit einem konvulsiven Anfall zu Beginn der Symptomatik, nicht kategorisch auszuschließen. Hier sollte der mögliche Nutzen der Patientin/des Patienten gegenüber den Risiken der Therapie geprüft werden (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015).

Des Weiteren wird auch das Ausschlusskriterium der Einnahme oraler Antikoagulantien in der aktuellen Leitlinie für die Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls ausgeweitet. Auch bei Patientinnen und Patienten, die aktuell eine Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon und Warfarin) aufweisen und bei denen der INR-Wert nicht über 1,7 (Normwert 1) erhöht ist, kann eine Lysetherapie in Betracht gezogen werden. Dies ergibt sich daraus, dass auch für diese Patientinnen und Patienten ein Nutzen gezeigt werden konnte (Frank et al. 2013), während sich zugleich keine signifikante Risikozunahme für eine Blutung oder die Mortalität zeigte (Mazya et al. 2013). Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit einem der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulantien (NOAKs) (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) therapiert wurden, können unter der Voraussetzung von normwertigen Ergebnissen bei der Durchführung spezifischer Gerinnungstests mit rt-PA behandelt werden. Eine weitere Möglichkeit zur Therapie mit Alteplase bei Patientinnen und Patienten unter NOAK- Therapie, ist die Sicherstellung, dass die Einnahme der Medikamente in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Schlaganfallsymptomatik nicht erfolgt ist und eine uneingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015).

Auch das Zulassungskriterium des Zeitfensters variiert in den aktuellen Leitlinien. So kann bei bestimmten Patientinnen und Patienten die Thrombolyse unter Berücksichtigung der Bildgebungsparameter auch bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn als individueller Heilversuch erfolgen. Hier konnte eine Studie demonstrieren, dass auch nach sechs Stunden die Lysetherapie das Outcome der Patientinnen und Patienten verbessert (Sandercock et al. 2012). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit Wake-Up-Stroke, auf Basis einer cMRT-Untersuchung, das Outcome durch Anwendung der intravenösen Lysetherapie verbessert werden kann (Thomalla et al. 2018).

2.5 Entwicklung der intravenösen Thrombolyse

Die Entdeckung thrombolytischer Agentien erfolgte in den 1930er Jahren. Man fand heraus, dass bestimmte aus Bakterien stammende Substanzen, wie beispielsweise die Streptokinase, das fibrinolytische System aktivieren können (Rother, Ford, and Thijs 2013). 1979 konnte von Collen und seinen Mitarbeitern beobachtet werden, dass das natürlich vorkommende Fibrinolytikum t-PA eine spezifische Affinität zu Fibrin aufweist (Collen and Lijnen 2009). Rijken et al. gelang es im gleichen Jahr t-PA erstmals zu isolieren (Rijken and Collen 1981; Collen and Lijnen 2009). Bereits einige Jahre später wurde es möglich, rekombinantes t-PA (rt-PA) herzustellen (Rother, Ford, and Thijs 2013).

1995 konnte erstmals der Nutzen der Lysetherapie mit rt-PA durch die randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde NINDS-Studie gezeigt werden. Hier wurde rt-PA mit einer Dosierung von 0,9 mg/kg innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden nach Symptombeginn angewendet. Es ergab sich ein verbessertes klinisches Outcome im Vergleich zur Placebogruppe nach 3 Monaten, allerdings auch ein erhöhtes Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt 1995). Vor allem wegen der überzeugenden Ergebnisse dieser Studie, erfolgte in den USA 1996 die Zulassung für den Einsatz von rt-PA. In Europa und Deutschland erfolgte die Zulassung für die Anwendung von rt-PA im Jahr 2000 (Kohrmann et al. 2007).

Zwischen 1995 und 2008 wurden dann in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studien (ECASS-1/2/3, ATLANTIS-A und EPITHET) der Nutzen und die Sicherheit der Thrombolyse mit rt-PA näher untersucht (Hacke et al. 1995; Hacke et al. 1998; Hacke et al. 2008; Clark et al. 1999; Davis et al. 2008). Hier konnte allerdings nur die ECASS-3 Studie einen überzeugenden Nutzen der Lysetherapie zeigen, auch in einem erweiterten Lysezeitfenster von 4,5 Stunden (Hacke et al. 2008). Die Daten des SITS-MOST Registers, welches die Anwendungen der Lysetherapie bei Schlaganfallpatientinnen und -patienten in vielen Ländern Europas erfasst, konnten den positiven Effekt der Lysetherapie mit Alteplase nochmals bestätigen (Kohrmann et al. 2007). Aufgrund der Ergebnisse der ECASS-3 Studie wurde die Zulassung für die Anwendung von rt-PA im Jahr 2011 in Deutschland auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn erweitert (Schulz 2014).

Bis heute ist Alteplase das einzige Medikament, das für die Thrombolyse bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls zugelassen ist (Acheampong and Ford 2012).

2.5 Aufbau von Alteplase: Rekombinanter Gewebelasminogenaktivator

Alteplase ist eine rekombinante Form des natürlich vorkommenden Plasminogenaktivators t-PA, welcher vor allem von Endothelzellen produziert wird (Acheampong and Ford 2012). T-PA bindet an Fibrin und bildet einen Fibrin-t-PA-Plasminogen-Komplex, wobei es zur Umwandlung von Plasminogen in Plasmin kommt. Plasmin, eine Serinprotease, spaltet Fibrin, was eine Auflösung temporärer Thromben zur Folge hat (Jansen 2011).

Alteplase war der erste rekombinante Gewebelasminogenaktivator, der für die Behandlung thromboembolischer Erkrankungen die Zulassung erhielt: 1987 für die Behandlung des akuten Myokardinfarkts, 1990 für die Therapie der akuten Lungenembolie und 1996 für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (Acheampong and Ford 2012).

Bei Alteplase handelt es sich um eine glykolyisierte Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 70.000 Dalton. Diese besteht aus 527 Aminosäureresten und weist vier verschiedene Domänen auf. Die Finger-Domain, die Growth-Domain, die 2-Kringle-Region (K1 und K2), sowie die Serinproteasendomäne, in welcher Plasminogen zu Plasmin gespalten wird. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 3-8 Minuten. Die Elimination der Alteplase erfolgt hauptsächlich durch die Leber (Jansen 2011).

2.6 Bedeutung des Faktors Zeit

Studien konnten belegen, dass der Nutzen der Lysetherapie zeitabhängig ist. Je schneller die Thrombolyse erfolgt, umso größer ist ihr Nutzen für die Patientin/ den Patienten (Marler et al. 2000). Um das Behandlungsergebnis zu optimieren, sollte jegliche Zeitverzögerung vermieden werden (Lees et al. 2010).

Die Devise „Zeit ist Gehirn“ spielt somit eine nach wie vor bedeutsame Rolle bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls. Um die Dringlichkeit der zeitnahen Behandlung zu verdeutlichen, wurden von Saver et al. quantitative Schätzungen bezüglich der Geschwindigkeit des neuronalen Verlusts erstellt. Bei Patientinnen und Patienten, die einen typischen Schlaganfall aufgrund eines Verschlusses einer großen Hirnarterie erleiden, werden pro Minute 1,9 Millionen Neuronen und 14 Milliarden Synapsen zerstört. Verglichen mit dem Verlust von Neuronen, der bedingt durch den physiologischen Alterungsprozess entsteht, altert das ischämische Gehirn 3,6 Jahre in jeder Stunde, in der keine Behandlung erfolgt (Saver 2006).

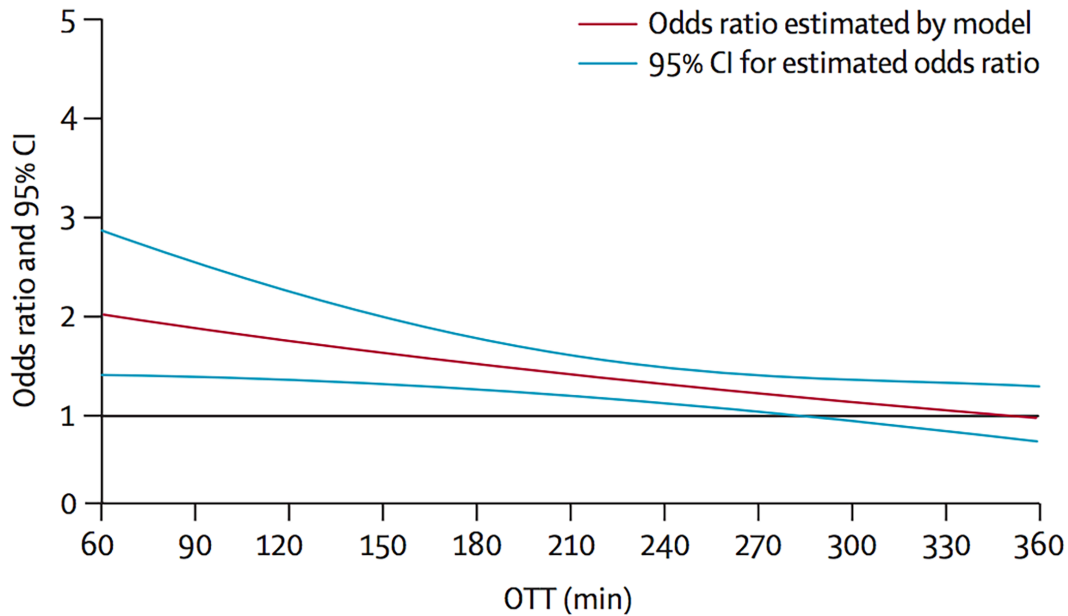


Abbildung 1: Einfluss des Behandlungsbeginns auf den Behandlungseffekt

Quelle modifiziert nach: Lees, K., Bluhmki, E. et al., Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials, Lancet, 2010.

Im Rahmen einer gepoolten Analyse zeigten Lees et al., dass die Lysetherapie zwar auch im 4,5 Stunden-Zeitfenster sinnvoll ist, aber ihr Nutzen je größer ist, umso früher die intravenöse Thrombolys eingeleitet wird (Lees et al. 2010).

Diese Abbildung illustriert den Zusammenhang zwischen dem Outcome der Patientinnen und Patienten nach ischämischem Schlaganfall nach 90 Tagen und dem Behandlungszeitpunkt. Die Abbildung zeigt, dass die Odds Ratio von Patientinnen und Patienten mit Lyse, einen niedrigen Behinderungsgrad drei Monate nach Infarkt zu haben (definiert als $mRS \leq 1$, $NIHSS \leq 1$), umso größer war, je geringer das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung war (Onset-to-Treatment-Zeit (OTT)). Wenn die Lysetherapie in einem Zeitfenster von ≤ 90 Minuten eingeleitet wurde, lag die Odds Ratio bei 2,8 (95%- CI 1,8-4,5). Im Falle einer Therapieeinleitung in einem Zeitfenster von 271-360 Minuten nach Symptombeginn lag die Odds Ratio nur noch bei 1,2 (95%-CI 0,9- 1,5).

2.7 Fragestellung

Wie bereits erläutert, hat der Faktor Zeit einen bedeutenden Einfluss auf das Behandlungsergebnis der Patientinnen und Patienten. Neben einer Reduktion der Prähospitalzeit, ist es entscheidend, die Zeit innerhalb des Krankenhauses „door to needle time“ (DNT) bis zur Therapieeinleitung mittels Alteplase zu verkürzen. In der klinischen Praxis gibt es allerdings mehrere diagnostische Schritte, die der intravenösen Thrombolyse vorausgehen müssen. Neben der Anamneseerhebung, einer neurologischen und allgemeinen körperlichen Untersuchung sowie der Durchführung einer kranialen Computertomographie (CCT) (oder der Magnetresonanztomographie (MRT)), muss eine Labordiagnostik erfolgen, um beispielsweise eine Blutungsneigung auszuschließen. Bis die Ergebnisse des Zentrallabors vorliegen, sollte die Lysetherapie entsprechend der Zulassungskriterien von Alteplase nicht erfolgen. Allerdings kann dies zu einer Zeitverzögerung des Lysebeginns führen, weshalb in der klinischen Praxis oft auf ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors verzichtet wird, um eine möglichst zeitnahe Einleitung der intravenösen Thrombolyse zu ermöglichen (Universitätsklinikum Heidelberg SOP Rekanalisationstherapie).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Bedeutung den Laborparametern bei der Entscheidung zur Durchführung einer Lysetherapie beigemessen werden kann und wie häufig ausschließlich aufgrund veränderter Laborparameter von der Durchführung einer intravenösen Thrombolyse abgesehen wird. Des Weiteren führt dies zu der Fragestellung, ob das klinische Vorgehen, die Laborergebnisse des Zentrallabors nicht abzuwarten, vertretbar ist. Schließlich soll als untergeordnete Fragestellung untersucht werden, welche anderen Kontraindikationen der Lysetherapie – abgesehen von den Laborparametern – einen Verzicht auf die intravenöse Thrombolyse bedingen können.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenauswahl und Patientenerfassung

Bei der vorliegenden Dissertation wurde ein retrospektives Studiendesign angewandt. Hierbei wurden alle Patientinnen und Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2014 mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall (I63.0-I63.8) am Universitätsklinikum Homburg in der neurologischen Abteilung aufgenommen wurden. Für das Jahr 2014 fanden sich in der Datenbank der neurologischen Abteilung 961 Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose I63.0-I63.8 vermerkt war. Die Methode, Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit Hilfe der ICD10-Kodierung zu identifizieren, hat sich dabei als suffiziente Strategie erwiesen (Kokotailo and Hill 2005). Im Kontext der vorliegenden Arbeit erfolgte die Patientenerfassung im Anschluss an eine Schulung der Doktorandin durch Durchsicht der elektronischen Patientendaten mittels eines klinikinternen SAP-Programms.

3.2 Datenerhebung

Durch die Einsicht der elektronischen Patientenakten wurden die Daten erhoben, die als Grundlage für die spätere statistische Auswertung dienten. Hierzu wurden folgende patientenbezogene Daten gesammelt: Geschlecht, Alter, Verweildauer (in Tagen), die Station des stationären Aufenthalts (NN-A, NN-01, NN-02, NN-04 und NN-05), die Uhrzeit des Aufnahmezeitpunkts sowie die Uhrzeit des Symptombeginns.

Basierend auf der Dokumentation des Symptombeginns und des Aufnahmezeitpunkts gelang die Unterscheidung zwischen mehreren Patientenkollektiven. Hier wurde eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen. Die erste Gruppe umfasst Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn die Uniklinik erreichten und somit innerhalb des Lysefensters aufgenommen wurden. Die zweite Gruppe inkludiert die Patientinnen und Patienten, die sich zwischen 4,5 und 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik im Klinikum vorstellten. Diese Einteilung wurde vorgenommen, da die Durchführung der mechanischen Thrombektomie innerhalb dieses Zeitfensters empfohlen wird (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015). Die dritte Gruppe beinhaltet Patientinnen und Patienten, die zwischen 6 bis 12 Stunden nach Symptombeginn die Klinik erreichten und somit noch in einem sogenannten „erweiterten Interventionszeitraum“ eintrafen, da vorangegangene Studien belegten, dass bestimmte Patientinnen und Patienten, auch noch in diesem Zeitfenster von der Thrombektomie profitieren können (Kallmunzer and Kohrmann

2017). Der vierten Gruppe wurden Patientinnen und Patienten zugeordnet, die später als 12 Stunden nach Symptombeginn die Klinik erreichten.

