

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Keil -

Entwicklung und Untersuchung eines einfachen klinischen  
Defizitscores für Schlaganfallpatienten als prädiktives Modell für das  
Outcome nach systemischer Thrombolyse

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Krause, Lars Udo  
aus Bielefeld  
2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Berger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Stögbauer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Keil –

Referent: Prof. Dr. med. K. Berger  
Koreferent: Prof. Dr. med. F. Stögbauer

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Entwicklung und Untersuchung eines einfachen klinischen Defizitscores für Schlaganfallpatienten als prädiktives Modell für das Outcome nach systemischer Thrombolyse**

Lars Udo Krause

Für die Versorgungsforschung über Patienten mit ischämischen Hirninfarkten ist eine zuverlässige und reliable Deskription des Schlaganfallschweregrades und der Einschlusskriterien in klinischen Studien erforderlich. Der bisherige Goldstandard zu diesem Zweck ist die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Es wurde nachgewiesen, dass der Erhalt reliabler Daten bei der Anwendung der NIHSS an ein intensives Training und eine spezielle Schulung der bewertenden Personen gebunden ist. Aus dieser Feststellung begründet sich das Untersuchungsziel der vorliegenden Arbeit. Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines einfach zu handhabenden Scores zur Abbildung des Schlaganfallschweregrades mit einer geringen Zahl von Untersuchungsparametern. Dieser Score wird als „Simple-Deficit-Score“ bezeichnet. Trotz einer verminderten Komplexität soll der Simple-Deficit-Score über eine der NIHSS vergleichbare prädiktive Aussagekraft für das klinische Outcome von Patienten mit Hirninfarkten verfügen.

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Versionen des Simple-Deficit-Scores entwickelt. Die beiden Versionen unterscheiden sich in der Bewertung von Beeinträchtigungen des Mediums Sprache. Gemeinsame Untersuchungsparameter sind die Bewusstseinslage und das Vorliegen einer Extremitätenparese. Im Unterschied zur NIHSS wird nur das Vorliegen eines Symptoms bewertet, der Schweregrad eines Symptoms wird nicht berücksichtigt. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden drei Monate nach dem Schlaganfall telefonisch nachbefragt.

Das Untersuchungsziel der Identifikation von Patienten mit einer schlechten Behandlungsprognose wurde am besten durch das Prädiktionsmodell auf der Basis der NIHSS erreicht. Eine der beiden Versionen der Simple-Deficit-Scores besaß eine gegenüber der NIHSS geringere, aber ebenfalls statistisch signifikante prädiktive Aussagekraft für ein schlechtes Outcome. Trotz der Überlegenheit des NIHSS-basierten Modells belegt die vorliegende Arbeit, dass die Entwicklung vereinfachter Prädiktionsmodelle für Schlaganfallpatienten möglich ist. Für die Anwendung von Prädiktionsmodellen in der klinischen Praxis sind pragmatische Gesichtspunkte mitentscheidend. Die erleichterte Handhabung und eine leichter zu erzielende gute Reliabilität vereinfachter Defizitskalen können einen geringeren prädiktiven Wert möglicherweise aufheben.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2009

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>01</b>
1.1	Ziel der Arbeit	01
1.1.1	Die thrombolytische Therapie in der Schlaganfallversorgung	02
1.1.2	Modifizierte thrombolytische Therapiekonzepte	03
1.1.2.1	Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters der systemischen Thrombolyse	03
1.1.2.2	Intraarterielle Thrombolyse	04
1.1.2.3	Mechanische Embolektomie	05
1.1.2.4	Sonographisch unterstützte Thrombolyse	05
1.2	Patientenauswahl für eine thrombolytische Therapie	06
1.3	Prädiktoren des Outcomes einer thrombolytischen Therapie	07
1.3.1	Klinische Defizitskalen	08
1.3.1.1	Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	08
1.3.1.1.1	Reliabilität der NIHSS und der mNIHSS	09
1.3.1.1.2	NIHSS und klinischer Verlauf	11
1.3.1.2	Vereinfachte Schlaganfallskalen	12
1.3.2	Andere Prädiktoren und deren Assoziation zu klinischen Defizitskalen	14
1.3.2.1	Angiographische Prädiktoren	14
1.3.2.2	Tomographische und funktionell-tomographische Prädiktoren	15
1.3.2.2.1	Computertomographie und Kernspintomographie	15
1.3.2.2.2	Perfusionsmessungen	16
1.3.2.2.3	Klinisch-radiologische Mismatchkonzepte	18
1.3.2.3	Biochemische und pathobiochemische Marker	19
1.3.2.3.1	Blutzucker	19
1.3.2.3.2	C-reaktives Protein	20
1.3.2.3.3	Serumcholesterin	20
1.3.2.3.4	Sonstige biochemische Marker	21
1.3.2.4	Arterielle Hypertonie	21
1.3.2.5	Lebensalter	22
1.3.2.6	Geschlecht	23
1.3.2.7	Körpertemperatur	24
1.3.2.8	Infarktlateralisation	24
1.3.2.9	Zeitpunkt des Therapiebeginns	25
1.3.2.10	Lakunäres Infarktmuster	26
1.4	Prädiktoren der Sterblichkeit nach ischämischem Hirnfarkt	26
1.5	Prädiktoren lyseassoziierter Blutungen	27
1.6	Bewertung des klinischen Outcomes bei Schlaganfallpatienten	29
1.6.1	Barthel-Index	30
1.6.2	Alternative Outcome-Skalen	31
1.6.2.1	Die NIHSS als Verlaufsskala	32
1.6.2.2	Modified Rankin Scale	32
1.6.2.3	Weitere Outcome-Skalen	33
1.7	Zusammenfassung	34

<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>35</b>
2.1	Patientenkollektiv	35
2.2	Erfassung klinischer Daten	35
2.3	Verwendete klinische Defizitskalen	35
2.3.1	NIHSS	35
2.3.2	Simple-Deficit-Scores (SDS)	36
2.3.2.1	Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores	36
2.3.2.1.1	Gemeinsame Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores	37
2.3.2.1.1.1	Untersuchungsparameter „Bewusstseinszustand“	37
2.3.2.1.1.2	Untersuchungsparameter „Parese“	37
2.3.2.1.2	Untersuchungsparameter „Sprache“	37
2.3.2.1.2.1	Untersuchungsparameter „Aphasie“	37
2.3.2.1.2.2	Untersuchungsparameter „Dysarthrie“	38
2.3.2.2	Varianten des Simple-Deficit-Scores	38
2.3.2.3	Berechnung der Summenscores	38
2.3.2.3.1	Summenscore des Simple-Deficit-Scores 3	39
2.3.2.3.2	Summenscore des Simple-Deficit-Scores 4	39
2.4	Einteilung in Schlaganfallschweregrade	40
2.5	Erhebung des Follow-up-Status	40
2.5.1	Telefonische Nachbefragung	40
2.5.2	Outcome-Beurteilung durch den Barthel-Index	41
2.6	Einverständniserklärung	41
2.7	Interrater-Reliabilität der Nachbefragung	41
2.8	Zusammenfassung	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
3.1	Basisdaten des Patientenkollektivs	43
3.1.1	Biographische Daten des Patientenkollektivs	43
3.1.2	Komorbidität	44
3.1.3	Schlaganfallschweregrad	44
3.2	Korrelation der Simple-Deficit-Scores und der NIHSS	45
3.3	Gesamtverteilung des Outcomes	48
3.4	Prädiktion eines schlechten Outcomes durch die Simple-Deficit-Scores und die NIHSS	48
3.5	Untersuchung der Modellgüte	50
3.6	Untersuchung der Interrater-Reliabilität	53
3.7	Zusammenfassung	55
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1	Repräsentativität des Patientenkollektivs	57
4.2	Repräsentativität des Schlaganfallschweregrades	57

4.3	Repräsentativität des Outcomes	58
4.3.1	Gutes Outcome	58
4.3.2	Mortalität	58
4.4	Korrelation der Simple-Deficit-Scores und der NIHSS	59
4.5	Prädiktion des Outcomes	59
4.5.1	Prädiktion des Outcomes durch die NIHSS	60
4.5.2	Prädiktion des Outcomes durch die Simple-Deficit-Scores	61
4.5.2.1	Prädiktion des Outcomes durch den Simple-Deficit-Score 3	61
4.5.2.2	Prädiktion des Outcomes durch den Simple-Deficit-Score 4	61
4.5.3	Zusammenfassender Vergleich der Prädiktionsmodelle	62
4.6	Interrater-Reliabilität	63
4.7	Störgrößen	63
4.8	Bewertung der Prädiktionsmodelle unter pragmatischen Gesichtspunkten	65
4.9	Alternative vereinfachte Schlaganfallskalen	66
4.10	Anwendungsgebiete vereinfachter Schlaganfallskalen	67
4.11	Zusammenfassung	68
<b>5</b>	<b>Literatur</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>I-XV</b>

## **1 Einleitung**

Die vorliegende Arbeit gliedert sich ein in die Versorgungsforschung über Patienten mit ischämischen Hirninfarkten. Sie untersucht prädiktive Modelle für das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten, die eine thrombolytische Therapie erhalten.