Im Falle der Dokumentation eines „Wake-up-strokes“ wurde der Zeitpunkt, zu dem die Patientin/der Patient zuletzt symptomfrei gesehen worden war, als Symptombeginn notiert.

Des Weiteren wurde die therapeutische Intervention erfasst, mit der die Patientinnen und Patienten behandelt wurden. Hier wurde aufgezeichnet, ob eine Thrombolyse, eine mechanische Thrombektomie, oder sowohl Thrombolyse als auch Thrombektomie erfolgt waren.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob eine Anamneseerhebung bei Aufnahme entweder mit der Patientin/ dem Patienten selbst oder mit einem Angehörigen (Fremdanamnese) erfolgte und ob aufgrund dieser Anamnese eine Kontraindikation für die Durchführung einer Lysetherapie festgestellt wurde. Außerdem wurden Kontraindikationen für die Thrombolyse erhoben, die aufgrund der Krankengeschichte in der Patientenakte, der Durchführung einer Bildgebung (CCT oder MRT) oder der Erhebung von Laborparametern erfasst werden konnten. Hierbei wurden sowohl die einzelnen Kontraindikationen für eine Lysetherapie, die durch die Eigen- und Fremdanamnese erfasst wurden, als auch die Kontraindikationen, die anderweitig erhoben wurden, genau dokumentiert und anschließend in verschiedenen Gruppen zusammengefasst.

Folgende Gruppeneinteilung wurde dabei vorgenommen:

Gruppe	Kontraindikationen für die Durchführung einer i.v. Thrombolyse
0	Keine Kontraindikation dokumentiert
1	Antikoagulation
2	Symptomatik zu gering ausgeprägt Symptomatik rückläufig
3	Innerhalb der letzten drei Monate hatte Patient/in eine größere OP, einen Schlaganfall Innerhalb der letzten 10 Tage hatte Patient/in externe Herzdruckmassage, Punction eines Blutgefäßes Innerhalb der letzten 10 Tage hat Patientin entbunden
4	Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko Aneurysma
5	Lebererkrankung Gastrointestinale Ulzeration Akute Pankreatitis Endokarditis
6	Patient/in oder Angehöriger lehnt Lysetherapie ab Patient/in wurde bereits extern lysiert Entgleiste Blutdruckwerte Epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls Infarkt ist in Bildgebung bereits demarkiert Gerinnungsstörung anamnestisch bekannt
7	Patient/in wurde aufgrund von pathologischen Laborwerten nicht lysiert

Tabelle 1: Einteilung der Kontraindikation für die Durchführung der Lysetherapie

Des Weiteren wurden bei der Datenerhebung der Schweregrad des neurologischen Defizits sowie der Grad der Behinderung infolge des Schlaganfalls erfasst. Dies erfolgte zum einen durch die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und zum anderen durch die modifizierte Rankin-Skala, welche sowohl bei Aufnahme, als auch bei Entlassung der Patientinnen und Patienten erhoben wurden. Die NIHSS ist eine standardisierte Skala, die der Erfassung neurologischer Defizite beim akuten Schlaganfall dient. Sie wurde 1989 entwickelt und wird weit verbreitet eingesetzt, um als Grundlage für die Indikationsstellung einer Lysetherapie zu dienen und darüber hinaus den neurologischen Status vor und nach der Behandlung zu dokumentieren (Brott et al. 1989; Diener 2004). Die NIHSS umfasst folgende Bereiche: Bewusstseinslage, Orientierung, Augenbewegungen, Vollständigkeit des Gesichtsfelds, Gesichtsbewegungen, Kraft der Arm- und Beinmuskulatur, Sensibilität, Koordination, Sprache, Dysarthrie und Neglect. Jede Beeinträchtigung wird auf einer ordinalen Skala bewertet, die von 0-2, 0-3 und 0-4 reichen kann. Wenn keine Einschränkung vorliegen sollte, wird eine 0 eingetragen. Die jeweiligen Ergebnisse der einzelnen Bereiche werden addiert, sodass der abschließende NIHSS-Wert von 0 bis 42 reichen kann, wobei ein hoher Wert mit einem schweren neurologischen Defizit einhergeht (Kwah and Diong 2014).

Allerdings ist festzuhalten, dass nicht immer eine adäquate Assoziation zwischen Gesamtscore und dem Grad der morphologischen Schädigung bestehen muss. Auch geringe Schädigungen können mit einem hohen Score einhergehen (Diener 2004). Ebenso kann ein geringer Score mit einer bedeutsamen Einschränkung für die Patientin/ den Patienten einhergehen, wie beispielsweise das isolierte Vorliegen einer globalen Aphasie (Diener 2004).

Die modifizierte Rankin-Skala dient der Erfassung des Behinderungsgrades nach akutem Schlaganfall. Während bei der ursprünglichen Rankin-Skala eine Gradeinteilung von 0 bis 4 erfolgte (Rankin 1957), wurde die modifizierte Rankin-Skala um eine zusätzliche Einteilung erweitert, sodass diese nun von 0 bis 5 reicht (Farrell et al. 1991). Darüber hinaus wird in vielen Studien oftmals noch eine siebte Gradeinteilung vorgenommen (Wert 6, welcher einem tödlichen Ausgang entspricht) (Banks and Marotta 2007). Auch am Universitätsklinikum Homburg reicht die modifizierte Rankin-Skala von 0 bis 6. Der Wert 0 auf der modifizierten Rankin Skala bedeutet, dass keine Symptome vorliegen. Bei einem Wert von 1 liegen keine relevanten Beeinträchtigungen vor und der Patient ist trotz bestimmter Symptome in der Lage, den Alltag selbstständig zu bewältigen. Eine leichte Beeinträchtigung liegt bei einem Skalenwert von 2 vor, hier ist der Patient zwar immer noch selbstständig, aber im Alltag eingeschränkt. Bei einem Wert von 3 handelt es sich um eine mittelschwere Beeinträchtigung und der Patient ist auf Hilfe bei der Bewältigung des Alltags angewiesen. Eine höhergradige

Beeinträchtigung liegt bei der Skalenstufe 4 vor; hier ist es der Patientin/ dem Patienten nicht mehr möglich, selbstständig zu gehen und er benötigt Hilfe bei Aufgaben wie der Körperpflege. Von einer schweren Behinderung wird ab einem Wert von 5 gesprochen; die Patientin/der Patient ist bettlägerig beziehungsweise rollstuhlpflichtig. Der Wert 6 auf der Rankin Skala bedeutet, dass die Patientin/der Patient infolge des Schlaganfalls verstorben ist. Insgesamt gilt die modifizierte Rankin Skala als qualifiziertes Mittel, um den Grad der Behinderung darzustellen (van Swieten et al. 1988).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Datenerhebung nehmen die Laborparameter ein, da diese entscheidend für die Beantwortung der Fragestellung sind. Hier wurden nur die Laborparameter betrachtet, die eine Relevanz für die Fragestellung haben und somit einen Ausschluss von der Lysetherapie bedingen können. Um nur die Laborparameter zu ermitteln, die auch eine Kontraindikation der Thrombolyse aufzeigen können, wurden die Zulassungskriterien von Actilyse® mit den möglichen Laborparametern des Zentrallabors der Uniklinik Homburg verglichen.

Es wurden 12 Laborparameter in die Datenerhebung aufgenommen: Die Alanin-Aminotransferase (ALAT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und die Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT), welche Indikatoren einer Leberzellschädigung sein können. Die ALAT ist ein leberspezifisches Enzym, während die ASAT nicht leberspezifisch ist und auch bei einem Muskeltrauma oder Herzinfarkt erhöht sein kann. Die Gamma-GT ist der empfindlichste Indikator bei Störungen der Leber, wobei stark erhöhte Werte auf eine alkoholtoxische Hepatitis hindeuten (Herold 2019). Diese Laborparameter wurden ausgewählt, da in der Fachinformation von der Anwendung von Alteplase bei Vorliegen einer schweren Lebererkrankung abgeraten wird (Gebrauchsinformation Alteplase). Des Weiteren wurde die Pankreasamylase, deren Erhöhung auf eine Pankreatitis hinweist, ausgewählt, da laut Fachinformation eine Thrombolyse nicht bei Vorliegen einer akuten Pankreatitis durchgeführt werden darf (Herold 2019), (Gebrauchsinformation Alteplase). Auch ein veränderter Glukosewert kann zu einem Ausschluss von der Lysetherapie führen, da bei einem Glukosewert unter 50 mg/dl sowie einem Wert über 400 mg/dl keine Thrombolyse erfolgen sollte. Da nach den Kriterien der Fachinformation auch bei Endokarditis oder Perikarditis keine Lyse durchgeführt werden darf, wurde das C-reaktive Protein (CRP), welches zu den Akute-Phase-Proteinen zählt und bei einer Entzündungsreaktion stark ansteigt, in die Datenerhebung aufgenommen (Peter 2012),(Gebrauchsinformation Alteplase). Ein CRP-Anstieg kann einen Hinweis auf das Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung, wie einer Endokarditis oder einer Perikarditis, bieten (Herold 2019). Als weiteres wichtiges Ausschlusskriterium für die

Anwendung von Alteplase wird die Blutung innerhalb irgendeines Körperteils oder des Schädels genannt (Gebrauchsinformation Alteplase). Hinweisend auf eine schwere Blutung ist der Abfall des Hämoglobinwertes, sodass auch dieser Laborwert eine Kontraindikation für die Thrombolyse darstellen kann (Herold 2019). Des Weiteren sollte entsprechend der Zulassungsstudie von der Thrombolyse abgesehen werden, wenn die Thrombozytenzahl sehr gering ist (Gebrauchsinformation Alteplase). Auch die Laborwerte International Normalized Ratio (INR)/Quick, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) sowie die Thrombinzeit (TZ), welche die Gerinnungswerte darstellen und zur Überprüfung der Blutgerinnung dienen, können zu einem Ausschluss der Lysetherapie führen, da laut Fachinformation weder bei einer Gerinnungsstörung noch bei einer erhöhten Blutungsneigung oder der Einnahme oraler Antikoagulantien eine Thrombolyse durchgeführt werden darf (Gebrauchsinformation Alteplase),(Renz-Polster 2013).

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe der statistischen Programmiersprache R (Version 3.6.1) durchgeführt. Neben der deskriptiven Statistik wurden univariate Analysen (t-Test, Wilcoxon-Test, Varianzanalysen) durchgeführt.

Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 961 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall (I63.0-I63.8), die am Universitätsklinikum Homburg aufgenommen wurden, in die statistische Auswertung einbezogen.

4.1 Darstellung des Gesamtkollektivs

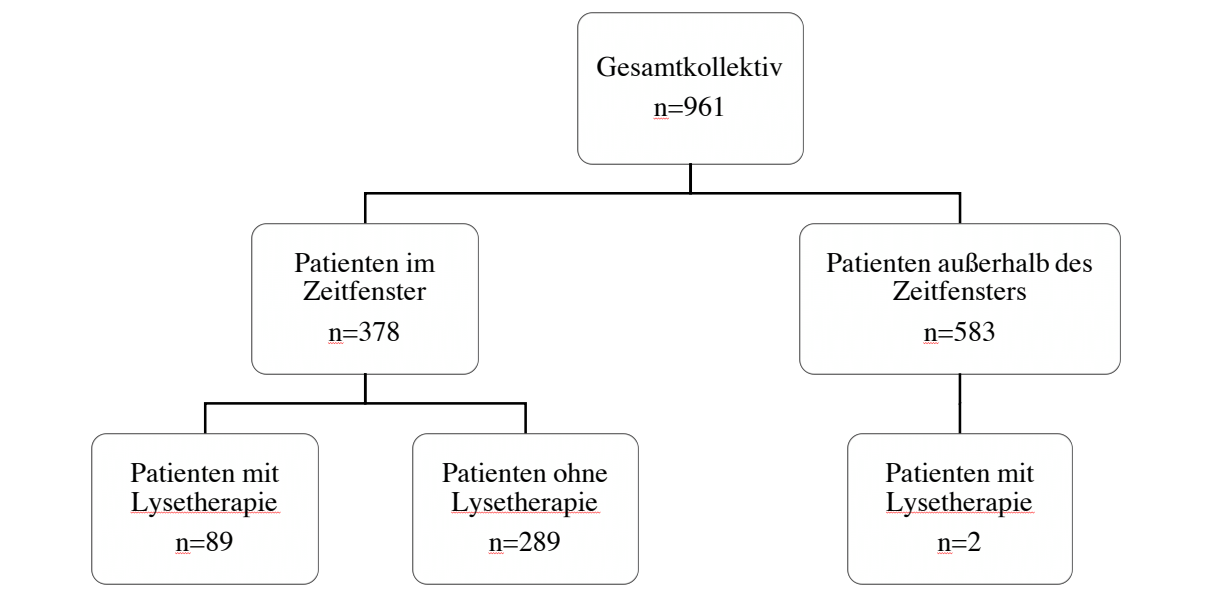


Abbildung 2: Darstellung des Gesamtkollektivs

Von den 961 Patientinnen und Patienten erreichten 378 Patientinnen und Patienten die Klinik innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters, in dem die Lysetherapie zugelassen ist. Beim übrigen Teil des Gesamtkollektivs (n=583) betrug der Zeitabstand zwischen Beginn der schlaganfalltypischen Symptomatik und der Klinikaufnahme mehr als 4,5 Stunden. In diesen Fällen konnte nur eine Off-Label-Anwendung der Lysetherapie im erweiterten Zeitfenster erwogen werden, welche nur sehr selten durchgeführt wurde (n=2). Von den 378 Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysezeitfensters die Klinik erreichten, erhielten 89 Patientinnen und Patienten eine intravenöse Lysetherapie, während 289 Patientinnen und Patienten nicht lysiert wurden. Die Kontraindikationen, die bei diesen 289 Patientinnen und Patienten zum Ausschluss der Lysetherapie geführt haben, werden nachfolgend im Ergebnisteil aufgeführt.

4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

4.2.1 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Die Patientencharakteristika der 961 Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 2 abgebildet. Das Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten betrug 72,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,4 Jahren. Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs lässt sich als ausgeglichen beschreiben: 489 Männer (51%) und 472 Frauen (49%) wurden in die Auswertung eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 74,7 Jahren, das der Männer betrug 70,3 Jahre. Somit bestand ein hochsignifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern ($p < 0,001$).

	Gesamt (n=961)	Männer (n=489)	Frauen (n=472)	p-Wert
Geschlecht	100%	51%	49%	-
Alter	72,5±14,4	70,3±13,8	74,7±14,7	<0,001

Tabelle 2: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

4.2.2 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters

Die Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn die Klinik erreichten, sind in Tabelle 3 dargestellt. Das Durchschnittsalter dieses Patientenkollektivs betrug 71,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Der Anteil der Männer lag bei 52% und war somit etwas höher als der Anteil der Frauen (48%). Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 73,7 Jahren, das der Männer bei 69,8 Jahren. Somit konnte kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden ($p=0.06$).