Die Einführung der Thrombolyse und die parallel verlaufende Entwicklung spezialisierter Behandlungseinheiten (Stroke-Units) hat zu einem Paradigmenwechsel in der Schlaganfallversorgung geführt. In wachsendem Maße wird in den präklinischen und klinischen Versorgungsstrukturen der Schlaganfall als Notfall begriffen, dessen klinischer Verlauf durch therapeutische Interventionen günstig beeinflusst werden kann.

Diese Neubewertung fordert zwingend die Entwicklung von Versorgungsalgorithmien des Notfallmanagements und die Fortentwicklung der therapeutischen Konzepte. Für deren wissenschaftliche Evaluation in der Form klinischer Studien werden prädiktive Modelle des klinischen Verlaufs bei Schlaganfallpatienten benötigt, die als Instrument zur Schweregradadjustierung und für die Untersuchung therapeutischer Effekte genutzt werden können. Die Entwicklung und Evaluation solcher prädiktiver Modelle ist Aufgabe der epidemiologischen Versorgungsforschung.

### **1.1 Ziel der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit untersucht Prädiktoren des klinischen Outcomes und der Mortalität bei Schlaganfallpatienten, die eine thrombolytische Therapie erhalten. Das vorrangige Untersuchungsinteresse ist die Entwicklung eines einfachen klinischen Defizitscores zur Erfassung schlaganfallbedingter Symptome auf der Basis der körperlichen neurologischen Untersuchung. Dieser Score wird als *Simple-Deficit-Score* (SDS) bezeichnet.

Zwei Varianten des Simple-Deficit-Scores werden daraufhin untersucht, ob sie eine ähnlich hohe Aussagekraft für den weiteren Verlauf nach einer thrombolytischen Therapie besitzen verglichen mit dem derzeitigen Goldstandard zur Abbildung des Schlaganfallschweregrades. Die Anwendung



des Scores soll dazu beitragen können, die Untersuchung der Effektivität der Durchführung einer thrombolytischen Therapie im klinischen Alltag zu erleichtern. Im Unterschied zu bereits etablierten Bewertungsskalen wie der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die derzeit als Goldstandard angesehen wird, soll der Score über eine geringere Anzahl von Untersuchungsparametern verfügen und leichter aus Routinedaten im klinischen Alltag zu erheben sein. Von einer verringerten Anzahl von Untersuchungsparametern und einfacheren Definitionen wird eine höhere Reliabilität der Ergebnisse erhofft.

### **1.1.1 Die thrombolytische Therapie in der Schlaganfallversorgung**

Die thrombolytische Therapie mit rekombinantem tissue-Plasminogen-Activator (rtPA) wurde 1996 von der US Food and Drug Administration zur Akuttherapie von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall zugelassen. Unter Beachtung der Bestimmungen des Standardprotokolls für die systemische Anwendung von rtPA wird die systemische Thrombolyse in den Leitlinien der American Heart Association (White et al. 2007, Goldstein 2007) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als Therapieempfehlung auf der höchsten Evidenzstufe angegeben. Die Annahme der Anwendungssicherheit und Effektivität der systemischen Thrombolyse in einem Zeitfenster von drei Stunden ab dem Symptomauftritt wurde zuletzt durch die Ergebnisse der SITS-MOST-Studie gestützt (Wahlgren et al. 2007), die klinische Verläufe thrombolytisch behandelter Patienten außerhalb der kontrollierten rtPA-Zulassungsstudien untersuchte.

Über die etablierte systemische Thrombolyse nach einem Standardschema hinaus werden derzeit zudem alternative oder modifizierte Lysekonzepte entwickelt und evaluiert, von denen eine weitere Verbesserung der Effektivität und Sicherheit der Schlaganfallakutbehandlung erhofft wird. Diese neuen Therapiekonzepte richten sich auf Patientengruppen mit besonderen klinischen oder anamnestischen Konstellationen, vor allem aber auf die Patientengruppe, die trotz Durchführung der etablierten systemischen Thrombolyse ein hohes Risiko für einen ungünstigen Behandlungsverlauf aufweist. Zur Durchführung

der Evaluationsstudien ist somit eine Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes Behandlungsergebnis von großem Interesse.

Vor allem bei Studien mit großer Fallzahl, vielen beteiligten Bewertern und multizentrischen Studien ist dabei die Reliabilität der angewendeten Bewertungsparameter für die Dokumentation des Schlaganfallschweregrades von großer Bedeutung.

### **1.1.2 Modifizierte thrombolytische Therapiekonzepte**

Modifizierte thrombolytische Therapiekonzepte werden auf unterschiedlichen Zugangswegen erforscht. Dazu gehören Strategien zur Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters, die Entwicklung neuer thrombolytischer Pharmaka sowie die Kombination einer thrombolytischen Therapie mit endoluminalen Interventionstechniken oder der therapeutisch intendierten Sonographie. Neben der Effektivität und der Anwendungssicherheit solcher Verfahren liegt ein Schwerpunkt der Forschung auf der Selektion von geeigneten Patienten, also den Grundlagen der Indikationsstellung. Dabei muß aufgrund des Primats eines frühen Therapiebeginns der zeitliche Aufwand eventueller zusätzlicher Diagnostik gegenüber dem Zugewinn an therapeutischen Erfolgchancen oder der Verminderung des Komplikationsrisikos abgewogen werden können. Die Prüfung der Indikation modifizierter thrombolytischer Therapiekonzepte kann insbesondere bei Patienten sinnvoll sein, bei denen ein hohes Komplikationsrisiko oder eine geringe Erfolgsaussicht einer systemischen Thrombolyse anzunehmen ist. Eine solche Einschätzung setzt wiederum die Kenntnis und Nutzung prädiktiver Untersuchungsparameter voraus.

#### **1.1.2.1 Erweiterung des therapeutischen Zeitfensters der systemischen Thrombolyse**

Die Anwendung der systemischen Thrombolyse mit rtPA nach dem Ablauf von drei Stunden ab Symptomauftritt ist nicht zugelassen und wird bislang nur off-label als individueller Heilversuch durchgeführt. Allerdings legen bereits Analysen der Zulassungsstudien für rtPA bei Schlaganfallpatienten (ECASS 1 ECASS 2, ATLANTIS) nahe, daß ein potentieller Nutzen der systemischen

Thrombolyse in einem Zeitfenster von sechs Stunden nach Symptomeintritt besteht (Hacke et al. 1995, Hacke et al.1998, Clark et al.1999). In einer prospektiven Studie konnte der vermutete Nutzen einer systemischen Anwendung von rtPA gegen Plazebo im Zeitfenster von drei bis viereinhalb Stunden nachgewiesen werden (Hacke et al. 2008). Auf einem radiologischen Mismatch-Konzept basierende Studien (siehe auch Kapitel 1.3.2.2) mit dem Plasminogenaktivator Desmoteplase in einem erweiterten Zeitfenster (DIAS, DEDAS) wurden 2007 publiziert, wiesen jedoch keine Überlegenheit dieser Behandlungsmethode hinsichtlich des Outcomes gegenüber einer Therapie mit Plazebo nach (Steiner et al. 2007).

### **1.1.2.2 Intraarterielle Thrombolyse**

Intraarterielle Thrombolyseverfahren zielen auf eine lokale Applikation des thrombolytischen Pharmakons mittels eines Katheters im Rahmen einer digitalen Substraktionsangiographie. Bislang liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen der intraarteriellen und intravenösen Thrombolyse mit rtPA vor. Jedoch wird erhofft, daß die intraarterielle Thrombolyse eine höhere Reperusionsrate bei proximal lokalisierten Gefäßverschlüssen und eine geringere Rate von Reokklusionen gewährleisten kann (Goldstein 2007). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen die bevorzugte Durchführung einer intraarteriellen Thrombolyse bei Patienten mit Verschlüssen der A. basilaris und weisen zudem auf die Option einer intraarteriellen Thrombolyse bei proximalen Verschlüssen der A. cerebri media innerhalb eines Zeitfensters von sechs Stunden hin. Grundlage dieser Leitlinienempfehlung sind Studien an Patienten mit proximalen Verschlüssen der A. cerebri media mit der intraarteriellen Gabe des Plasminogenaktivators Pro-Urokinase gegen Plazebo (Del Zoppo et al. 1998) bzw. gegen intravenös appliziertes Heparin (Furlan et al. 1999), die eine Überlegenheit der intraarteriellen Lyse bezüglich der Reperusionsrate und des klinischen Outcomes zeigten. Eine vergleichbar konzipierte Studie von Poncylyusz et al. (2007), die die intraarterielle Gabe von rtPA gegen eine Antikoagulation mit Heparin verglich, ergab ebenfalls einen Vorteil der intraarteriellen Therapie hinsichtlich des klinischen Outcomes nach

drei Monaten. Für Patienten mit einem hyperdensen Arterienzeichen der A. cerebri media im nativen Computertomogramm konnten Agarwal et al. (2004) ein tendentiell besseres Outcome für intraarteriell behandelte Patienten gegenüber intravenös behandelten Patienten nachweisen. Aufgrund einer kleinen Fallzahl untersuchter Patienten war dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant.

Leitlinienempfehlungen für die kombinierte Anwendung der intraarteriellen und der intravenösen Thrombolyse liegen nicht vor. Zwei Untersuchungen mit verschiedenen Einschlusskriterien und methodischen Unterschieden belegten den Nutzen und die Anwendungssicherheit einer solchen Kombinationstherapie (Keris et al. 2001, Flaherty et al. 2005).

#### **1.1.2.3 Mechanische Embolektomie**

Eine weitere alternative Reperfusionstherapie stellt die mechanische Embolektomie mittels spezieller Katheter dar. Als besonderer Vorteil einer mechanischen Embolektomie wird die Anwendbarkeit bei Patienten mit einer Kontraindikation für die Anwendung von Plasminogenaktivatoren gesehen. Innerhalb eines Zeitfensters von acht Stunden nach Symptombeginn wiesen Smith et al. (2005) bei Patienten mit Verschlüssen der extracraniellen hirnversorgenden Arterien, der A. basilaris oder des M1-Segments der A. cerebri media eine Reperusionsrate von knapp 50% durch die Anwendung der endoluminalen Thrombektomie nach. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes nach drei Monaten signifikant vom Erreichen einer Reperfusion abhängig war. Für die Kombination einer mechanischen Embolektomie mit einer intraarteriellen Thrombolyse in gleicher Sitzung konnte ebenfalls ein Nutzen bezüglich der Reperusionsrate ohne Erhöhung des Komplikationsrisikos, insbesondere des Risikos symptomatischer intracerebraler Blutungen, nachgewiesen werden (Smith 2006).

#### **1.1.2.4 Sonographisch unterstützte Thrombolyse**

Eine Effektivitätssteigerung thrombolytischer Therapien wird von der therapeutischen Anwendung von Ultraschallverfahren erhofft. Neben einer

strukturellen Veränderung des Thrombus mit einer Vergrößerung seiner Oberfläche als Angriffspunkt thrombolytischer Substanzen durch die Beschallung wird auch der Einsatz von Lipidmikrosphären mit darin eingeschlossenen Plasminogenaktivatoren erprobt. Durch eine schallinduzierte Auflösung dieser Mikrosphären soll eine Freisetzung der thrombolytischen Substanzen gezielt in der Nähe des Thrombus erfolgen. Einzelne Studien erbrachten Anhaltspunkte für den Nutzen ultraschallgestützter Thrombolysekonzepte, evidenzbasierte Empfehlungen für deren Einsatz liegen jedoch noch nicht vor (Alexandrov 2004, Tsivgoulis und Alexandrov 2007b).

### **1.2 Patientenauswahl für eine thrombolytische Therapie**

Die Zulassungskriterien für die Anwendung von rtPA nach dem Standardprotokoll fordern einen Therapiebeginn innerhalb von drei Stunden nach dem Auftreten der Symptome, den radiologischen Ausschluss einer intracraniellen Blutung sowie den Ausschluss einer Reihe von klinischen und anamnestischen Kontraindikationen. Eine Anamneseerhebung sowie eine körperliche und radiologische Untersuchung des Patienten sind damit Grundvoraussetzungen für die Durchführung einer thrombolytischen Therapie. Der derzeitige Goldstandard für die Beschreibung des Schlaganfallschweregrades, die NIHSS, ist Bestandteil der formellen Indikationskriterien der systemischen Thrombolyse. Für Patienten mit einem NIHSS-Score unter vier oder über 25 Punkten ist die systemische Thrombolyse mit rtPA laut diesen Kriterien nicht zulässig.

Neben der Erfassung von Einschluss- und Ausschlusskriterien steht auch die Frage im Vordergrund, ob die Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann (Crocco 2007). Wichtige Differentialdiagnosen, beispielsweise eine Hypoglykämie oder eine Todd'sche Parese nach einem epileptischen Anfall müssen ausgeschlossen werden. In Untersuchungen an Notfallpatienten konnte nachgewiesen werden, dass ein Zehntel (Norris und Hachinski 1982) bis ein Drittel (Hand et al. 2006) von Patienten mit schlaganfallsuspekten Symptomen an anderen Erkrankungen

litten. Sofern in der radiologischen Notfalldiagnostik kein Nachweis gelingt, wird im Rahmen des Notfallassessments die Verdachtsdiagnose eines ischämischen Hirninfarktes in der Regel anhand klinischer und anamnestischer Daten gestellt. Es konnte gezeigt werden, daß auf klinischen und anamnestischen Daten basierende Bewertungsscores die Unterscheidung zwischen einem Hirninfarkt und Differentialdiagnosen unterstützen können (Nor et al. 2005).

Sofern man die Ungewissheit über eine korrekte Diagnosestellung außer Acht lässt, ist die Überprüfung der formalen Kriterien für die Indikation einer systemischen Thrombolyse unkritisch, wenn ein Krankenhaus über die notwendige ärztliche und radiologische Ausstattung (CT oder MRT) verfügt und ausreichende anamnestische Daten über den Patienten vorliegen.

Eine Überprüfung der formalen Kriterien ermöglicht jedoch keine Aussage über das individuelle Risiko eines Patienten für lyseassoziierte Komplikationen oder die Chance, von einer thrombolytischen Therapie zu profitieren. Das Risiko einer Komplikation, insbesondere einer symptomatischen intracraniellen Blutung besteht auch für Patienten, die die formalen Kriterien für eine systemische Thrombolyse erfüllen.

### **1.3 Prädiktoren des Outcomes einer thrombolytischen Therapie**

Wie oben ausgeführt, ist die Identifikation von Schlaganfallpatienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes therapeutisches Outcome von Interesse für die Konzeption klinischer Studien. Dies erfordert die Kenntnis von Prädiktoren des klinischen Outcomes. Qualitätskriterien solcher Prädiktoren sind die Reliabilität der Erhebung und das Maß ihres prädiktiven Wertes.