	Gesamt (n=378)	Männer (n=196)	Frauen (n=182)	p-Wert
Geschlecht	100%	52%	48%	-
Alter	71,7±14,6	69,8±13,5	73,7±15,9	0,06

Tabelle 3: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters

4.2.3 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Zeitfensters ohne Lysetherapie

Die Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters nach Symptombeginn die Klinik erreichten, aber aufgrund bestimmter Kontraindikationen keine Lysetherapie erhalten konnten, sind in Tabelle 4 dargestellt. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen und Patienten lag bei 72,4 Jahren (Standardabweichung 14,2 Jahre). In dieser Gruppe war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen (Frauen 50% und Männer 50%). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 74,6 Jahren (Standardabweichung 14,8 Jahre). Verglichen mit dem Durchschnittsalter der Männer von 70,2 Jahren (Standardabweichung 13,3 Jahre) lag somit ein signifikanter Altersunterschied vor ($p=0.01$).

	Gesamt (n=289)	Männer (n=145)	Frauen (n=144)	p-Wert
Geschlecht	100%	50%	50%	-
Alter	72,4±14,2	70,2±13,3	74,6±14,8	0,01

Tabelle 4: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters ohne Lysetherapie

4.2.4 Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Zeitfensters mit Lysetherapie

Die Patientencharakteristika der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn an der Universitätsklinik Homburg aufgenommen wurden und eine intravenöse Lysetherapie erhielten, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 69,5 Jahren (Standardabweichung 15,5 Jahre) und war somit im Vergleich zur Gruppe, die keine Lysetherapie erhielt, etwas niedriger (Vergleich Tabelle 4). Der Anteil der Männer in dieser Gruppe ist mit 57% etwas höher als der Anteil der Frauen (43%). Insgesamt erhielten 51 Männer und 38 Frauen eine intravenöse Thrombolyse innerhalb des Zeitfensters. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 71,1 Jahre, das der Männer 68,3 Jahre. Somit lässt sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern feststellen ($p=0.41$).

	Gesamt (n=89)	Männer (n=51)	Frauen (n=38)	p-Wert
Geschlecht	100%	57%	43%	-
Alter	69,5±15,5	68,3±14,8	71,1±16,4	0,41

Tabelle 5: Patientencharakteristika von Patientinnen und Patienten innerhalb des Lysezeitfensters mit Lysetherapie

4.3 Darstellung der anamnestisch erhobenen Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten innerhalb des 4,5-Stunden-Lysezeitfensters

Kontraindikationen	Fallzahl
0	220
1	47
2	0
3	6
4	8
5	1
6	7

Tabelle 6: Verteilung der anamnestisch erhobenen Kontraindikationen der Lysetherapie

⁰ Keine Kontraindikation dokumentiert

¹ Antikoagulation

² Symptomatik zu gering ausgeprägt, Symptomatik rückläufig

³ Innerhalb der letzten drei Monate hatte Patient/in eine größere OP, einen Schlaganfall innerhalb der letzten 10 Tage hatte Patient/in externe Herzdruckmassage, Punktion eines Blutgefäßes, innerhalb der letzten 10 Tage hat Patientin entbunden

⁴ Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, Aneurysma

⁵ Lebererkrankung, Gastrointestinale Ulzeration, Akute Pankreatitis, Endokarditis

⁶ Patient/in oder Angehöriger lehnt Lysetherapie ab, Patient/in wurde bereits extern lysiert, entgleiste Blutdruckwerte, epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls, Infarkt ist in Bildgebung bereits demarkiert, Gerinnungsstörung anamnestisch bekannt

In Tabelle 6 sind die anamnestisch erhobenen Kontraindikationen der Patientinnen und Patienten dargestellt, die innerhalb des Lysefensters die Klinik erreichten. Die verschiedenen Kontraindikationen sind in der linken Spalte nach der im Methodikteil erläuterten Gruppeneinteilung (siehe Seite 16) aufgeführt. Lediglich die Einteilung „7“ ist in dieser Tabelle nicht vorhanden, da es nicht möglich ist, pathologische Laborwerte anamnestisch zu erheben. Von 378 Patientinnen und Patienten, welche die Klinik innerhalb des Lysefensters erreichten, konnte in 47 Fällen anamnestisch erhoben werden, dass die Patientinnen und Patienten mit

einem oralen Antikoagulans therapiert wurden. Nach aktuellen Leitlinien hätte hier nach Kontrolle von spezifischen Gerinnungstests eventuell noch eine Lysetherapie erfolgen können. Allerdings gab es diese Empfehlung im Jahr 2014 noch nicht. In 6 Fällen konnte aufgrund der Eigen- oder Fremdanamnese eine der folgenden Kontraindikationen dokumentiert werden: (1) Eine größere Operation, (2) ein Schlaganfall, (3) eine externe Herzdruckmassage oder (4) die Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes innerhalb der letzten drei Monate. Des Weiteren wurde in 8 Fällen von der Durchführung einer intravenösen Thrombolyse abgesehen, weil anamnestisch das Vorliegen eines Aneurysmas bzw. einer Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko angegeben wurde. In einem weiteren Fall wurde die Lysetherapie aufgrund des Vorliegens einer anamnestisch erhobenen Lebererkrankung bzw. einer gastrointestinalen Ulzeration nicht durchgeführt. In 7 Fällen wurde aufgrund der Anamnese bekannt, dass die Durchführung der Lysetherapie von der Patientin/dem Patienten oder einem Angehörigen abgelehnt wurde, oder dass eine bekannte Gerinnungsstörung vorlag. Insgesamt konnte aufgrund der Anamnese in 69 Fällen eine Kontraindikation für die Durchführung der intravenösen Thrombolyse dokumentiert werden.

4.4 Darstellung der anderweitig erhobenen Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten innerhalb des 4,5-Stunden-Lysezeitfensters

Kontraindikationen	Fallzahl
0	76
1	29
2	82
3	13
4	12
5	3
6	72
7	2

Tabelle 7: Verteilung der Kontraindikationen der Lysetherapie

- ⁰ Keine Kontraindikation dokumentiert
- ¹ Antikoagulation
- ² Symptomatik zu gering ausgeprägt, Symptomatik rückläufig
- ³ Innerhalb der letzten drei Monate hatte Patient/in eine größere OP, einen Schlaganfall, innerhalb der letzten 10 Tage hatte Patient/in externe Herzdruckmassage, Punktion eines Blutgefäßes, innerhalb der letzten 10 Tage hat Patientin entbunden
- ⁴ Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, Aneurysma
- ⁵ Lebererkrankung, Gastrointestinale Ulzeration, Akute Pankreatitis, Endokarditis
- ⁶ Patient/in oder Angehöriger lehnt Lysetherapie ab, Patient/in wurde bereits extern lysiert, entgleiste Blutdruckwerte, epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls, Infarkt ist in Bildgebung bereits demarkiert, Gerinnungsstörung anamnestisch bekannt
- ⁷ Patient/in wurde aufgrund von pathologischen Laborwerten nicht lysiert

Die Kontraindikationen für die Durchführung einer Lysetherapie, die nicht bereits aufgrund der Anamnese erhoben werden konnten, sind in Tabelle 7 aufgeführt. Diese Kontraindikationen konnten mittels Einsicht in die Patientenakten, Durchführung von Bildgebungen oder durch Ergebnisse von Laboruntersuchungen identifiziert werden. In der linken Spalte sind die verschiedenen Kontraindikationen gemäß der im Methodikteil erläuterten Gruppeneinteilung aufgeführt. Bei der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysefensters in der Klinik vorstellig wurde, konnte in 29 Fällen das Vorliegen einer oralen Antikoagulation festgestellt werden. In 82 Fällen wurde aufgrund einer zu geringen bzw. rückläufigen Symptomatik auf die Durchführung einer intravenösen Thrombolyse verzichtet. In 13 Fällen wurde aufgrund einer innerhalb der letzten drei Monate durchgeführten größeren Operation, eines Schlaganfalls, einer innerhalb der letzten 10 Tage durchgeführten externen Herzdruckmassage, einer Punktion eines Blutgefäßes oder einer Entbindung von der Lysetherapie abgesehen. Wegen einer dokumentierten Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko bzw. eines Aneurysmas wurde in 12 Fällen von einer Lysetherapie abgesehen, während aufgrund einer Lebererkrankung, einer gastrointestinalen Ulzeration, einer akuten Pankreatitis oder einer Endokarditis in 3 Fällen von einer Lysetherapie Abstand genommen werden musste. Insgesamt wurde in 72 Fällen aufgrund folgender Kontraindikationen auf eine intravenöse Thrombolyse verzichtet: (1) Ablehnung der Lysetherapie durch die Patientin/den Patienten oder einen Angehörigen, (2) zuvor erfolgter externer Lyse, (3) Vorliegen von deutlich erhöhten Blutdruckwerten, (4) epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls, (5) bereits vorliegende Infarktdemarkierung in der initialen Bildgebung oder (6) eine anamnestisch bekannte Gerinnungsstörung. Bei nur zwei von den 289 Patientinnen und Patienten, die im Lysezeitfenster die Klinik erreichten, wurde als Kontraindikation für die Durchführung der Lyse das Vorliegen von pathologischen Laborwerten dokumentiert.

In 76 Fällen wurde keine weitere Kontraindikation notiert, da aber, wie bereits erläutert, in 69 Fällen mittels Anamneseerhebung eine Kontraindikation der Lysetherapie dokumentiert werden konnte, ergibt sich insgesamt eine Zahl von 7 Patientinnen und Patienten, die im Zeitfenster erschienen, für die aber keine der Kontraindikationen dokumentiert wurden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass bei Betrachtung der Kontraindikationen, die aufgrund der Anamnese erhoben wurden, sowie der Kontraindikationen, die anderweitig ermittelt wurden, häufige Gründe für den Verzicht zur Durchführung einer intravenösen Thrombolyse eine zu geringe bzw. rückläufige Symptomatik (n=82) oder eine Therapie mit oralen Antikoagulantien (n=76) waren.

4.5 Vergleich der NIHSS- und Rankin-Werte zwischen der Gruppe, die eine Lysetherapie erhalten hat und der Gruppe, die von der Lysetherapie ausgeschlossen wurde

	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	p-Wert
	Total	Lyse	Keine Lyse	
NIHSS Aufnahme	7,3 ± 9,3	9,4 ± 8,6	7,0 ± 9,4	0,019*
NIHSS Entlassung	6,4 ± 11,2	4,8 ± 8,8	6,6 ± 11,4	0,169
Rankin Aufnahme	2,9 ± 1,6	3,6 ± 1,4	2,8 ± 1,6	<0,001*
Rankin Entlassung	2,2 ± 1,9	2,1 ± 1,8	2,2 ± 1,9	0,618

Tabelle 8: Rankin und NIHSS-Werte bei Gruppe mit Lysetherapie und Gruppe ohne Lysetherapie

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der NIHSS- und Rankin-Werte dargestellt. Hier wurden zum einen eine Unterscheidung zwischen den Werten bei Aufnahme und bei Entlassung und zum anderen eine Unterscheidung zwischen der Gruppe, die lysiert wurde, und der Gruppe, die keine Lysetherapie erhalten konnte, vorgenommen. Ein signifikanter Unterschied konnte sowohl für den NIHSS-Wert (p= 0,019) als auch für den Rankin-Wert (p<0,001) bei Aufnahme festgestellt werden. Patientinnen und Patienten, die eine

Lysetherapie erhielten, hatten bei der Aufnahme signifikant höhere NIHSS- und Rankin-Werte im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die keine intravenöse Thrombolyse erhielten.

4.6 Vergleich der Laborparameter zwischen Patientinnen und Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, und Patientinnen und Patienten, die keine Lysetherapie erhielten

	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	p
	Total	Lyse	Keine Lyse	
ASAT	30,4 ± 27,3	29,2 ± 15,4	30,5 ± 28,3	0,812
ALAT	25,4 ± 16,8	26,0 ± 11,3	25,4 ± 17,4	0,047*
Pankreasamylase	25,9 ± 15,9	25,4 ± 11,8	26,0 ± 16,3	0,644
Hb	13,7 ± 1,9	13,7 ± 1,4	13,7 ± 2,0	0,310
gamma-GT	49,9 ± 57,9	57 ± 93,5	49,1 ± 52,5	0,931
CRP	14,8 ± 36,7	4,1 ± 4,8	16,0 ± 38,4	<0,001*
PTT	26,1 ± 7,2	24,7 ± 4,4	26,3 ± 7,4	0,011*
INR	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,6	0,136
Quick	90,0 ± 20,6	95,2 ± 11,1	89,4 ± 21,3	0,278
Thrombinzeit	17,9 ± 5,0	17,7 ± 8,4	17,9 ± 4,4	0,012*
Thrombozyten	230,2 ± 78,9	228,3 ± 65,8	230,4 ± 80,3	0,870

Tabelle 9: Vergleich der Laborparameter der Gruppe mit Lysetherapie und der Gruppe ohne Lysetherapie

In Tabelle 9 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborwerte von allen Patientinnen und Patienten, welche die Klinik innerhalb des 4,5-Stunden Zeitfensters erreichten, dargestellt. Außerdem wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Laborwerte zwischen der Gruppe, die lysiert wurde, und der Gruppe, die aufgrund verschiedener Kontraindikationen von der intravenösen Thrombolyse ausgeschlossen wurde, verglichen. Hier wurde untersucht, ob anhand der p-Werte signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen festgestellt werden konnten.

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) konnte zwischen diesen Gruppen für die Gerinnungsparameter PTT ($p = 0,011$) und Thrombinzeit ($p = 0,012$) sowie für das C-reaktive Protein ($p < 0,001$) und die ALAT ($p = 0,047$) gezeigt werden.