Im folgenden wird eine Forschungsübersicht bislang vorgeschlagener und evaluierter Prädiktoren für das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten mit und ohne thrombolytische Therapie gegeben. Der Darstellungsumfang richtet sich nach dem Untersuchungsinteresse. Da in der vorliegenden Arbeit eine klinische Defizitskala entwickelt und evaluiert wird, bildet die Darstellung bereits etablierter klinischer Defizitskalen den Schwerpunkt der Übersicht. Etablierte

Skalen, die bevorzugt zur Dokumentation des Outcomes in Langzeitstudien verwendet werden, werden gesondert im Kapitel 1.6 behandelt.

### **1.3.1 Klinische Defizitskalen**

Klinische Bewertungsskalen basieren auf der klinisch-neurologischen Untersuchung des Patienten mit einer Erhebung der neurologischen Funktionsdefizite. Abhängig von der Ausprägung einzelner Funktionsdefizite werden Punktwerte festgesetzt, die zu einem Summenscore zusammengerechnet werden. Es wurde eine Vielzahl solcher klinischer Bewertungsskalen entwickelt. Die am weitesten verbreitete klinische Bewertungsskala und der derzeitige Goldstandard ist die NIH-Stroke-Scale (NIHSS) der National Institutes of Health. Beispiele für weitere Skalen, die in unterschiedlichem Umfang in der klinischen Praxis oder in Studien Verwendung finden, sind die Canadian Neurological Scale, die European Stroke Scale, die Hemispheric Stroke Scale, die Mathew Stroke Scale, die Orgogozo Stroke Scale sowie die Scandinavian Stroke Scale. Hinsichtlich der Zusammenstellung der Untersuchungsparameter und der Bewertungskriterien weisen viele dieser Skalen Ähnlichkeiten mit der NIHSS auf.

#### **1.3.1.1 Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)**

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist eine Defizitskala, die auf einer quantitativen Beurteilung der Grundelemente der klinisch-neurologischen Untersuchung beruht. Anstelle der ursprünglichen Version der NIHSS, die fünfzehn Untersuchungsparameter umfasst, ist auch die Verwendung einer umfangsreduzierten Version mit elf Untersuchungsparametern üblich, die als modified NIHSS (mNIHSS) bezeichnet wird. In der Originalversion des NIHSS werden der Bewusstseinszustand des Patienten einschließlich seiner Orientierung und dem Befolgen von Aufforderungen, seine Augenbewegungen, das Gesichtsfeld, Paresen der facialis Muskulatur, Paresen der Extremitäten, Beeinträchtigungen der Sensibilität, das Vorliegen einer Ataxie, Beeinträchtigungen der Sprache und des Sprechens sowie das Vorliegen eines Neglects untersucht und entsprechend ihrer Ausprägung bewertet. In der modifizierten NIHSS werden die Untersuchungsparameter

*Level of consciousness, Facial palsy, Limb ataxia* und *Dysarthria* nicht erhoben. Der Bezug auf die Standardparameter der klinisch-neurologischen Untersuchung wird als wesentlicher Vorteil der NIHSS gesehen, da die Beherrschung dieser Untersuchung bei jedem in der Schlaganfallbehandlung tätigen Arzt vorausgesetzt werden kann. Für die Erhebung der Punktwerte sind detaillierte Verfahrensanweisungen vorgegeben. Das NIH und andere Institute stellen computergestützte Trainingsprogramme zur Verfügung, mit denen ein Qualifikationszertifikat für die Erhebung des NIHSS-Scores erworben werden kann.

#### **1.3.1.1.1 Reliabilität der NIHSS und der mNIHSS**

Die Interrater-Reliabilität der amerikanischen Originalversion der NIHSS wurde in mehreren Studien untersucht. Sie stellten für beide Versionen überwiegend eine gute Reliabilität bei speziell geschulten Untersuchern fest, wobei die Reliabilität der mNIHSS etwas besser ist. Die Ursache dieser Differenz wird in der unterschiedlichen Reliabilität einzelner Untersuchungsparameter gesehen. Meyer et al. (2002) beschrieben eine geringere Reliabilität für die Untersuchungsparameter *Level of consciousness, Facial palsy, Limb ataxia* und *Dysarthria*, eben jene Parameter, die in der mNIHSS nicht erhoben werden. Zu einer vergleichbaren Bewertung kamen Lyden et al. (2001). In der Untersuchung von Josephson et al. (2006) wurde eine Differenz in der Reliabilität der Bewertung von Patienten und der Bewertung von Videobeispielen festgestellt. Die Reliabilität in der Beurteilung am Patientenbett war geringer, woraus auf eine mögliche Beeinträchtigung der Ergebnisse klinischer Studien geschlossen wird, die den NIHSS als klinisches Beurteilungskriterium verwenden. Die mehrfache Wiederholung von NIHSS-Trainingsprogrammen blieb ohne Einfluß auf das Ergebnis. Abweichend von den vorgenannten Untersuchungen waren *Best Language (Aphasia)* und *Facial palsy* die Untersuchungsparameter mit der größten Bewertungsvarianz. Als Konsequenz wurde die Entwicklung modifizierter NIHSS-Skalen empfohlen. Es bleibt jedoch unbestritten, dass die Ursprungsversion des NIHSS derzeit als die international etablierte Standardmethode für das Scoring neurologischer Defizite in klinischen Studien über Schlaganfallpatienten anzusehen ist.



Williams et al. (2000) verglichen in der Patientenuntersuchung erhobene NIHSS-Scores mit Bewertungen, die von anderen Personen anhand von schriftlich fixierten neurologischen Untersuchungsbefunden der gleichen Patienten, ohne explizite Bezugnahme auf die NIHSS-Bewertungskriterien, retrospektiv erhoben wurden. In den Befunden nicht erwähnte Untersuchungsparameter wurden mit dem Punktwert null bewertet. Es ergab sich eine sehr Reliabilität in der NIHSS-Bewertung der Patienten unabhängig vom Bewertungsverfahren und damit ein Anhaltspunkt, dass eine retrospektive Erhebung des NIHSS-Scores auf der Basis eines frei dokumentierten klinischen Untersuchungsbefundes zulässig ist. Diese Feststellung stützt die Annahme, dass die Untersuchungsparameter und die Bewertungskriterien der NIHSS an den üblichen Standard der körperlichen Untersuchung in Umfang und Deskription angelehnt sind.

Die enorme Bedeutung einer speziellen Schulung für die Interrater-Reliabilität in der Erhebung des NIHSS-Score zeigten Schmülling et al. (1998). Sie untersuchten die Reliabilität der Scores von zwei Untersuchergruppen. Eine Gruppe ohne Erfahrung in der Anwendung der NIHSS und ohne spezielles Training erhob die Scores ausschließlich auf der Grundlage der Original-Bewertungsbögen der NIH. Eine zweite Gruppe erhielt eine Videoschulung und eine zusätzliche Unterweisung mittels Schulungsmaterialien, die für die Ausbildung der Mitarbeiter der NINDS-Studie entwickelt worden waren. Zwischen der NIHSS-Bewertung beider Gruppen zeigten sich erhebliche Diskrepanzen. Diese Feststellung begründet wesentlich das Untersuchungsinteresse der vorliegenden Arbeit, einen Score zur Beschreibung des Schlaganfallschweregrades zu entwickeln, der trotz einfacher Handhabung der Bewertungskriterien eine hohe Reliabilität aufweist.

Zur Vermeidung diskrepanter Bewertungen durch unterschiedliche Sprachkenntnisse der Untersucher wurden in verschiedenen Ländern NIHSS-Versionen in der Landessprache entwickelt und evaluiert. Sie stellen in der Regel Übersetzungen der englischsprachigen Originalversion der NIHSS dar.