4.7 Darstellung der Laborparameter des Gesamtkollektivs im Vergleich mit Patientinnen und Patienten, die aufgrund von pathologischen Laborwerten ausgeschlossen wurden

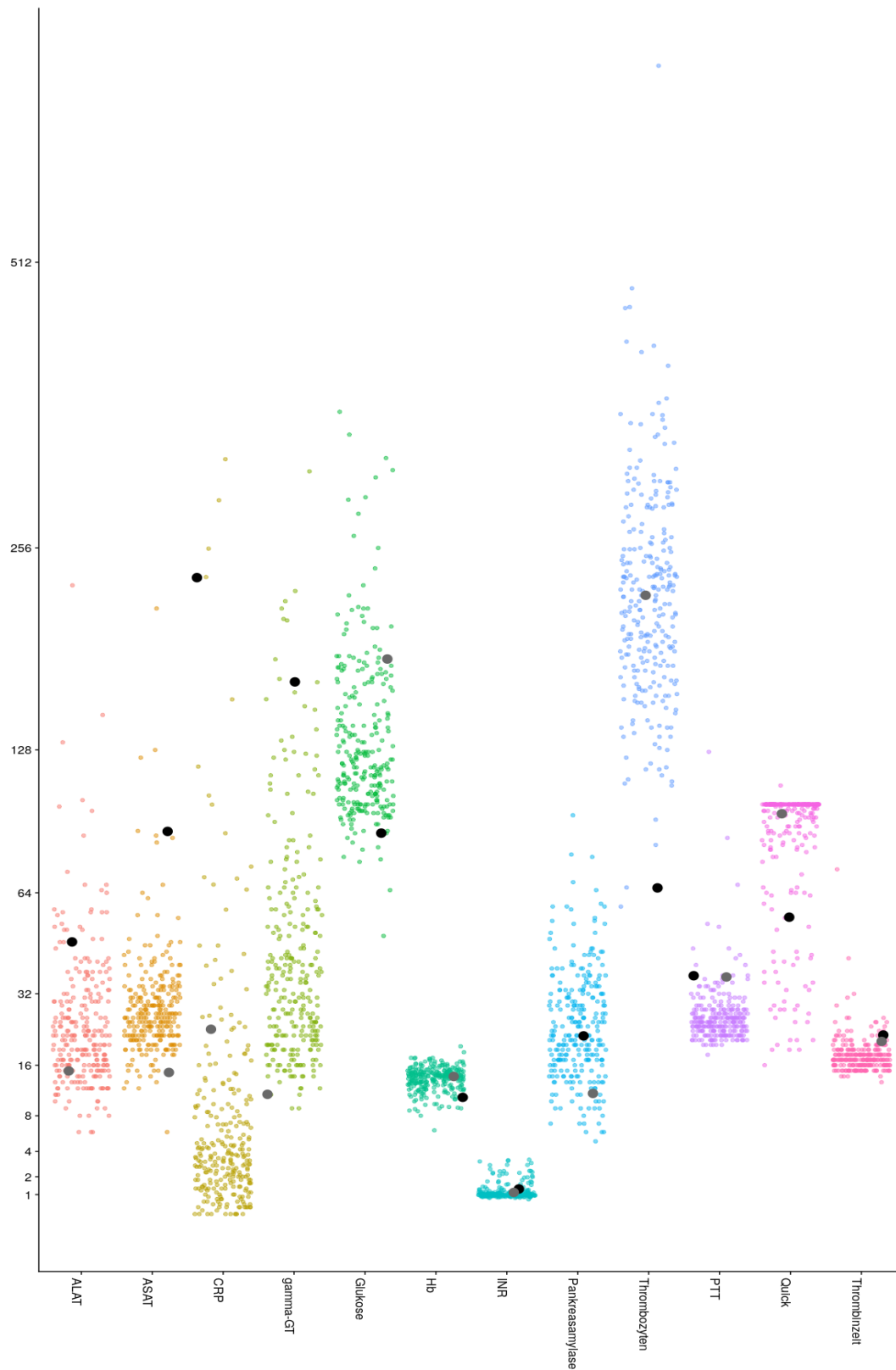


Abbildung 3: Darstellung der Laborparameter des Gesamtkollektivs

In Abbildung 3 sind die Laborparameter von allen Patientinnen und Patienten, die innerhalb des 4,5-Stunden-Lysefensters die Klinik erreichten, dargestellt. Dabei wird die Streuung der einzelnen Werte aufgezeigt. Die Laborwerte der Patientin und des Patienten, die beide aufgrund von pathologischen Laborwerten von der intravenösen Thrombolyse ausgeschlossen wurden, sind dabei gesondert dargestellt (schwarze Punkte für Patientin 1 und dunkelgraue Punkte für Patient 2). Die Werte der Patientin und des Patienten, die aufgrund von pathologischen Laborwerten von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden, unterscheiden sich untereinander deutlich. Während beim Patienten (dunkelgrau) die Laborwerte eher im Mittelfeld angesiedelt sind, sind die Laborwerte der Patientin (schwarz) oft im pathologischen Bereich zu finden. Diese Patientin hat sowohl pathologisch erhöhte Leberwerte (ALAT, ASAT, Gamma-GT) als auch einen erhöhten CRP-Wert sowie einen erniedrigten Thrombozytenwert.

4.8 Darstellung der Verteilung der CRP-Werte als Boxplot

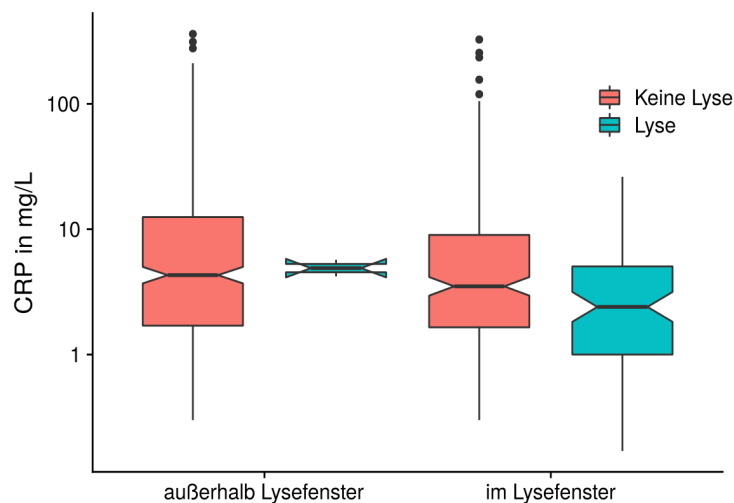


Abbildung 4: Darstellung der Verteilung der CRP-Werte

Abbildung 4 stellt die CRP-Werte des Gesamtkollektivs mittels Boxplots dar. Auf der Ordinatenachse sind die CRP-Werte in mg/L abgebildet, während die Abszissenachse sowohl die Werte von Patientinnen und Patienten innerhalb als auch die Werte von Patientinnen und Patienten außerhalb des Zeitfensters darstellt. Hier wird jeweils eine farbcodierte Einteilung zwischen lysierten und nicht lysierten Patientinnen und Patienten vorgenommen.

Es fällt auf, dass Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysefensters die Klinik erreichten und keine Lysetherapie erhielten, höhere CRP-Werte im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne Lysetherapie aufwiesen.

4.9. Darstellung der Streuung der pathologischen CRP-Werte

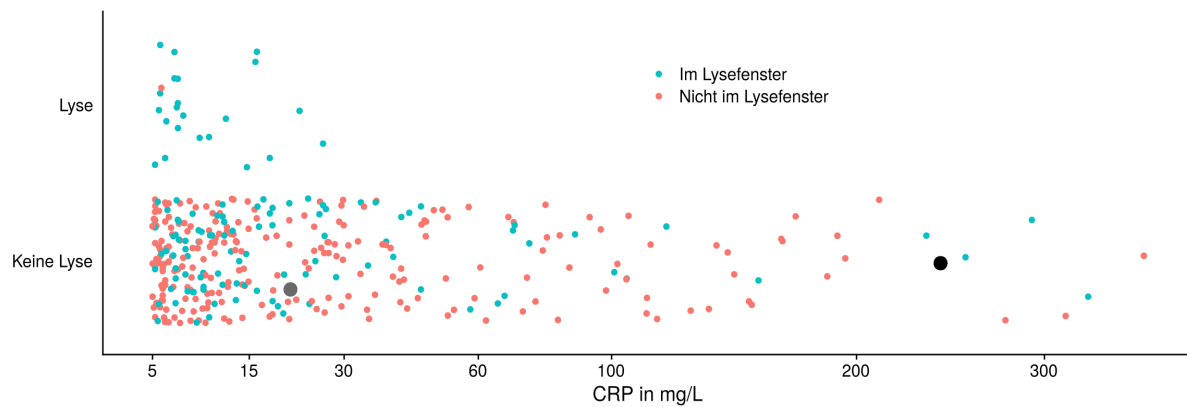


Abbildung 5: Darstellung der Streuung pathologischer CRP-Werte

In Grafik 5 wird die Streuweite der pathologischen CRP-Werte sowohl bei Patientinnen und Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, als auch bei Patientinnen und Patienten, die keine Lysetherapie erhalten konnten, dargestellt. Hier wurde eine farbkodierte Unterteilung zwischen Patientinnen und Patienten, die im Lysezeitfenster die Klinik erreichten, und Patientinnen und Patienten, die die Klinik außerhalb des Lysezeitfensters erreichten, vorgenommen. Es ist zu sehen, dass Patientinnen und Patienten, welche keine Lyse erhielten, eine größere Streuung an pathologischen CRP-Werten zeigten. Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass nur ein Patient mit einem leicht erhöhtem CRP-Wert eine Lysetherapie erhielt, der nicht innerhalb des 4,5 Stunden Lysezeitfensters die Klinik erreichte. Die dunkel hervorgehobenen Punkte repräsentieren die Patientin und den Patienten, die aufgrund pathologischer Laborwerte von der intravenösen Thrombolyse ausgeschlossen wurden.

4.10 Darstellung der Gerinnungsparameter als Violinen-Plot

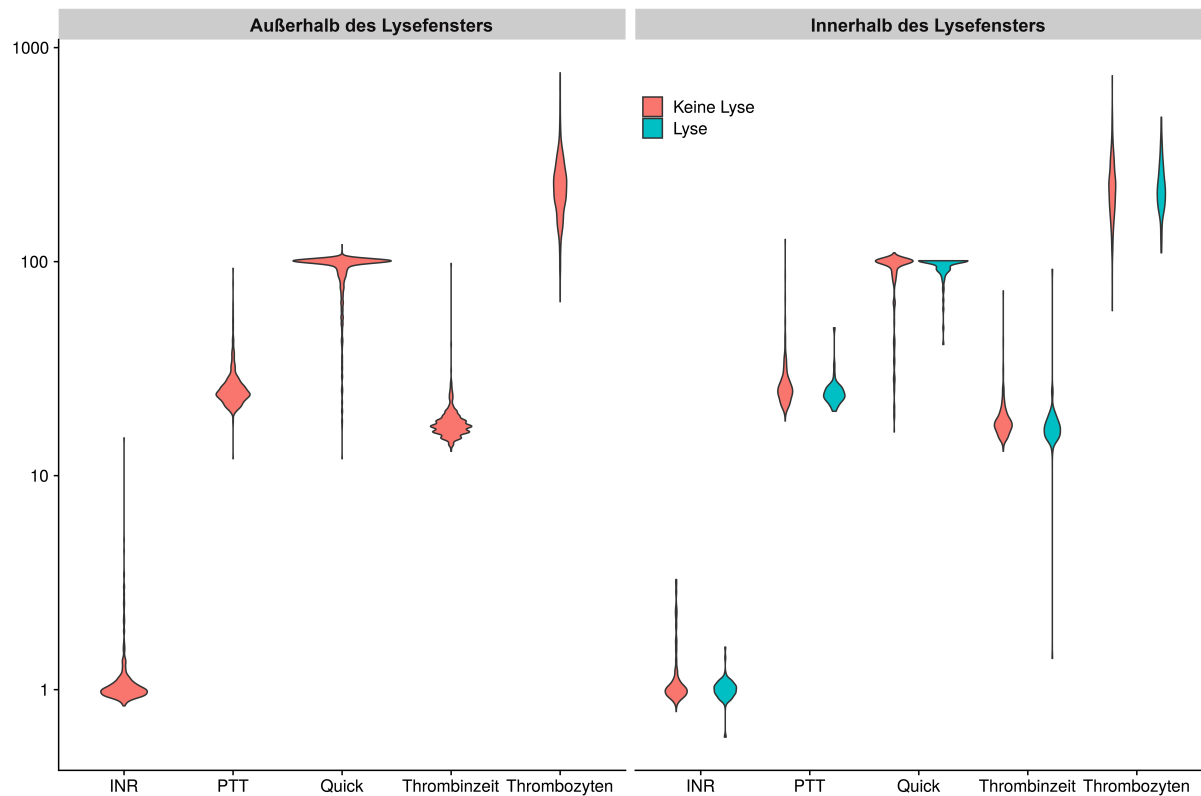


Abbildung 6: Darstellung der Gerinnungsparameter

Abbildung 6 stellt die Gerinnungsparameter anhand von Violinen-Plots dar. Dabei handelt es sich um vertikale, in der Längsachse gespiegelte Histogramme, welche die Streuweite der einzelnen Gerinnungswerte aufzeigen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Zeitfensters die Klinik erreichten und keine intravenöse Thrombolyse erhielten, zeigen bis auf die Thrombinzeit eine größere Streuung der Werte in pathologische Bereiche an.

4.11. Darstellung der Streuung der Gerinnungswerte

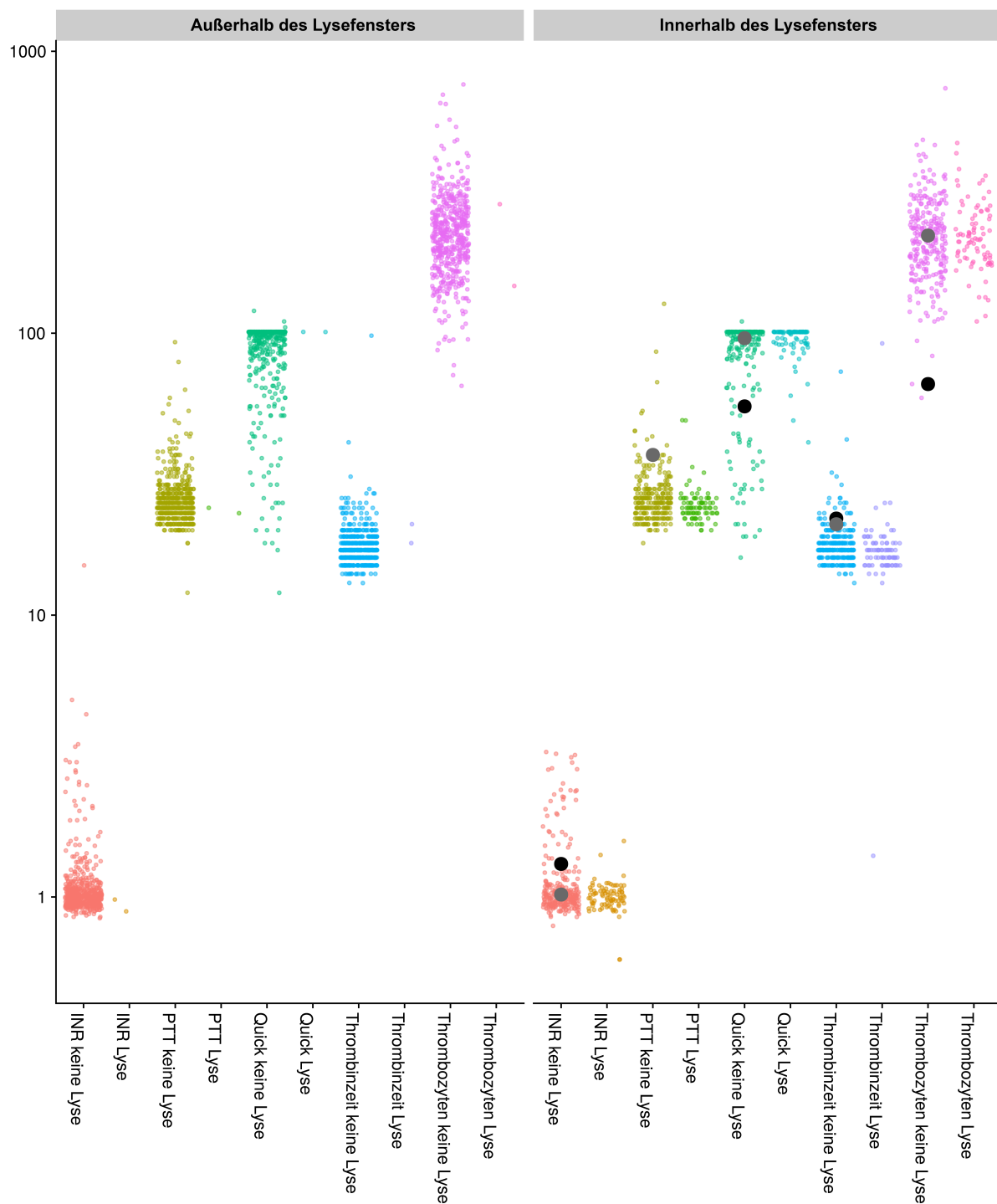


Abbildung 7: Darstellung der Streuung der Gerinnungsparameter

In Abbildung 7 werden die Gerinnungswerte im Jitter-Plot dargestellt. Hier wurde eine Unterteilung zwischen Patientinnen und Patienten innerhalb und außerhalb des Lysezeitfensters vorgenommen. Außerdem wurden die Laborwerte der Patientin und des

Patienten, die aufgrund von pathologischen Laborwerten nicht lysiert wurden, ebenfalls hervorgehoben (dunkelgraue und schwarze Punkte).