Für eine portugiesische Version sowie für eine deutsche Version der NIHSS konnte eine gute Interrater-Reliabilität gezeigt werden (Gralha de Caneda et al. 2006, Heuschmann et al. 2005)

#### **1.3.1.1.2 NIHSS und klinischer Verlauf**

Die prädiktive Aussagekraft der NIHSS für den Rehabilitationsverlauf von Schlaganfallpatienten wurde bereits früh nach der Einführung der NIHSS in einer Vielzahl von Studien untersucht. Obwohl sich die verwendeten Bewertungskriterien für das Outcome unterscheiden, herrscht im Wesentlichen Übereinstimmung über die Eignung der NIHSS für eine Vorhersage des klinischen Verlaufs. Muir et al. (1996) fanden einen NIHSS-Score von 13 Punkten als statistisch signifikanten Diskriminator zwischen dem Erreichen einer selbstständigen Lebensführung und einer stationären Pflegebedürftigkeit oder Tod drei Monate nach dem Schlaganfall. Unter Bezugnahme auf dieses Ergebnis stellten Lai et al. (1998) heraus, dass innerhalb der zuhause lebenden Patientengruppe erhebliche Unterschiede in der Selbstständigkeit der Lebensführung bestanden, die eine differenziertere Bewertung des klinischen Outcome erfordern. Adams et al. (1999) bewerteten das Outcome von Schlaganfallpatienten nach drei Monaten unter Verwendung des Barthel-Index und beschrieben eine neunzigprozentige Wahrscheinlichkeit einer vollständigen oder nahezu vollständigen Rehabilitation für Patienten mit einem initialen NIHSS-Score bis einschließlich sechs Punkten. Patienten mit einem initialen NIHSS-Score von sieben bis zehn Punkten erreichten nur zur Hälfte ein vergleichbar gutes Ergebnis, Patienten im Intervall von 11-15 Punkten nur zu dreiundzwanzig Prozent. Glymour et al. (2007) fanden eine Assoziation höherer NIHSS-Scores mit schlechteren Verlaufsbewertungen in den Untersuchungsskalen des Physical Performance Test (PTT), der Instrumental Activities of Daily Living (IADL) und der Mini-Mental-State-Examination, jedoch zeigten sich erhebliche Differenzen abhängig von der Lateralisation des Infarktes und der Infarktätologie (kortikal vs. lakunär). Weimar et al. (2004) beschrieben eine Abhängigkeit der Mortalität im Dreimonatszeitraum von der Höhe des initialen NIHSS-Scores.

Die prädiktive Aussagekraft des initialen NIHSS-Scores für den Rehabilitationsverlauf wurde auch für Patienten gezeigt, die eine thrombolytische Therapie erhalten. Kent et al. (2006) zeigten einen solchen Zusammenhang unter Verwendung der modified Rankin Scale zur Verlaufsbewertung. Schlegel et al. (2004) fanden eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer dauerhaften stationären Pflege für Patienten mit einem initialen NIHSS-Score von mindestens dreizehn Punkten. Patienten mit einem NIHSS-Score von zehn oder weniger konnten überwiegend in die ursprüngliche häusliche Umgebung entlassen werden. Sobesky et al. (2007) fanden einen mittleren initialen NIHSS-Score von acht Punkten bei Patienten, die nach drei Monaten ein bevorzugtes Outcome hatten (modified Rankin Scale 0-2) gegenüber einem mittleren initialen NIHSS-Score von 14 bei Patienten mit schlechterem Outcome. Während die genannten Studien das klinische Outcome nach drei Monaten untersuchten, fanden Brown et al. (2004) keinen Zusammenhang zwischen dem NIHSS-Score bei der Aufnahme und der Wahrscheinlichkeit für eine deutliche Besserung der schlaganfallbedingten Symptome in den ersten vierundzwanzig Behandlungsstunden. Ein hoher initialer NIHSS-Score ist somit kein Prädiktor eines langsamen Rehabilitationsverlaufs.

#### **1.3.1.2 Vereinfachte Schlaganfallskalen**

Auch die modifizierte Version der NIHSS setzt noch eine umfassende neurologische Untersuchung des Patienten voraus und verlangt eine Beurteilung unterschiedlicher Schweregrade der einzelnen Funktionsdefizite unter Berücksichtigung der Bewertungskriterien. Mit dem Ziel einer Reduktion der Untersuchungskomplexität und einer Beschleunigung des Untersuchungsablaufs wurden weitere vereinfachte Schlaganfallscores entwickelt. Bereits Kothari et al. (1997) entwickelten eine Bewertungsskala, die ausschließlich aus den Untersuchungsparametern *Facial palsy*, *Motor arm* und *Abnormal speech* bestand. *Abnormal speech* fasste die Untersuchungsparameter *Aphasia* und *Dysarthria* zusammen und bestand, wenn eine beliebige Sprach- oder Sprechstörung vorlag. Die Bewertung der Untersuchungsparameter erfolgte binomial (0 oder 1), unabhängig vom

Schweregrad des neurologischen Defizits. Zweck dieser als *Out of hospital NIH Stroke Scale* bezeichneten vereinfachten Skala war die Identifikation von Schlaganfallpatienten im Rettungsdienst oder der klinischen Erstversorgung. In dem untersuchten Patientenkollektiv stellte sich eine sehr gute Sensitivität für die Identifikation von Schlaganfallpatienten heraus, sobald eines der drei Items mit dem Wert eins bewertet wurde. Die prädiktive Aussagekraft der Bewertungsskala für den klinischen Verlauf wurde nicht evaluiert.

Tirschwell et al. (2002) entwickelten zwei umfangsreduzierte Versionen (shortened NIHSS, sNIHSS) der NIHSS auf der Basis einer Einzelbewertung der NIHSS-Items hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für ein gutes klinisches Outcome nach drei Monaten. Die einfachste Version (sNIHSS-5) umfasste mit den Parametern *Right leg*, *Left leg*, *Gaze*, *Visual fields* und *Best Language* die fünf potentesten NIHSS-Items für die Vorhersage eines guten Rehabilitationsergebnisses, eine sNIHSS-8 beinhaltete zusätzlich die Parameter *Facial palsy*, *Level of consciousness* und *Dysarthria*. Gegenüber der Originalversion des NIHSS war die prädiktive Kraft der umfangsreduzierten Versionen nur geringfügig schlechter. Aufgrund der einfacheren und schnelleren Handhabung wurden die umfangsreduzierten Versionen als qualifiziertes Identifikationsinstrument für Patienten mit schlechter Prognose gesehen, die bevorzugt in spezialisierten Schlaganfallzentren behandelt werden sollten.

Singer et al. (2005) entwickelten eine auf drei Untersuchungsparametern basierende klinische Skala, die auf ihre Korrelation mit dem Summenscore des NIHSS untersucht wurde. Bewertet wurden der Bewusstseinszustand des Patienten, das Vorliegen einer Extremitätenparese sowie das Vorliegen einer Blickparese. Für jeden Untersuchungsparameter wurde eine Einstufung in drei Schweregrade vorgenommen (keine, milde oder schwere Beeinträchtigung, Punktwerte von null, einem oder zwei Punkten). Die für die einzelnen Untersuchungsparameter vergebenen Punkte wurden zu einem Summenscore addiert. Es ergab sich eine strenge Korrelation der Summenscores der vereinfachten Schlaganfallskala mit der NIHSS, zudem erwies sich ein Punktwert von vier Punkten in der vereinfachten Skala als Prädiktor eines

proximalen Verschlusses der A. cerebri media. Die prädiktive Aussagekraft der vereinfachten Schlaganfallskala hinsichtlich des klinischen Verlaufs wurde nicht untersucht.

### **1.3.2 Andere Prädiktoren und deren Assoziation zu klinischen Defizitskalen**

#### **1.3.2.1 Angiographische Prädiktoren**

Mehrere Untersuchungen zeigten, dass auf der Basis des NIHSS-Scores Vorhersagen über das Vorliegen extra- oder intracranieller Gefäßverschlüsse getroffen werden können. Nakajima et al. (2004) untersuchten Patienten mit Hirninfarkten in den Versorgungsgebieten der A. carotis interna mittels digitaler Substraktionangiographie. Patienten mit einem NIHSS-Score von zehn oder höher wiesen zu 96,9 Prozent einen angiographisch nachweisbaren Verschluss der A. carotis interna, A. cerebri media oder der A. cerebri anterior auf. Demgegenüber fand sich bei 63,6 Prozent der Patienten mit einem NIHSS-Score unter zehn Punkten ein unauffälliger angiographischer Befund. Fischer et al. (2005) bestätigten dieses Ergebnis auch für Gefäßverschlüsse im vertebrobasilären Stromgebiet. Bei Patienten mit einem NIHSS-Score von zwölf und höher bestanden zu 91 Prozent proximal lokalisierte Gefäßverschlüsse (Hauptstamm der A. cerebri media). In der Analyse der einzelnen Untersuchungsparameter der NIHSS wiesen die Parameter *Level of consciousness (questions)*, *Gaze*, *Motor leg* und *Neglect* den höchsten prädiktiven Wert für einen angiographisch nachweisbaren Gefäßverschluss auf. Rubiera et al. (2005) fanden eine signifikante Rate von Reokklusionen nach zuvor erfolgreicher lyseinduzierter Revaskularisation bei Patienten mit einem NIHSS-Score oberhalb 16 Punkten.