5. Diskussion

5.1 Einleitung

Die intravenöse Lysetherapie ist, neben der mechanischen Thrombektomie, die derzeit einzig zugelassene kausale medikamentöse Therapie des ischämischen Schlaganfalls. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die Wirksamkeit der Lysetherapie zeitabhängig ist, wobei das Outcome der Patientinnen und Patienten umso besser ist, je früher die Therapie eingeleitet wird (Marler et al. 2000; Hacke et al. 2004; Lees et al. 2010). Aus diesem Grund ist es entscheidend, eine möglichst geringe Zeitspanne zwischen dem Beginn der Symptomatik und der Einleitung der Lysetherapie zu erreichen. Hierbei ist es wichtig, sowohl die Prähospitalphase als auch die Zeit innerhalb des Krankenhauses bis zum Lysebeginn zu verkürzen.

In der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die Kontrolle bestimmter Laborparameter, wie von Parametern des Blutbildes, der Gerinnung, des Blutzuckers und der Elektrolyte, um unter anderem ein erhöhtes Blutungsrisiko auszuschließen (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls). Hierbei kann die Verwendung von „Point of Care“-Testverfahren zur Bestimmung des INR- Wertes unter Antikoagulation, bei Lebererkrankungen oder unbekanntem Gerinnungsstatus eine Beschleunigung des Therapiebeginns bewirken (Walter et al. 2011). Laut Zulassungsstudie ist die Verwendung von Actilyse allerdings nur unter Ausschluss bestimmter Kriterien erlaubt, welche eine schwere Lebererkrankung, eine akute Pankreatitis, eine Gerinnungsstörung sowie einen erniedrigten Thrombozytenwert einschließen (Gebrauchsinformation Alteplase). Ein sicherer Ausschluss bestimmter Kriterien würde allerdings ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors erfordern, was zu intrahospitalen Zeitverzögerungen führen könnte.

Aus diesem Grund wird in der klinischen Praxis meist auf ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors verzichtet, so dass die Lysetherapie oftmals eingeleitet wird, bevor die Ergebnisse des Labors vorliegen (Powers et al. 2018), (Universitätsklinikum Heidelberg SOP Rekanalisationstherapie). Dieses Vorgehen wird auch von der American Heart Association/American Stroke Association befürwortet. Die aktuellen Leitlinien der USA sehen lediglich die Bestimmung der Blutglukose vor Einleitung der intravenösen Lysetherapie als obligaten Laborwert vor. Die Ergebnisse der Gerinnungswerte beispielweise sollten nur in bestimmten Fällen abgewartet werden, da anhand dieser nur in Ausnahmefällen eine nicht zuvor bekannte Gerinnungsstörung identifiziert werden könne (Powers et al. 2018). Dieses

klinische Vorgehen könnte folglich zu einem erhöhten Risiko führen, sogenannte Stroke-Mimics (als Schlaganfall fehldiagnostizierte Symptompräsentation anderer Genese (Erbguth 2017)) zu übersehen oder Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die intravenöse tPA-Behandlung eben dieser Gefahr auszusetzen. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie hat diesbezüglich bisher noch keine klare Empfehlung ausgesprochen.

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss die bereits aufgeführten Laborparameter (siehe Methodikteil) auf die Entscheidung für oder gegen eine intravenöse Lysetherapie nehmen können. Daraus leitet sich für diese Arbeit die Hypothese ab, dass ein Abwarten der Laborparameter vor Beginn der Lysetherapie nicht unbedingt notwendig ist, da nur in Ausnahmefällen eine Kontraindikation für eine Lyse durch die Laborparameter identifiziert wird. Dies würde das bereits von der American Heart Association empfohlene Vorgehen unterstützen und auch die in Deutschland weit verbreitete Praxis, die intravenöse Lyse vor dem Eintreffen der Ergebnisse des Zentrallabors einzuleiten, bestätigen.

5.2 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Insgesamt wurden 961 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, welche im Jahr 2014 mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall am Universitätsklinikum Homburg aufgenommen wurden. Hiervon erreichten 378 Patientinnen und Patienten die Klinik innerhalb des 4,5-Stunden-Lysezeitfensters, von denen 89 Patientinnen und Patienten mittels intravenöser Lysetherapie behandelt wurden. Bei zwei Patientinnen und Patienten wurde eine intravenöse Thrombolyse außerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters angewendet, sodass insgesamt 91 Patientinnen und Patienten lysiert wurden.

Unter Begutachtung der Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs konnte ein hochsignifikanter Altersunterschied zwischen der Gruppe der Männer und der Gruppe der Frauen festgestellt werden ($p < 0,001$). In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysezeitfensters erschien und mit einer intravenösen Thrombolyse therapiert wurde, ergab sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern. Allerdings zeigte sich hier insgesamt verglichen mit dem Alter des Gesamtkollektivs ein etwas niedrigerer Altersdurchschnitt sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern. Insgesamt lag der Altersdurchschnitt in dieser Gruppe bei 69,5 Jahren. Verglichen mit den Daten aus einem großen Register aus den USA, bei dem der Altersdurchschnitt der Patientinnen und Patienten

innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters bei 72 Jahren lag, kann ein ähnlicher Altersdurchschnitt festgehalten werden (Saver et al. 2013).

Bei Betrachtung der verschiedenen Kontraindikationen, die zu einer Verhinderung der Durchführung der intravenösen Thrombolyse führten, wurde festgestellt, dass in 69 Fällen ausschließlich aufgrund einer Anamneseerhebung eine Kontraindikation identifiziert werden konnte.

Insgesamt führten die Laborergebnisse in nur zwei Fällen zu einem Verzicht der Lysetherapie. Somit scheint durch die Anamneseerhebung deutlich häufiger eine Kontraindikation der Lysetherapie identifiziert zu werden als durch Laboruntersuchungen. Häufige Kontraindikationen für die Durchführung der Lysetherapie im Patientenkollektiv waren eine zu geringe bzw. rückläufige Symptomatik, eine orale Antikoagulation sowie ein Ablehnen der Therapie durch die Patientin/ den Patienten bzw. Angehörige, eine bereits in einem externen Krankenhaus durchgeführte Lyse, entgleiste Blutdruckwerte, ein epileptischer Anfall zu Beginn des Schlaganfalls sowie ein bereits demarkierter Infarkt in der Bildgebung oder eine bekannte Gerinnungsstörung.

Bei einer gering ausgeprägten sowie rückläufigen Symptomatik, die am Universitätsklinikum Homburg im Jahr 2014 in 82 Fällen zu einem Ausschluss der Lysetherapie führte, wird in den aktuellen Leitlinien der DGN empfohlen, auch hier eine intravenöse Thrombolyse unter Abwägung der Risiken in Betracht zu ziehen (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015). In 76 Fällen wurde aufgrund einer oralen Antikoagulation von der Durchführung einer Lysetherapie abgesehen. Auch diese Kontraindikation ist dahingehend verändert, dass die aktuellen Leitlinien bei einer solchen Medikation die Kontrolle spezifischer Gerinnungstests empfehlen und eine Lysetherapie bis zu einem INR-Wert von 1,7 durchgeführt werden darf (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015). Insgesamt sind die Kontraindikationen in den Leitlinien der DGN seit der Erhebung der Daten aus dem Jahr 2014 weniger restriktiv geworden, sodass mehr Patientinnen und Patienten einer intravenösen Lysetherapie zugeführt werden können.

Des Weiteren konnte bei Auswertung der Daten festgestellt werden, dass Patientinnen und Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, signifikant höhere NIHSS- und auch Rankin-Werte aufwiesen. Dies lässt sich eventuell damit erklären, dass Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Symptomatik häufiger von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden.

Im Hinblick auf die Auswertung der Laborwerte konnte gezeigt werden, dass beim Vergleich der Werte zwischen Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Lysefensters in der Klinik aufgenommen wurden und lysiert wurden und Patientinnen und Patienten, die aufgrund

bestimmter Kontraindikationen von der Lyse ausgeschlossen wurden, signifikante Unterschiede für die Laborparameter PTT ($p=0,011$), Thrombinzeit ($p=0,012$), dem C-reaktiven Protein ($p<0,001$), sowie der ALAT ($p=0,047$) vorlagen. Somit kann bezogen auf diese Laborwerte ein möglicher Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung der Lysetherapie nicht sicher ausgeschlossen werden. Es liegt allerdings nahe anzunehmen, dass Komorbiditäten, die für einen Anstieg dieser Werte verantwortlich waren, auch zum Ausschluss von der Lysetherapie führten.

5.3 Vergleich mit der aktuellen Studienlage

Schon frühere Studien beschäftigten sich mit der Bedeutsamkeit bestimmter Gerinnungsparameter (INR, PTT und Thrombozytenzahl) für die Entscheidung zur Durchführung einer intravenösen Lysetherapie. So konnten Rost et al. zeigen, dass nur 0,4 % der Probanden ($n=470$) mit ischämischen Schlaganfall, die in ihrer Studie eingeschlossen wurden, eine zuvor nicht bekannte Gerinnungsstörung aufwiesen. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass Patientinnen und Patienten ohne zuvor bekannte Gerinnungsstörung die Lysetherapie ohne ein Abwarten der Laborergebnisse erhalten sollten, um Zeitverzögerungen zu verhindern. Die Vorteile einer zügigen Therapieeinleitung würden die Risiken, eine unbekannte Gerinnungsstörung zu übersehen, überwiegen (Rost et al. 2009). Auch zwei weitere Studien, die ausschließlich den Thrombozytenwert betrachteten, kamen zu dem Ergebnis, dass eine Thrombozytopenie (definiert als Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$) nur bei 0,3% ($n=1752$) bzw. 0,5% ($n=625$) der Probanden mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall erfasst werden konnte. Die Autoren zogen ebenfalls das Fazit, dass bei Patientinnen und Patienten ohne bekannte Thrombozytopenie oder prädisponierender Faktoren der Nutzen einer früheren Thrombolyse das Blutungsrisiko bei Behandlung einer Patientin oder eines Patienten mit Thrombozytopenie überwiegen würde (Cucchiara et al. 2007; Breuer et al. 2013).

Diese Erkenntnisse konnten ebenfalls in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Nur 0,5% der Patientinnen und Patienten, die innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters in der Klinik erschienen, wurden aufgrund eines unerwartet pathologischen Gerinnungswertes nicht lysiert.

Bei Betrachtung des Laborparameters der Pankreasamylase kann festgehalten werden, dass dieser in der vorliegenden Studie in keinem einzigen Fall einen Ausschluss der Lysetherapie bedingt hat und somit anzunehmen ist, dass dieser nur eine untergeordnete Rolle bei der Entscheidung zur Durchführung einer Lysetherapie einnimmt. Dies wird auch durch eine Studie

aus dem Jahr 2018 bestätigt, die den Zusammenhang zwischen ischämischen Schlaganfall und akuter Pankreatitis untersucht hat. In dieser Studie wurde bei 364 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls der Wert der Pankreasamylase bestimmt. Bei 27 Probandinnen und Probanden konnte eine pathologische Erhöhung der Pankreasamylase festgestellt werden, wobei in keinem einzigen Fall die diagnostischen Kriterien einer akuten Pankreatitis erfüllt wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die akute Pankreatitis eine sehr seltene Komorbidität des ischämischen Schlaganfalls darstelle und ein Abwarten der Laborergebnisse der Pankreasamylase nicht notwendig sei. Alternativ empfehlen sie eine körperliche Untersuchung zur Beurteilung von Bauchschmerzen, da dies in den meisten Fällen eine akute Pankreatitis ausschließen könne (Ota et al. 2018). Somit stellt sich die Frage, ob es vertretbar ist, den Therapiebeginn mit rt-Pa zu verzögern, um eine noch nie klinisch beschriebene Komorbidität des ischämischen Schlaganfalls auszuschließen, was folglich zu einer verminderten Überlebenschance und einem schlechteren Outcome aller Betroffenen führen würde.

Die Rolle des C-reaktiven Proteins beim ischämischen Schlaganfall wurde bereits in diversen Studien untersucht. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten zu Beginn eines ischämischen Schlaganfalls und dem Outcome der Patientinnen und Patienten festgestellt werden. Erhöhte CRP-Werte wurden hier als unabhängiger prognostischer Marker für ein schlechteres Outcome nach ischämischen Schlaganfall beschrieben (Di Napoli, Papa, and Bocola 2001; VanGilder et al. 2014; Cai et al. 2019; Mazaheri et al. 2018). Darüber hinaus konnte bereits gezeigt werden, dass erhöhte CRP-Werte (über einem Wert von 2,5 mg/l) verglichen mit niedrigeren Werten mit einem 10fach höheren Infarktvolumen einhergehen. Dies veranschaulicht, dass mittels Bestimmung des CRP-Wertes ein prognostischer Ausblick bezüglich des Infarktvolumens möglich ist (Ormstad et al. 2011). Auch der Zusammenhang zwischen CRP-Wert und NIHSS-Wert konnte bereits dargestellt werden. Dabei wurde ausgeführt, dass der CRP-Wert als Vorhersagewert für die Mortalität nach Schlaganfallereignis angesehen werden könne und hier eine vergleichbare Rolle wie der NIHSS-Wert einnehme (Ghabaee et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls eine Auffälligkeit bezogen auf den CRP-Wert beim ischämischen Schlaganfall festgestellt werden. So gab es einen signifikanten Unterschied beim CRP-Wert zwischen der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die innerhalb des 4,5-Stunden Zeitfensters lysiert wurden, und der Gruppe, die aufgrund verschiedener Kontraindikationen von der Lysetherapie ausgeschlossen werden musste. Die CRP-Werte der Patientinnen und

Patienten, die von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden, waren signifikant höher. Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass erhöhte CRP-Werte die Entscheidung zur Durchführung einer Lysetherapie im Einzelfall beeinflussen könnten. Es ist festzuhalten, dass die Bestimmung des CRP-Wertes vor Einleitung einer intravenösen Lysetherapie sinnvoll sein könnte, um eventuell Rückschlüsse auf die Prognose des Betroffenen zu ziehen. So könnte bei einer Patientin/einem Patienten mit einem Minor Stroke (NIHSS Score kleiner vier), bei dem laut Zulassungsstudie von einer Lysetherapie abgesehen werden sollte, ein erhöhter CRP-Wert eine schlechtere Prognose und höheres Infarktvolumen andeuten und somit die Durchführung der Lysetherapie anregen. Andererseits könnte ein erhöhter CRP-Wert auf eine systemische Infektion wie beispielweise eine Pankreatitis oder eine Endokarditis hindeuten und somit als mögliches Ausschlusskriterium für eine Lysetherapie dienen. Zuletzt bleibt zu sagen, dass in keinem einzigen Fall dokumentiert wurde, dass eine Patientin/ein Patient ausschließlich aufgrund eines pathologisch erhöhten CRP-Wertes nicht lysiert wurde. Dies verdeutlicht in der Zusammenschau die eher untergeordnete Rolle dieses Laborparameters auf die finale Entscheidung zur Durchführung einer Lysetherapie.