Sims et al. (2005) konnten zeigen, dass Patienten mit einem unauffälligen Befund in der CT-Angiographie im Mittel einen niedrigeren NIHSS-Score und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine rasche Besserung der schlaganfallbedingten Symptome nach einer thrombolytischen Therapie aufweisen. In einer Untersuchung an Patienten mit unauffälligem CT-

Angiogramm, die keine thrombolytische Therapie erhielten, fanden Slivka et al. (2005) eine Wahrscheinlichkeit von 72% für das Erreichen eines guten Outcomes (modified Rankin Scale 0-2) zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. Ritter et al. (2006) stellten ergänzend heraus, dass ein pathologischer Befund in der CT-Angiographie keinen unabhängigen Prädiktor für das klinische Outcome darstellt.

### **1.3.2.2 Tomographische und funktionell-tomographische Prädiktoren**

#### **1.3.2.2.1 Computertomographie und Kernspintomographie**

Unter den radiologischen Schnittbildverfahren stellt die Computertomographie die am weitesten verbreitete diagnostische Methode in der Untersuchung von Patienten mit einem akuten cerebralen Insult dar. Die Differenzierung von hämorrhagischen und ischämischen Insulten mittels des nativen cerebralen Computertomogramms ist ein Bestandteil des Minimalstandards für die Identifikation von Patienten, die mit einer thrombolytischen Therapie behandelt werden können.

Weit verbreitet ist ebenfalls der Einsatz der Kernspintomographie unter Verwendung diffusionsgewichteter Sequenzen, die den frühzeitigen Nachweis eines ischämischen Infarktes erbringen können. Trotz methodischer Unterschiede in der Messtechnik und Interpretation zeigten mehrere Autoren eine Korrelation zwischen der Größe einer Läsion in diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen und dem klinischen Outcome von Schlaganfallpatienten (Thijs et al. 2000, Jacobs et al. 2001, Engelter et al. 2003, Schiemanck et al. 2006).

Ein Score zur Quantifizierung von Infarktfrühzeichen im Stromgebiet der A. cerebri media im nativen Computertomogramm (Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS) konnte nur für Patienten mit angiographisch nachgewiesenen Gefäßverschlüssen und intraarterieller Thrombolyse die Wahrscheinlichkeit eines guten oder schlechten Outcomes vorhersagen (Hill et al. 2003), nicht jedoch für die Gesamtheit der thrombolytisch behandelten Patienten mit Hirninfarkten unterschiedlicher Ätiologie (Dzialowski et al. 2006). Eine Variante des ASPECTS zur Quantifizierung der parenchymalen

Kontrastmittelverteilung in den Quellbildern von CT-Angiographien war der Untersuchung von Coutts et al. (2004) mit dem klinischen Outcome korreliert.

#### **1.3.2.2 Perfusionmessungen**

In zunehmendem Umfang werden Untersuchungsmodalitäten entwickelt, die eine quantitative Aussage über Beeinträchtigungen der cerebralen Perfusion ermöglichen. Auf dem Fundament des Penumbra-Konzeptes zielen diese Verfahren auf eine Unterscheidung von reversibel und irreversibel geschädigtem Hirngewebe und damit auf eine Abschätzung des möglichen Nutzens einer reperfundierenden Therapie (Parsons et al. 2007). Perfusionmessungen bestimmen in der Regel unterschiedliche Parameter des Fluß- und Konzentrationsverlaufs intravenöser Kontrastmittelgaben, die in der Zusammenschau eine Graduierung ischämischen und oligämischen Gewebes erlauben. Kane et al. (2007a) konnten für kernspintomographische Perfusionmessungen zeigen, dass einzelne dieser Untersuchungsparameter mit der Höhe des NIHSS-Scores, mit dem endgültigen Infarkt volumen oder beidem korreliert sind. Nuutinen et al. (2005) beschrieben eine Korrelation der Größe von Läsionen in perfusionsgewichteten MRT-Sequenzen mit dem klinischen Outcome nach drei Monaten.

Auch für Patienten, die eine thrombolytische Therapie erhielten, konnte gezeigt werden, dass mit der Läsionsgröße in perfusions- und diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen die Wahrscheinlichkeit eines schlechten klinischen Outcome zunimmt (Nighoghossian et al. 2003, Derex et al. 2004).

Der Volumenvergleich von Läsionen in diffusions- (DWI) und perfusionsgewichteten (PWI) MRT-Sequenzen ist die konzeptionelle Basis der Perfusion-Diffusion-Mismatch-Hypothese. Grundannahme dieser Hypothese ist, dass PWI-Läsionen, die nicht gleichzeitig auch eine DWI-Läsion aufweisen, annähernd mit der Penumbra identisch sind und durch eine revaskularisierende Therapie vor einer Transformation in Infarktgewebe bewahrt werden können. Die Quantifizierung des Mismatchvolumens soll somit einen prädiktiven Faktor für den möglichen Nutzen einer Lysetherapie darstellen und als

Einscheidungsfaktor für die Indikationsstellung zur Thrombolyse brauchbar sein. Neumann-Haefelin et al. (1999) zeigten, dass Patienten mit einem großen Perfusions-Diffusions-Mismatch ein hohes Risiko für eine Vergrößerung des Infarktolumens in Verlaufsuntersuchungen aufwiesen. Zudem ergaben sich Anhaltspunkte, dass Hirnregionen mit initial verminderten Perfusionsgrößen, die keine Diffusionsstörung aufwiesen und in Verlaufsuntersuchungen nicht zu Infarktgewebe transformiert waren, ursächlich zum ursprünglichen akuten neurologischen Defizit beitrugen.

Die methodische Verfeinerung der technischen Verfahren und der Interpretationskriterien erlaubte eine zunehmende Genauigkeit in der Vorhersage radiologischer Verlaufsbeefunde. Als fundamentales Entscheidungskriterium für die Indikationsstellung zur Thrombolyse konnte die PWI-DWI-Mismatch-Hypothese jedoch nicht etabliert werden: Verschiedene Studien wiesen nach, dass das Risiko für eine Vergrößerung des Infarktes über das Volumen der initialen DWI-Läsion hinaus unabhängig vom Nachweis eines PWI-DWI-Mismatch besteht. Es wird daraus gefolgert, dass Patienten ohne nachweisbares PWI-DWI-Mismatch nicht von einer thrombolytischen Therapie ausgeschlossen werden dürfen (Rivers et al. 2006, Kane et al. 2007b). Diese Folgerung wurde von Butcher et al. (2005) mit dem Nachweis gestützt, dass bei thrombolytisch behandelten Patienten eine inverse Korrelation zwischen der Zunahme des Infarktolumens und dem Erreichen einer Reperfusion bestand, unabhängig vom Nachweis eines PWI-DWI-Mismatch in der Kernspindiagnostik vor Lysebeginn.

Kloska et al. (2007a) konnten zeigen, dass einzelne Parameter CT-basierter Perfusionsmessungen in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls eine genauere Vorhersage des Infarktolumens erlauben als die native Computertomographie. Ein Mismatch-Konzept für die Abgrenzung von Penumbra und Infarktkern wurde auch für die Computertomographie basierend auf dem Vergleich unterschiedlicher Perfusionsparameter entwickelt. Tan et al. (2007) kamen nach der Auswertung radiologischer Verlaufskontrollen zu dem Ergebnis, dass die



Kombination von CT-Angiographie und CT-Perfusionsmessung eine recht genaue Abschätzung von ischämischem und oligämischem Gewebe erlaubt.