In den Zulassungskriterien von Alteplase ist als Kontraindikation für die Anwendung ebenfalls das Bestehen einer schweren Lebererkrankung aufgeführt, da diese ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingen kann (Gebrauchsinformation Alteplase). Aus diesem Grund wurden bestimmte Laborwerte (ALAT, ASAT, Gamma-GT), die eine Schädigung der Leber anzeigen können, in dieser Arbeit betrachtet, um ihre Rolle bei der Identifizierung von Kontraindikationen der Lysetherapie zu untersuchen. Die bisherige Studienlage zu pathologischen Leberwerten beim ischämischen Schlaganfall konnte belegen, dass ein Zusammenhang zwischen De-Ritis-Quotient (ASAT/ALAT) und Outcome der Patientinnen und Patienten nach Infarkt besteht. Ein erhöhter De-Ritis-Quotient zu Beginn des ischämischen Schlaganfalls ist mit einem schlechteren Outcome drei Monate nach Infarkt vergesellschaftet (Gao et al. 2017). Zum anderen konnte bereits eine Korrelation zwischen der Höhe der ASAT und dem Infarktvolumen beschrieben werden (Muscarì et al. 2014). Des Weiteren konnte eine Studie über den Zusammenhang zwischen ALAT und Inzidenz von Schlaganfällen zeigen, dass erhöhte ALAT-Werte ein Prädiktor für einen hämorrhagischen-, nicht aber für einen ischämischen Schlaganfall darstellen können (Kim et al. 2005). Die Gamma-Glutamyltransferase hingegen scheint ein Indikator der Sterblichkeit beim ischämischen Schlaganfall zu sein. Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen früher Mortalität und erhöhten Gamma-GT Werten (Akinçi et al. 2014).

Es konnte ein signifikanter Unterschied beim ALAT-Wert zwischen der Gruppe der

Patientinnen und Patienten, die innerhalb des 4,5-Stunden Zeitfensters lysiert wurden, und der Gruppe, die von der Lysetherapie ausgeschlossen wurde, festgestellt werden. Die ALAT-Werte der Patientinnen und Patienten, die von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden, waren signifikant niedriger.

Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit bei keinem der Patientinnen und Patienten lediglich aufgrund des pathologischen Leberwerts (ALAT, ASAT, Gamma-GT) von der Lysetherapie abgesehen. Somit scheinen diese Werte in der Akutdiagnostik bei der Entscheidung für oder gegen eine Lysetherapie keine große Rolle zu spielen. Allerdings ist es, wie bereits beschrieben, möglich, mittels Bestimmung der Transaminasen ALAT und ASAT sowie der Gamma-GT, eventuell eine Einschätzung der Prognose zu verbessern, was für die weitere Behandlung von Interesse sein kann.

In der Gebrauchsinformation von Alteplase wird von der Durchführung der Therapie bei Glukosewerten von unter 50 mg/dl sowie über 400 mg/dl abgeraten (Gebrauchsinformation Alteplase). Die American Heart Association empfiehlt die Bestimmung der Glukose als einzig obligaten Wert vor Einleitung der intravenösen Lysetherapie. Dies soll dem Ausschluss von Hypo- bzw. Hyperglykämien dienen, die sich als Stroke Mimics präsentieren können (Powers et al. 2018). Die Bestimmung der Blutglukose wird im Saarland bei Verdacht auf einen akuten Schlaganfall routinemäßig bereits prähospital durch den Rettungsdienst vorgenommen (Verfahrensanweisung des ZRF beim akuter Schlaganfall). Außerdem kann basierend auf den Glukosewerten auch auf das Outcome der Patientinnen und Patienten geschlossen werden. Wahlgren et al. beschrieben, dass ein erhöhter Glukosewert mit einem schlechteren Outcome der Patientinnen und Patienten vergesellschaftet ist (Wahlgren et al. 2008).

Bei Auswertung der dieser Studie zugrundeliegenden Daten wurde in keinem Fall dokumentiert, dass aufgrund eines pathologischen Glukosewertes die Durchführung der Lysetherapie verhindert wurde. Dies bestätigt erneut die klinische Praxis, nicht auf die Ergebnisse des Zentrallabors vor Einleitung der Lysetherapie zu warten. Allerdings ist für eine Glukosemessung nicht zwingend venöses Plasma sowie eine Auswertung im Zentrallabor erforderlich. Während die Diagnose eines Diabetes mellitus über den Plasmaglukosewert gestellt wird (Renz-Polster 2013), haben sich Point-of-Care Verfahren zur Bestimmung des Glukosewertes bereits im klinischen Alltag etabliert. Somit erfordert die Ermittlung des Glukosewertes nicht zwingend ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors.

Laut den Zulassungsbedingungen von Alteplase ist die Lysetherapie bei Vorliegen von schweren oder gefährlichen Blutungen an irgendeiner Stelle des Körpers nicht erlaubt (Gebrauchsinformation Alteplase). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit überprüft, ob der Hämoglobinwert, der es unter anderem erlaubt, eine schwere Blutung zu diagnostizieren, die Entscheidung zur Durchführung der Lysetherapie beeinflusst. Weder die bisher bekannte Literatur noch die vorliegende Arbeit konnten Hinweise dafür liefern, dass der Hb-Wert einen Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung der rt-Pa-Therapie nimmt. In bisherigen Studien wird kontrovers diskutiert, ob dem Hämoglobinwert eine prognostische Bedeutung bezüglich des Outcomes der Patientinnen und Patienten zugesprochen werden kann. Eine Metaanalyse, in der über 8000 Schlaganfallpatientinnen und -patienten eingeschlossen wurden, kam zu der Schlussfolgerung, dass Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit einem erniedrigten Hämoglobinwert eine höhere Mortalität aufwiesen (Barlas et al. 2016). Die Rolle des Hb-Wertes bei der Durchführung der Lysetherapie könnte damit erklärt werden, dass eine schwere Blutung nicht nur anhand des Hb-Wertes beurteilt werden kann, sondern vielmehr das klinische Bild des Patienten ausschlaggebend ist. Der Hb-ist ein relativer Wert und kann zu Beginn einer akuten Blutung noch normwertig sein, weshalb es möglich ist, dass dieser erst im Verlauf absinkt (Herold 2019).

Zusammenfassend kann aus der bisherigen Studienlage zur Rolle der Laborparameter bei der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls mittels Lysetherapie geschlossen werden, dass die Laborparameter bei der Entscheidung zur Durchführung einer Therapie mit rt-Pa eine untergeordnete Rolle einnehmen. Bisher wurde in keiner Studie ein Abwarten der Laborergebnisse empfohlen. Vielmehr bestand ein Konsens darüber, dass die Vorteile einer zügigen Therapieeinleitung das Risiko der Anwendung einer rt-PA-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit zuvor nicht bekannten Kontraindikationen überwiegen würden. Diese Empfehlung lässt sich damit begründen, dass die Autoren der Studien das Risiko, eine solche Kontraindikation anhand der Laborparameter zu identifizieren, als sehr gering einstufen. Allerdings wurde hier auch bemängelt, dass es beispielweise keine verlässliche Studienlage zur Anwendung der Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie gebe und aus diesem Grund die Konsequenzen der Anwendung bei diesen Patientinnen und Patienten nicht sicher abgeschätzt werden könnten (Cucchiara et al. 2007).

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die Bestimmung von Kontraindikationen der Lysetherapie durch Laborwerte nur sehr selten stattfindet. Lediglich anhand der Gerinnungswerte (INR/Quick, Thrombozytenzahl und PTT) konnten im Einzelfall

Kontraindikationen festgestellt werden. In keinem Fall wurde durch die pathologische Veränderung der anderen Laborwerte (ALAT, ASAT, Gamma-GT, Pankreasamylase, CRP, Hb und Glukose) auf eine Lysetherapie verzichtet.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit die aktuelle Studienlage. Des Weiteren wird die Empfehlung der American Heart Association bestätigt, die nur die Bestimmung des Glukosewertes vor Einleitung der Therapie empfiehlt (Powers et al. 2018). Auch die klinische Praxis in deutschen Kliniken, auf ein Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors zu verzichten und die Lysetherapie bei Patientinnen und Patienten ohne bekannte Gerinnungsstörung einzuleiten, wird bekräftigt.

Allerdings wird durch dieses Vorgehen bei einem sehr kleinen Anteil (0,5%) der Patientinnen und Patienten mit ischämischen Schlaganfall das Risiko erhöht, eine Nebenwirkung der Lysetherapie zu verursachen, wobei insbesondere die intrazerebrale Blutung zu nennen ist (Emberson et al. 2014; Mattle 2013).

5.4 Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Laborwerten von der Lysetherapie ausgeschlossen wurden

Wie schon im Ergebnisteil aufgeführt, wurden im Jahr 2014 am Universitätsklinikum Homburg 961 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ischämischer Schlaganfall aufgenommen. In zwei Fällen wurde hier aufgrund von pathologischen Laborwerten von einer Lysetherapie abgesehen. Im Folgenden werden diese zwei Fälle näher beleuchtet:

Fall 1:

Beim ersten Fall handelt es sich um eine 75-jährige Patientin, die sich notfallmäßig innerhalb des 4,5-Stunden Zeitfensters mit einer Hemisymptomatik der linken Körperhälfte in der Uniklinik Homburg vorstellte. Aufgrund dieser typischen Symptomatik wurde ein CCT durchgeführt, sodass eine Blutung ausgeschlossen werden konnte. Im Point-of-Care Labor zeigte sich ein pathologisch erhöhter INR-Wert von 1,6 (Normwert bis 1,15), sodass im Arztbrief dokumentiert wurde, dass aufgrund dieser Veränderung auf eine intravenöse Lysetherapie verzichtet wurde. Nach dem Eintreffen der Ergebnisse des Zentrallabors, bestätigte sich der erhöhte INR- Wert, wobei ein Wert von 1,3 (Quick 55%) angezeigt wurde. Auch der PTT-Wert war mit 37s (Normwert 21-34s) pathologisch verändert. Es zeigten sich allerdings auch deutlich erhöhte Entzündungsparameter (CRP: 234,8 mg/dl), pathologische Leberwerte (ALAT:47 U/l, ASAT 89 U/l, Gamma-GT: 166 U/l) sowie eine Thrombozytopenie

(66.000 μ /L). Aufgrund der erhöhten Entzündungsparameter und der klinischen Symptomatik konnte mittels Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) eine Endokarditis diagnostiziert werden. Die Genese der Thrombozytopenie konnte nicht ermittelt werden.

Zusammenfassend wurde die Patientin aufgrund eines pathologisch erhöhten INR-Wertes nicht lysiert (INR im Point-of-Care Labor: 1,6, im Zentrallabor 1,3). Durch das Zentrallabor konnten dann noch zwei weitere Kontraindikationen der Lysetherapie identifiziert werden. Zum einen zeigte sich eine Thrombozytopenie und zum anderen ein deutlich erhöhter CRP-Wert, der letztendlich auf die bestehende Endokarditis zurückgeführt werden kann.

Laut aktuellen Leitlinien der DGN kann die Lysetherapie auch bei Patientinnen und Patienten mit einem INR-Wert von bis zu 1,7 erwogen werden (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015). Somit hätte die Patientin nach aktuellen Leitlinien eine Lysetherapie erhalten können, wäre aber aufgrund der zu dem Entscheidungszeitpunkt unbekanntes Endokarditis eventuell durch eine Nebenwirkung der rt-PA-Therapie, wie eine intrazerebrale Blutung, gefährdet gewesen.

Anhand dieses Falles wird deutlich, dass es Ausnahmen gibt, bei denen die Laborwerte eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zur Durchführung einer Lysetherapie einnehmen können. In diesen Einzelfällen kann somit von einem Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors profitiert werden.

Fall 2:

Bei dem zweiten Fall handelt es sich um einen 77-jährigen Patienten, der notfallmäßig innerhalb des Lysezeitfensters mit einer Hemiparese der rechten Körperhälfte, einer globalen Aphasie und einer Blickwendung nach links am Universitätsklinikum aufgenommen wurde. In den Akten des Patienten ist dokumentiert, dass die Lysetherapie aufgrund eines pathologischen PTT-Wertes von 73s (Normwert bis 34s) sowie eines INR-Wertes von 1,4 (Normwert bis 1,15) im Point-of-Care Labor nicht durchgeführt wurde. Man entschloss sich bei vorliegendem Verschluss der Arteria Carotis Interna (ACI) zunächst eine mechanische Rekanalisation durchzuführen. Nach dem Eintreffen der Ergebnisse des Zentrallabors stellte sich allerdings heraus, dass die Ergebnisse der Point-of-Care Diagnostik nicht mit den Ergebnissen des Zentrallabors übereinstimmten. Im Zentrallabor zeigte sich ein normwertiger INR-Wert von 1,02, sowie ein normwertiger PTT-Wert von 28s. Auch sonst konnten keine relevanten Auffälligkeiten in den Laborergebnissen des Patienten dokumentiert werden. Aus diesem

Grund entschied man sich für eine zusätzliche intraarterielle Gabe von 20mg rtPA während der mechanischen Rekanalisation.

Zusammenfassend wurde dieser Patient aufgrund unzutreffender Ergebnisse des Point-of-Care Labors nicht lysiert. Der Patient konnte somit von der Point-of-Care Labordiagnostik nicht profitieren. Im Falle einer Einleitung der Lysetherapie ohne die Point-of-Care Diagnostik oder bei Abwarten der Ergebnisse des Zentrallabors hätte er vermutlich die rtPA-Therapie erhalten. Bei Betrachtung dieser beiden Fälle wird deutlich, dass in nur einem Fall (Fall 1) die Ergebnisse des Zentrallabors dazu beitragen konnten, unbekannte Kontraindikationen der Lysetherapie zu identifizieren. Nur im erstgenannten Fall konnte die Patientin von der Labordiagnostik profitieren. Bei Fall 2 wurde aufgrund unzutreffender Ergebnisse der Point-of-Care Diagnostik auf die Durchführung einer systemischen Lysetherapie verzichtet.