Für Patienten mit einer thrombolytischen Therapie beschrieben Kloska et al. (2007b) eine signifikante Prädiktion des klinischen Outcomes nach drei Monaten auf der Basis eines Scores zur Graduierung von CT-Perfusionsbefunden.

#### **1.3.2.2.3 Klinisch-radiologische Mismatchkonzepte**

Klinisch-radiologische Mismatchkonzepte bewerten das Verhältnis klinischer Defizitscores und quantifizierter radiologischer Befunde. Sie basieren auf den Grundannahmen, dass auch reversibel geschädigtes oligämisches Hirngewebe klinische Symptome verursacht und dass der erreichte Wert des klinischen Defizitscores streng mit dem Volumen des funktionell beeinträchtigten Hirngewebes korreliert ist. Im Vergleich mit der Ausdehnung radiologisch nachweisbarer Infarktfrühzeichen soll so eine quantitative Abschätzung des *tissue at risk* ermöglicht werden.

Dávalos et al. (2004) definierten ein *Clinical-DWI-Mismatch* als Kombination eines NIHSS-Scores von acht oder höher und einem initialen Läsionsvolumen in diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen von unter 25ml. In einer Untersuchung eines Patientenkollektivs ohne Berücksichtigung der durchgeführten Therapie ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Zunahme des Infarktvolumens in radiologischen Verlaufskontrollen für Patienten, die die Kriterien des Clinical-DWI-Mismatch erfüllten.

Lansberg et al. (2007a) untersuchten ein identisches Mismatchkonzept an thrombolytisch behandelten Patienten und fanden eine Assoziation zwischen dem Erfüllen der Mismatchkriterien und einem schlechten klinischen Outcome, die jedoch dem Perfusion-Diffusion-Mismatch deutlich unterlegen war. Eine Abänderung der Kriterien durch eine Verkleinerung der geforderten DWI-Läsion ergab eine stärkere Assoziation von Clinical-DWI-Mismatch und Outcome, allerdings keine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber dem perfusionsbasierten Konzept.

Tei et al. (2007) entwickelten ein Clinical-Diffusion-Mismatch auf der Grundlage der ASPECTS-Variante zur Quantifizierung von Diffusionsläsionen, zum klinischen Scoring wurde die NIHSS verwendet. Bei Vorliegen eines NIHSS-Scores  $\geq 8$  und eines DWI-ASPECTS  $\geq 8$  waren die Mismatchkriterien erfüllt. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Progredienz des Infarkt Volumens bei Erfüllen der Kriterien, jedoch keine Assoziation mit dem Outcome nach drei Monaten.

Kent et al. (2005b) und Choi et al. (2006) untersuchten einen ähnlichen Ansatz auf der Grundlage der NIHSS und des ASPECTS für native Computertomogramme. Die resultierenden Clinical-CT-Mismatch-Konzepte konnten Patienten mit einem guten klinischen Outcome nach Thrombolyse nicht reliabel identifizieren.

### **1.3.2.3 Biochemische und pathobiochemische Marker**

#### **1.3.2.3.1 Blutzucker**

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stellen die regelmäßige Bestimmung des Serumglukosespiegels als Standardparameter in der Akutbehandlung des Schlaganfalls heraus. Serumglukosespiegel über 200mg/dl sollen durch Insulingaben gesenkt werden. Unstrittig ist, dass die Anwendung von Insulin zur Beeinflussung der Blutglukose in der Akuttherapie des Schlaganfalls geeignet ist (Walters et al. 2006). Die Empfehlung beruht auf Untersuchungen großer Patientenkollektive, in denen ein Zusammenhang zwischen erhöhten Serumglukosespiegeln und einem verschlechterten klinischen Outcome gezeigt werden konnte (Bruno et al. 1999, Weir et al. 1997). Baird et al. (2003) konnten einen Zusammenhang zwischen einem vergrößerten Infarktvolumen bei Patienten mit erhöhter Serumglukose nachweisen, der als ein Hinweis auf glukose-induzierte pathochemische Prozesse in der Penumbra gewertet wird. Im Rückschluss wird ein positiver Effekt einer Behandlung der Hyperglykämie auf den klinischen Verlauf vermutet. Uyttenboogart et al. (2007) bestätigten dieses Ergebnis nur für Patienten mit nicht-lakunären Infarkten, fanden jedoch bei Patienten mit lakunären Hirninfarkten ein verbessertes Outcome bei milder Hyperglykämie.

Für den klinischen Nutzen einer Normalisierung der Blutglukose in der Akutbehandlung des Schlaganfalls liegen bislang keine Belege vor. Gray et al. (2007) fanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sterblichkeit und Outcome in einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten zwischen Patienten, deren Serumglukosespiegel in den ersten vierundzwanzig Behandlungsstunden durch Glukose-Kalium-Insulin-Infusionen gesenkt wurde und einer unbehandelten Kontrollgruppe. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage wird die Indikation für eine medikamentöse Beeinflussung der Blutglukose in der Akutbehandlung des Schlaganfalls in Frage gestellt (Metso und Murros 2007). Wenige Studien untersuchten bislang den Einfluss der Serumglukose bei Patienten mit einer thrombolytischen Therapie. Alvarez-Sabín et al. (2004) beschrieben einen negativen Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellage in Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer thrombolyse-induzierten Reperfusion bei Patienten mit einem Verschluss der A. cerebri media. Je früher eine Reperfusion erreicht wurde, desto stärker beeinträchtigte eine Hyperglykämie den klinischen Verlauf. Ribo et al. (2005) beschrieben eine verminderte Rekanalisierungsrate durch eine thrombolytische Therapie bei hyperglykämischen Patienten. Als mögliche Ursache wird eine Beeinträchtigung des fibrinolytischen Prozesses durch eine erhöhte Blutglukose vermutet. Beide Studien folgern, dass eine Bestimmung und eventuelle Senkung der Serumglukose vor Beginn der thrombolytischen Therapie erfolgen sollte.

#### **1.3.2.3.2 C-reaktives Protein**

In der Untersuchung von Montaner et al. (2006a) erwies sich der Serum-Wert des C-reaktiven Proteins vor Beginn einer thrombolytischen Therapie als signifikanter prädiktiver Faktor für die Mortalität nach Thrombolyse, nicht jedoch für das funktionelle Outcome. Eine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Rekanalisation bestand nicht.

#### **1.3.2.3.3 Serumcholesterin**

Ein Zusammenhang des Serumcholesterinswertes mit der Schwere der neurologischen Defizite in der Akutsituation eines ischämischen Schlaganfalls

und mit der langfristigen Prognose konnte nicht nachgewiesen werden (Büdingen et al. 2007). Die Untersuchung von Bang et al. (2007) ergab jedoch eine mögliche Assoziation des Risikos einer symptomatischen hämorrhagischen Infarkttransformation nach Thrombolyse und einem erniedrigten Serumwert für LDL (<85 mg/dl). Eine mögliche Assoziation eines guten klinischen Outcomes für Patienten, die zum Zeitpunkt des Hirninfarktes bereits mit einem Statin behandelt wurden, beschrieben Álvarez-Sabín et al. (2007).

#### **1.3.2.3.4 Sonstige biochemische Marker**

Es wurde eine Vielzahl pathobiochemischer Marker identifiziert, von deren Bestimmung in der Akutphase eines Schlagfalls patientenspezifische Vorhersagen über die klinische Prognose und über Erfolgchancen und Risiken einer thrombolytischen Therapie erhofft werden. Eine Beziehung der Höhe der Serumkonzentrationen bestimmter Metalloproteasen zum Risiko einer hämorrhagischen Lysekomplikation (matrix-metalloproteinase 9, MMP-9) und zur Vergrößerung der Läsionen in diffusionsgewichteten MR-Sequenzen (MMP-9, MMP-13) zeigte Montaner (2006b). Nach der Untersuchung von Jauch et al. (2006) sind erhöhte Serumkonzentrationen von basischem Myelinprotein, neuronenspezifischer Enolase und dem endothelialen Strukturprotein S100 $\beta$  mit einem größeren Infarkt volumen und einem verschlechterten Outcome assoziiert.