5.5 Bedeutung der Point-of-Care Diagnostik

Bei der Point-of-Care Labordiagnostik handelt es sich um ein Verfahren, mit dem eine sehr zeitnahe Bestimmung bestimmter Laborparameter erfolgen kann. Bei diesem Verfahren erfolgt die Bestimmung der Laborparameter durch ein mobiles Laborgerät, das im Gegensatz zur Auswertung im Zentrallabor unmittelbar bei der Patientin oder dem Patienten angewendet und direkt vom behandelnden Personal ausgewertet werden kann (Walter et al. 2011). Wie bereits erwähnt, empfiehlt die DGN die Bestimmung des INR-Wertes bei Patientinnen und Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden und bei Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Gerinnungsstatus durch ein Point-of-Care-Koagulometer, um die Lysetherapie beschleunigt einzuleiten (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls). Diese Empfehlung beruht auf Studien, die belegen konnten, dass der INR-Wert ausreichend präzise mittels Point-of-Care Testverfahren bestimmt werden könne (Rizos et al. 2009; Green et al. 2008; Dolscheid-Pommerich et al. 2018). Allerdings wird hier von Green et al. eine Einschränkung dahingehend vorgenommen, dass INR-Werte, die größer als 1,5 seien, nochmals vom Zentrallabor überprüft werden sollten. Diese Einschränkung konnte auch von Walter et al. bestätigt werden. Normwertige INR und PTT-Werte sind uneingeschränkt verwertbar, da die falsch negative Rate bei 0% lag. Bei pathologischen INR- und PTT-Werten hingegen sollte eine Kontrolle durch das Zentrallabor stattfinden (Walter et al. 2011).

Diese Erkenntnis konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. In einem Fall, in dem das Ergebnis des Point-of-Care Labors zu einem Ausschluss von der Lysetherapie geführt hat, lag ein pathologisch erhöhter INR-Werte vor, der sich jedoch in der Auswertung des Zentrallabors nicht bestätigte.

Dennoch sollte herausgestellt werden, dass mittels Point-of-Care andere Laborparameter (ausgenommen der INR- und PTT-Werte), wie die Pankreasamylase, die Thrombozytenzahl, die Gamma-GT oder der Glukosewert, sicher ermittelt werden können. Hier zeigten sich bei den Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zum Zentrallabor. Aus diesem Grund kann das Point-of-Care-Labor einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, die Lysetherapie beschleunigt einzuleiten und somit die DNT zu verkürzen (Walter et al. 2011).

Für die NOAKs existieren zurzeit noch keine Point-of-Care Verfahren, sodass hier keine beschleunigte Therapieeinleitung durch spezielle Bedside-Testverfahren stattfinden kann (Ebner et al. 2015).

Patienten, die mit einem NOAK wie Dabigatran (direkter Thrombininhibitor) oder Rivaroxaban (direkter Faktor-Xa-Inhibitor) therapiert werden, können eine Lysetherapie erhalten, wenn bestimmte Gerinnungstests (für Dabigatran: dilutierte Thrombinzeit, Ecarin-clotting-Zeit; für FXa-Inhibitoren: substanzspezifisch kalibrierte Faktor-Xa-Aktivität) eine mangelnde Gerinnungshemmung durch das jeweilige NOAK erkennen. Eine weitere Option für die Lysetherapie unter NOAK-Behandlung besteht, wenn die Medikamente innerhalb der letzten 48 Stunden nicht von der Patientin oder dem Patienten eingenommen wurden, wobei die Nierenfunktion nicht eingeschränkt sein darf (DGN Leitlinien Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls-Ergänzung 2015).

5.6. Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist verschiedene Limitationen auf. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dieses Studiendesign weist erkenntnistheoretische Nachteile auf, da Hypothesen bei diesen Arbeiten nur aufgestellt und Hinweise für ihre Korrektheit bzw. Unkorrektheit geliefert werden können, ohne die Möglichkeit eines finalen Beweises (Euser et al. 2009). Außerdem besteht bei retrospektiven Studien nicht die Möglichkeit, Einfluss auf die Qualität und Vollständigkeit der Daten zu nehmen. Diese ist abhängig von der Gewissenhaftigkeit und Ausführlichkeit der Datendokumentation, die von den Mitarbeitern der jeweiligen Klinik durchgeführt wurde. So konnten in dieser Arbeit bestimmte Datenlücken retrospektiv nicht mehr geschlossen werden. Zum einen waren die untersuchten Laborergebnisse nicht bei allen Patientinnen und Patienten vollständig, zum anderen erhielten die „Notaufnahme Stroke Protokolle“ sowie die endgültigen Arztbriefe nicht bei allen Patientinnen und Patienten eine vollständige Auflistung der relativen und absoluten Kontraindikationen der Lysetherapie, sodass diese teilweise erst durch Hinzuziehung älterer Patientendokumente vervollständigt werden konnten. Auch die NIHSS- und mRS-Werte

mussten stellenweise anhand der Untersuchungsbefunde rekonstruiert werden, wobei für dieses Verfahren bereits bewiesen werden konnte, dass es genaue Ergebnisse erzielt (Kasner et al. 1999). Des Weiteren handelt es sich bei dieser Arbeit um eine Single-Center-Studie (es wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum Homburg behandelt wurden), sodass die Möglichkeit einer Selektionsverzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Wenn man die ausgewerteten Daten allerdings mit Daten der Studie von Rost et al. vergleicht, sieht man sehr ähnliche Ergebnisse. Hier wurden 0,4% der Patientinnen und Patienten aufgrund unerwartet pathologischer Gerinnungswerte nicht lysiert, in der vorliegenden Arbeit waren es 0,5%. Eine weitere Limitation kann darin gesehen werden, dass zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls die ICD-Kodierung angewendet wurde. Hierdurch besteht das Risiko, dass auch falsch eingestufte Patientinnen und Patienten in das Gesamtkollektiv mit aufgenommen werden. Allerdings ist dieses Vorgehen zum einen von ausreichender Genauigkeit (Kokotailo and Hill 2005) und zum anderen wurden die Patientinnen und Patienten, bei denen sich die ICD-Kodierung bei der genaueren Durchsicht der Patientenakten als falsch erwiesen hat, ausgeschlossen.

5.7 Schlussfolgerung

Die aus der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse sowie die bisherige Studienlage bestätigen die aktuelle klinische Praxis, die Ergebnisse der Laborwerte des Zentrallabors nicht abzuwarten, wenn keine Hinweise auf eine Gerinnungsstörung vorliegen. Somit wird auch die Empfehlung der Leitlinien der USA untermauert, die lediglich die Bestimmung des Glukosewertes als obligaten Laborwert vor Einleitung der Lysetherapie vorsieht. Bei nur einer Patientin und einem Patienten wurde aufgrund von pathologischen Laborwerten auf eine Lysetherapie verzichtet. Hiervon konnte nur in einem Fall von den Ergebnissen des Point-of-Care Labors profitiert werden, wobei hier im Verlauf noch weitere Kontraindikationen durch das Zentrallabor identifiziert werden konnten. Das Abwarten der Laborergebnisse des Zentrallabors bringt somit nur in Ausnahmefällen einen Zugewinn. Auf der anderen Seite wird durch das Nichtabwarten der Laborergebnisse das Risiko eingegangen, eine Kontraindikation der intravenösen Thrombolyse zu übersehen, woraus sich Komplikationen der Lysetherapie ergeben können. Festgehalten werden muss jedoch, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten von der möglichst zeitnahen Durchführung der Lysetherapie profitiert und durch eine unmittelbare Einleitung der Lysetherapie ein besseres Outcome erzielen kann. Das Point-of-Care-Labor kann hierbei eine wichtige Funktion einnehmen und bei Patientinnen und Patienten

mit unbekanntem Gerinnungsstatus sowie bei Patientinnen und Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, eine zügigere Einleitung der Lysetherapie ermöglichen. Allerdings sollten pathologische Gerinnungswerte (INR und PTT) erneut vom Zentrallabor überprüft werden, bevor eine Entscheidung hinsichtlich des Verzichtes der Lysetherapie getroffen wird (Green et al. 2008; Walter et al. 2011). In Zukunft könnten Studien zur Risikoevaluation der intravenösen Thrombolyse bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen dazu beitragen, die Konsequenzen der Anwendung von rt-PA in diesen Fällen besser einschätzen zu können, um das Risiko für die in etwa 2% erhöhte Mortalität (Fink 2018) beispielsweise infolge einer intrazerebralen Blutung, besser abbilden zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Acheampong, P., and G. A. Ford. 2012. 'Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke', *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 8: 271-81.
- Akinci, E., N. O. Dogan, H. Gumus, and N. B. Akilli. 2014. 'Can we use serum gamma-glutamyl transferase levels to predict early mortality in stroke?', *Pak J Med Sci*, 30: 606-10.
- Astrup, J., B. K. Siesjo, and L. Symon. 1981. 'Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra', *Stroke*, 12: 723-5.
- Banks, J. L., and C. A. Marotta. 2007. 'Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis', *Stroke*, 38: 1091-6.
- Barlas, R. S., K. Honney, Y. K. Loke, S. J. McCall, J. H. Bettencourt-Silva, A. B. Clark, K. M. Bowles, A. K. Metcalf, M. A. Mamas, J. F. Potter, and P. K. Myint. 2016. 'Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis', *J Am Heart Assoc*, 5.
- Berkhemer, O. A., P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. van den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer, M. A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. A. van Oostayen, G. J. Lycklama a Nijeholt, J. Boiten, P. A. Brouwer, B. J. Emmer, S. F. de Bruijn, L. C. van Dijk, L. J. Kappelle, R. H. Lo, E. J. van Dijk, J. de Vries, P. L. de Kort, W. J. van Rooij, J. S. van den Berg, B. A. van Hasselt, L. A. Aerden, R. J. Dallinga, M. C. Visser, J. C. Bot, P. C. Vroomen, O. Eshghi, T. H. Schreuder, R. J. Heijboer, K. Keizer, A. V. Tielbeek, H. M. den Hertog, D. G. Gerrits, R. M. van den Berg-Vos, G. B. Karas, E. W. Steyerberg, H. Z. Flach, H. A. Marquering, M. E. Sprengers, S. F. Jenniskens, L. F. Beenen, R. van den Berg, P. J. Koudstaal, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, A. van der Lugt, R. J. van Oostenbrugge, C. B. Majoie, D. W. Dippel, and Mr Clean Investigators. 2015. 'A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke', *N Engl J Med*, 372: 11-20.

- Berrouschot, J., J. Rother, J. Glahn, T. Kucinski, J. Fiehler, and G. Thomalla. 2005. 'Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients', *Stroke*, 36: 2421-5.
- Breuer, L., C. Blinzler, H. B. Huttner, I. C. Kiphuth, S. Schwab, and M. Kohrmann. 2011. 'Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'', *Cerebrovasc Dis*, 32: 177-85.
- Breuer, L., H. B. Huttner, I. C. Kiphuth, J. Ringwald, M. J. Hilz, S. Schwab, and M. Kohrmann. 2013. 'Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy', *Eur Neurol*, 69: 317-20.
- Brott, T., H. P. Adams, Jr., C. P. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg, and et al. 1989. 'Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale', *Stroke*, 20: 864-70.
- Cai, Z., W. He, F. J. Zhuang, and Y. Chen. 2019. 'The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke', *Int J Neurosci*, 129: 423-29.
- Campbell, B. C., P. J. Mitchell, and Extend-Ia Investigators. 2015. 'Endovascular therapy for ischemic stroke', *N Engl J Med*, 372: 2365-6.
- Caplan, L. R., and M. Hennerici. 1998. 'Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke', *Arch Neurol*, 55: 1475-82.
- Clark, W. M., S. Wissman, G. W. Albers, J. H. Jhamandas, K. P. Madden, and S. Hamilton. 1999. 'Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke', *JAMA*, 282: 2019-26.
- Collen, D., and H. R. Lijnen. 2009. 'The tissue-type plasminogen activator story', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1151-5.

- Cucchiara, B. L., B. Jackson, M. Weiner, and S. R. Messe. 2007. 'Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke', *Stroke*, 38: 1639-40.
- Davis, S. M., G. A. Donnan, M. W. Parsons, C. Levi, K. S. Butcher, A. Peeters, P. A. Barber, C. Bladin, D. A. De Silva, G. Byrnes, J. B. Chalk, J. N. Fink, T. E. Kimber, D. Schultz, P. J. Hand, J. Frayne, G. Hankey, K. Muir, R. Gerraty, B. M. Tress, P. M. Desmond, and Epithet investigators. 2008. 'Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial', *Lancet Neurol*, 7: 299-309.
- Di Napoli, M., F. Papa, and V. Bocola. 2001. 'C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor', *Stroke*, 32: 917-24.
- Diener, H.C., Hacke, W., Forsting, M. 2004. *Schlaganfall-Referenz-Reihe-Neurologie* (Thieme).
- Diener, Hans-Christoph, Gerloff, Christian, Dieterich, Marianne. 2018. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (Kohlhammer: Stuttgart).
- Dirks, M., L. W. Niessen, J. D. van Wijngaarden, P. J. Koudstaal, C. L. Franke, R. J. van Oostenbrugge, R. Huijsman, H. F. Lingsma, M. M. Minkman, D. W. Dippel, and P. Romoting ACute Thrombolysis in Ischemic Stroke Investigators. 2011. 'Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke', *Stroke*, 42: 1325-30.
- Dolscheid-Pommerich, R. C., S. Dolscheid, L. Eichhorn, B. Stoffel-Wagner, and I. Graeff. 2018. 'Thrombolysis in stroke patients: Comparability of point-of-care versus central laboratory international normalized ratio', *PLoS One*, 13: e0190867.
- Donnan, G. A., M. Fisher, M. Macleod, and S. M. Davis. 2008. 'Stroke', *Lancet*, 371: 1612-23.
- Ebner, M., A. Peter, C. Spencer, F. Hartig, I. Birschmann, J. Kuhn, M. Wolf, N. Winter, F. Russo, C. S. Zuern, G. Blumenstock, U. Ziemann, and S. Poli. 2015. 'Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants', *Stroke*, 46: 2741-7.

- Emberson, J., K. R. Lees, P. Lyden, L. Blackwell, G. Albers, E. Bluhmki, T. Brott, G. Cohen, S. Davis, G. Donnan, J. Grotta, G. Howard, M. Kaste, M. Koga, R. von Kummer, M. Lansberg, R. I. Lindley, G. Murray, J. M. Olivot, M. Parsons, B. Tilley, D. Toni, K. Toyoda, N. Wahlgren, J. Wardlaw, W. Whiteley, G. J. del Zoppo, C. Baigent, P. Sandercock, W. Hacke, and Group Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative. 2014. 'Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials', *Lancet*, 384: 1929-35.
- Erbguth, F. 2017. '[Stroke Mimics and Stroke Chameleons: Differential Diagnosis of Stroke]', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 85: 747-64.
- Euser, A. M., C. Zoccali, K. J. Jager, and F. W. Dekker. 2009. 'Cohort studies: prospective versus retrospective', *Nephron Clin Pract*, 113: c214-7.
- Farrell, B., J. Godwin, S. Richards, and C. Warlow. 1991. 'The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54: 1044-54.
- Feigin, V. L., M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G. A. Mensah, M. Connor, D. A. Bennett, A. E. Moran, R. L. Sacco, L. Anderson, T. Truelsen, M. O'Donnell, N. Venketasubramanian, S. Barker-Collo, C. M. Lawes, W. Wang, Y. Shinohara, E. Witt, M. Ezzati, M. Naghavi, C. Murray, Injuries Global Burden of Diseases, Study Risk Factors, and G. B. D. Stroke Experts Group the. 2014. 'Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010', *Lancet*, 383: 245-54.
- Fink, G., Gold, R., Berlit P. 2018. *SOPs Neurologie* (Thieme: Stuttgart).
- Frank, B., J. C. Grotta, A. V. Alexandrov, E. Bluhmki, P. Lyden, A. Meretoja, N. K. Mishra, A. Shuaib, N. G. Wahlgren, C. Weimar, K. R. Lees, and Vista Collaborators. 2013. 'Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings?', *Stroke*, 44: 727-33.

- Gao, F., C. Chen, J. Lu, J. Zheng, X. C. Ma, X. Y. Yuan, K. Huo, and J. F. Han. 2017. 'De Ritis ratio (AST/ALT) as an independent predictor of poor outcome in patients with acute ischemic stroke', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13: 1551-57.
- Ghabaee, M., A. Zandieh, S. Mohebbi, M. Fakhri, H. Sadeghian, F. Divani, H. Amirifard, M. Mousavi-Mirkala, and M. Ghaffarpour. 2014. 'Predictive ability of C-reactive protein for early mortality after ischemic stroke: comparison with NIHSS score', *Acta Neurol Belg*, 114: 41-5.
- Goyal, M., A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota, D. Dowlatshahi, D. F. Frei, N. R. Kamal, W. J. Montanera, A. Y. Poppe, K. J. Ryckborst, F. L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Y. Bang, B. W. Baxter, P. A. Burns, H. Choe, J. H. Heo, C. A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J. L. Mandzia, J. Shankar, S. I. Sohn, R. H. Swartz, P. A. Barber, S. B. Coutts, E. E. Smith, W. F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A. P. Mitha, J. H. Wong, M. W. Lowerison, T. T. Sajobi, M. D. Hill, and Escape Trial Investigators. 2015. 'Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke', *N Engl J Med*, 372: 1019-30.
- Green, T. L., A. Mansoor, N. Newcommon, C. Stephenson, E. Stewart, and M. D. Hill. 2008. 'Reliability of point-of-care testing of INR in acute stroke', *Can J Neurol Sci*, 35: 348-51.
- Hacke, W., G. Donnan, C. Fieschi, M. Kaste, R. von Kummer, J. P. Broderick, T. Brott, M. Frankel, J. C. Grotta, E. C. Haley, Jr., T. Kwiatkowski, S. R. Levine, C. Lewandowski, M. Lu, P. Lyden, J. R. Marler, S. Patel, B. C. Tilley, G. Albers, E. Bluhmki, M. Wilhelm, S. Hamilton, Atlantis Trials Investigators, Ecass Trials Investigators, and Ninds rt-PA Study Group Investigators. 2004. 'Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials', *Lancet*, 363: 768-74.
- Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni, and Ecass Investigators. 2008. 'Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke', *N Engl J Med*, 359: 1317-29.

- Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Hoxter, M. H. Mahagne, and et al. 1995. 'Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)', *JAMA*, 274: 1017-25.
- Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor, and P. Trouillas. 1998. 'Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators', *Lancet*, 352: 1245-51.
- Hermann, D.M. 2010. *Vaskuläre Neurologie* (Thieme Verlag: Stuttgart).
- Herold, G. et al. 2019. *Innere Medizin* (Herold: Köln).
- Heuschmann P.U., Busse O., Wagner M., Enders M., Villringer A., Röther J., Kolominsky-Rabas P.L., Berger K. 2010. 'Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland', *Aktuelle Neurologie*, 37: 333-40.
- Jansen, O., Brückmann H. 2011. *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls* (Thieme).
- Jovin, T. G., A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. San Roman, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribo, M. Millan, X. Urra, P. Cardona, E. Lopez-Cancio, A. Tomasello, C. Castano, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Perez, M. Goyal, A. M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofre, A. Davalos, and Revascat Trial Investigators. 2015. 'Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke', *N Engl J Med*, 372: 2296-306.
- Kallmunzer, B., and M. Kohrmann. 2017. '[Endovascular thrombectomy for ischemic stroke]', *Med Klin Intensivmed Notfmed*.
- Kaplan, B., S. Brint, J. Tanabe, M. Jacewicz, X. J. Wang, and W. Pulsinelli. 1991. 'Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia', *Stroke*, 22: 1032-9.

- Kasner, S. E., J. A. Chalela, J. M. Luciano, B. L. Cucchiara, E. C. Raps, M. L. McGarvey, M. B. Conroy, and A. R. Localio. 1999. 'Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records', *Stroke*, 30: 1534-7.
- Kim, H. C., D. R. Kang, C. M. Nam, N. W. Hur, J. S. Shim, S. H. Jee, and I. Suh. 2005. 'Elevated serum aminotransferase level as a predictor of intracerebral hemorrhage: Korea medical insurance corporation study', *Stroke*, 36: 1642-7.
- Kohrmann, M., E. Juttler, H. B. Huttner, and P. D. Schellinger. 2007. '[Thrombolysis for ischemic stroke: an update]', *Nervenarzt*, 78: 393-405.
- Kokotailo, R. A., and M. D. Hill. 2005. 'Coding of stroke and stroke risk factors using international classification of diseases, revisions 9 and 10', *Stroke*, 36: 1776-81.
- Kwah, L. K., and J. Diong. 2014. 'National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)', *J Physiother*, 60: 61.
- Lees, K. R., E. Bluhmki, R. von Kummer, T. G. Brott, D. Toni, J. C. Grotta, G. W. Albers, M. Kaste, J. R. Marler, S. A. Hamilton, B. C. Tilley, S. M. Davis, G. A. Donnan, W. Hacke, Atlantis Ninds Ecass, Epithet rt-PA Study Group, K. Allen, J. Mau, D. Meier, G. del Zoppo, D. A. De Silva, K. S. Butcher, M. W. Parsons, P. A. Barber, C. Levi, C. Bladin, and G. Byrnes. 2010. 'Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials', *Lancet*, 375: 1695-703.
- Marler, J. R., B. C. Tilley, M. Lu, T. G. Brott, P. C. Lyden, J. C. Grotta, J. P. Broderick, S. R. Levine, M. P. Frankel, S. H. Horowitz, E. C. Haley, Jr., C. A. Lewandowski, and T. P. Kwiatkowski. 2000. 'Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study', *Neurology*, 55: 1649-55.
- Mattle, H., Mumenthaler M. 2013. *Neurologie* (Thieme Verlag: Stuttgart).
- Mazaheri, S., E. Reisi, J. Poorolajal, and M. Ghiasian. 2018. 'C-Reactive Protein Levels and Clinical Outcomes in Stroke Patients: A Prospective Cohort Study', *Arch Iran Med*, 21: 8-12.

- Mazya, M. V., K. R. Lees, R. Markus, R. O. Roine, R. C. Seet, N. Wahlgren, N. Ahmed, and Investigators Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke. 2013. 'Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin', *Ann Neurol*, 74: 266-74.
- Motyer, R., H. K. Kok, H. Asadi, A. O'Hare, P. Brennan, S. Power, S. Looby, P. Nicholson, D. Williams, S. Murphy, M. D. Hill, M. Goyal, J. McManus, P. O'Brien, and J. Thornton. 2017. 'Outcomes of endovascular treatment for acute large vessel ischemic stroke more than 6 hours after symptom onset', *J Intern Med*.
- Muscari, A., A. Collini, E. Fabbri, M. Giovagnoli, C. Napoli, V. Rossi, L. Vizioli, A. Bonfiglioli, D. Magalotti, G. M. Puddu, and M. Zoli. 2014. 'Changes of liver enzymes and bilirubin during ischemic stroke: mechanisms and possible significance', *BMC Neurol*, 14: 122.
- National Institute of Neurological Disorders, and P. A. Stroke Study Group Stroke rt. 1995. 'Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke', *N Engl J Med*, 333: 1581-7.
- Ormstad, H., H. C. Aass, N. Lund-Sorensen, K. F. Amthor, and L. Sandvik. 2011. 'Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume', *J Neurol*, 258: 677-85.
- Ota, K., A. Oniki, Z. Kobayashi, S. Ishihara, H. Tomimitsu, and S. Shintani. 2018. 'Acute pancreatitis is a very rare comorbidity of acute ischemic stroke', *J Rural Med*, 13: 72-75.
- Park, J. 2017. *Acute Ischemic Stroke: Medical, Endovascular, and Surgical Techniques* (Springer).
- Peter, H.-H., Pichler, W. J., Müller-Ladner, U. 2012. *Klinische Immunologie* (Urban und Fischer Verlag: München).
- Powers, W. J., A. A. Rabinstein, T. Ackerson, O. M. Adeoye, N. C. Bambakidis, K. Becker, J. Biller, M. Brown, B. M. Demaerschalk, B. Hoh, E. C. Jauch, C. S. Kidwell, T. M. Leslie-Mazwi, B. Ovbiagele, P. A. Scott, K. N. Sheth, A. M. Southerland, D. V.

- Summers, D. L. Tirschwell, and Council American Heart Association Stroke. 2018. '2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, 49: e46-e110.
- Rankin, J. 1957. 'Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis', *Scott Med J*, 2: 200-15.
- Renz-Polster, H., Krautzig S. 2013. *Basislehrbuch Innere Medizin* (Urban und Fischer Verlag: München).
- Rijken, D. C., and D. Collen. 1981. 'Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture', *J Biol Chem*, 256: 7035-41.
- Ringelstein, E. Bernd, Nabavi, Darius G. 2007. *Der Ischämische Schlaganfall, Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie* (Kohlhammer: Stuttgart).
- Rizos, T., C. Herweh, E. Jenetzky, C. Lichy, P. A. Ringleb, W. Hacke, and R. Veltkamp. 2009. 'Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants', *Stroke*, 40: 3547-51.
- Rost, N. S., S. Masrur, M. A. Pervez, A. Viswanathan, and L. H. Schwamm. 2009. 'Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke', *Neurology*, 73: 1957-62.
- Rother, J., G. A. Ford, and V. N. Thijs. 2013. 'Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities', *Cerebrovasc Dis*, 35: 313-9.
- Sandercock, P., J. M. Wardlaw, R. I. Lindley, M. Dennis, G. Cohen, G. Murray, K. Innes, G. Venables, A. Czlonkowska, A. Kobayashi, S. Ricci, V. Murray, E. Berge, K. B. Slot, G. J. Hankey, M. Correia, A. Peeters, K. Matz, P. Lyrrer, G. Gubitz, S.h J. Phillips, and A. Arauz. 2012. 'The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the

- third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial', *Lancet*, 379: 2352-63.
- Saver, J. L. 2006. 'Time is brain--quantified', *Stroke*, 37: 263-6.
- Saver, J. L., G. C. Fonarow, E. E. Smith, M. J. Reeves, M. V. Grau-Sepulveda, W. Pan, D. M. Olson, A. F. Hernandez, E. D. Peterson, and L. H. Schwamm. 2013. 'Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke', *JAMA*, 309: 2480-8.
- Schulz, J., Haijar, K. et al. 2014. 'Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult', *Arzneimitteltherapie*, 32: 125-32.
- Stroke Unit Trialists, Collaboration. 2007. 'Organised inpatient (stroke unit) care for stroke', *Cochrane Database Syst Rev*: CD000197.
- Thomalla, G., C. Z. Simonsen, F. Boutitie, G. Andersen, Y. Berthezene, B. Cheng, B. Cheripelli, T. H. Cho, F. Fazekas, J. Fiehler, I. Ford, I. Galinovic, S. Gellissen, A. Golsari, J. Gregori, M. Gunther, J. Guibernau, K. G. Hausler, M. Hennerici, A. Kemmling, J. Marstrand, B. Modrau, L. Neeb, N. Perez de la Ossa, J. Puig, P. Ringleb, P. Roy, E. Scheel, W. Schonewille, J. Serena, S. Sunaert, K. Villringer, A. Wouters, V. Thijs, M. Ebinger, M. Endres, J. B. Fiebach, R. Lemmens, K. W. Muir, N. Nighoghossian, S. Pedraza, C. Gerloff, and Wake-Up Investigators. 2018. 'MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset', *N Engl J Med*, 379: 611-22.
- van Swieten, J. C., P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten, and J. van Gijn. 1988. 'Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients', *Stroke*, 19: 604-7.
- VanGilder, R. L., D. M. Davidov, K. R. Stinehart, J. D. Huber, R. C. Turner, K. S. Wilson, E. Haney, S. M. Davis, P. D. Chantler, L. Theeke, C. L. Rosen, T. J. Crocco, L. Gutmann, and T. L. Barr. 2014. 'C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis', *J Clin Neurosci*, 21: 547-53.

Wahlgren, N., N. Ahmed, N. Eriksson, F. Aichner, E. Bluhmki, A. Davalos, T. Erila, G. A. Ford, M. Grond, W. Hacke, M. G. Hennerici, M. Kaste, M. Kohrmann, V. Larrue, K. R. Lees, T. Machnig, R. O. Roine, D. Toni, G. Vanhooren, and MOnitoring STudy Investigators Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke. 2008. 'Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST)', *Stroke*, 39: 3316-22.

Walter, S., P. Kostopoulos, A. Haass, M. Lesmeister, M. Grasu, I. Grunwald, I. Keller, S. Helwig, C. Becker, J. Geisel, T. Bertsch, S. Kaffine, A. Leingartner, P. Papanagiotou, C. Roth, Y. Liu, W. Reith, and K. Fassbender. 2011. 'Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke', *Ann Neurol*, 69: 581-6.

Internetquellen:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien der Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen: <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017> (letzter Zugriff: 21. Oktober 2019)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls: <https://www.dgn.org/leitlinien/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischamischen-schlaganfalls> (letzter Zugriff 21. Oktober 2019)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls- Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015): <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall> (letzter Zugriff 21. Oktober 2019)

Medizinische Verfahrensanweisungen für den akuten Schlaganfall des ZRF (Zweckverband für Rettungsdienst und Feuerwehralarmierung Saar) (Stand September 2019): https://www.zrf-saar.de/mediapool/161/4_2_2019_09_verfahrensanweisung_akuter_schlaganfall.pdf (letzter Zugriff: 11.01.2020)

WHO: Global Health Estimates 2016 Summary Tables: Global Deaths by Cause, Age and Sex, 2000-2016: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/.
(letzter Zugriff 15. September 2019)

Statisches Bundesamt: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht
<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/23211-0002>
(letzter Zugriff 15. September 2019)

Gebrauchsinformation Alteplase (Actilyse): <https://www.boehringer-interaktiv.de/gebrauchsinformation-actilyse> (letzter Zugriff 12. Oktober 2019)

Universitätsklinikum Heidelberg Behandlungsstandarts (SOP) (Stand August 2018)
https://www.klinikum.uniheidelberg.de/fileadmin/neurologie/pdf_downloads/Standard_Rekanalisationstherapie_2018-08.pdf (letzter Zugriff 7. September 2019)

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Klaus Faßbender für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation und die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm für die intensive Betreuung im Rahmen der Entstehung dieser Arbeit bedanken sowie für die Korrektur meiner Arbeit und die damit verbundene konstruktive Kritik.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken, die mir mein Studium ermöglicht und mir jederzeit hilfreich zur Seite gestanden hat.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.