#### **1.3.2.4 Arterielle Hypertonie**

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen die Tolerierung leicht hypertensiver Blutdruckwerte in den ersten Behandlungstagen nach einem akuten ischämischen Schlaganfall. Für Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten wird eine Anhebung des Blutdrucks durch die Gabe von Flüssigkeiten oder Katecholaminen empfohlen. Grundlage dieser Empfehlung ist der Nachweis eines verbesserten Outcomes bei Patienten mit einem höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der Einlieferung in das Krankenhaus sowie bei Patienten mit einer geringeren Variabilität des diastolischen Blutdrucks in den ersten Behandlungsstunden (Yong et al. 2005). Eine Untersuchung von Castillo et al. (2004) zeigte die größte Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome für Patienten

mit einem systolischen Blutdruck in einem Intervall von 140 bis 179mmHg, womit ein möglicher Zielwert für die Steuerung des Blutdrucks in den ersten Behandlungsstunden vorgegeben wird. Unterhalb eines systolischen Blutdrucks von 140mmHg wurde zudem eine Zunahme der Mortalität festgestellt. Ein weiteres Ergebnis der Untersuchung war das Risiko einer Verschlechterung des Outcomes für Patienten, bei denen während der Akutbehandlung ein Blutdruckabfall auftrat.

In einer Studie an Patienten, die eine thrombolytische Therapie erhielten, beschrieben Tsivgoulis et al. (2007a) eine Assoziation höherer initialer Blutdruckwerte mit einem schlechteren Outcome nach drei Monaten, wobei sich der initiale systolische Blutdruck jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor des Outcomes erwies und der Unterschied des mittleren systolischen Blutdrucks zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome nur gering war (154mmHg vs. 160mmHg).

### **1.3.2.5 Lebensalter**

In mehreren Untersuchungen konnte ein fortgeschrittenes Lebensalter als Ursache einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit festgestellt werden. Bateman et al. (2006) stellten eine erhöhte Sterblichkeit von Schlaganfallpatienten ab dem fünfundachtzigsten Lebensjahr fest, wobei sich keine signifikante Abhängigkeit von der Durchführung einer thrombolytischen Therapie zeigte. Als Ursache wird ein erhöhtes Risiko für den Eintritt von Komplikationen im fortgeschrittenen Lebensalter vermutet. In der Untersuchung von Berroushot et al. (2005) konnte eine signifikant erhöhte Mortalität von Thrombolysepatienten jenseits des achtzigsten Lebensjahres innerhalb von drei Monaten gezeigt werden, zudem war das Rehabilitationsergebnis nach drei Monaten in dieser Altersgruppe deutlich schlechter. Die Mehrzahl der über achtzigjährigen Patienten verstarb aufgrund akuter extracerebraler Komplikationen (Pneumonien, Herzversagen). Ein altersbedingt erhöhtes Risiko lyseassoziierter Komplikationen (intracerebraler Blutungen) zeigte sich nicht, so dass in einem erhöhten Lebensalter keine Kontraindikation zur thrombolytischen Therapie gesehen wird. Heuschmann et al. (2004a) zeigten eine signifikant erhöhte Kran-

kenhausmortalität thrombolytisch behandelter Patienten jenseits des fünfundsiebzigsten Lebensjahres. Die Mortalität in dieser Altersgruppe erhöhte sich nochmals, wenn gleichzeitig eine Bewusstseinsstörung bestand. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Simon et al. (2004). In der Untersuchung von Kent et al. (2006) bestätigte sich das Lebensalter als signifikanter prädiktiver Faktor für eine schwere Behinderung oder Tod nach einer thrombolytischen Therapie.

#### **1.3.2.6 Geschlecht**

Über den Einfluß des Geschlechts auf die Sterblichkeit und die Rehabilitationsprognose nach einem Schlaganfall liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Ältere Untersuchungen großer Patientenkollektive deuten auf eine Benachteiligung weiblicher Patienten bezüglich der Prognose hin. Weimar et al. (2002a) beschrieben einen signifikanten Unterschied der Prognose zu Ungunsten weiblicher Patienten, fanden jedoch keine Geschlechtsabhängigkeit der Sterblichkeit. Kapral et al. (2005) bestätigten dieses Ergebnis. Di Carlo et al. (2003) führten eine schlechtere Rehabilitationsprognose weiblicher Patienten auf ein höheres Durchschnittsalter und eine komplexere Komorbidität in dieser Patientengruppe zurück. Es zeigte sich zudem ein signifikant geringerer Einsatz radiologischer und angiologischer Diagnostik bei weiblichen Patienten.

Die Ergebnisse in Untersuchungen an Patienten, die mit einer thrombolytischen Therapie behandelt wurden, sind uneinheitlich. Elkind et al. (2007) beschrieben eine dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit eines guten funktionellen Outcomes für männliche Patienten nach Thrombolyse trotz einer leicht erhöhten Sterblichkeit gegenüber Frauen. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen Saposnik et al. (2005) und stellten zudem heraus, dass Frauen neben einem verbesserten Outcome in einem Dreimonatszeitraum deutlich häufiger eine Verbesserung der neurologischen Defizite in den ersten Behandlungsstunden zeigten. Kent et al. (2005a) bestätigten dieses Ergebnis und konnten zudem zeigen, dass das günstigere Rehabilitationsergebnis von Frauen nach Thrombolyse unabhängig von verschiedenen Komorbiditätsfaktoren und vom Lebensalter war.

Eine Sonderstellung nimmt die Studie von Arnold et al. (2007) ein, die das funktionelle Outcome von Patienten nach einer intraarteriellen Thrombolyse aufgrund von Verschlüssen der A. cerebri media oder A. carotis interna untersuchte. Für diese, im Vergleich zur intravenösen systemischen Thrombolyse noch selten durchgeführte Therapie konnte keine Geschlechtsdifferenz hinsichtlich des klinischen Verlaufs nachgewiesen werden.

### **1.3.2.7 Körpertemperatur**

Ein negativer Einfluss einer erhöhten Körpertemperatur auf den klinischen Verlauf bei Schlaganfallpatienten wurde von mehreren Autoren gezeigt. Ernon et al. (2006) beschrieben ein schlechteres Outcome thrombolytisch behandelter Schlaganfallpatienten mit einer Körperkerntemperatur von über 37,5°C gegenüber einer normothermen Vergleichsgruppe. Leira et al. (2006) beschrieben ein vergleichbares Ergebnis und stellten zudem ein größeres Infarktvolume bei hyperthermen Patienten fest. Noor et al. (2005) beschrieben in einer experimentellen Studie an Ratten multiple Einflüsse der Körpertemperatur auf die Effekte einer thrombolytischen Therapie. Obwohl die fibrinolytische Aktivität von rtPA bei erhöhter Temperatur in vitro gesteigert war, zeigte sich bei hyperthermen Ratten eine schwerere Störung der Blut-Hirn-Schranke, ein vermehrtes Infarktödem und eine beschleunigte Ausdehnung des Infarktkerns mit dem Ergebnis eines schlechteren Outcomes. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sehen in der Akuttherapie des Schlaganfalles eine Behandlung mit antipyretischen Substanzen ab einer Körpertemperatur von 37,5°C vor. Prospektive Studien über den Nutzen einer medikamentösen Senkung der Körpertemperatur liegen nicht vor. Für Paracetamol konnte die Wirksamkeit zur Temperatursenkung nachgewiesen werden, eine Evaluierung des klinischen Nutzens steht noch aus (Dippel et al. 2003, van Breda et al. 2005).

### **1.3.2.8 Infarktlateralisation**

Eine Abhängigkeit des klinischen Verlaufs nach Thrombolyse von der Lateralisation des Infarktes wurde von Di Legge et al. (2006) gezeigt. Patienten

mit einem linkshirnigen Infarkt wiesen vor Therapiebeginn schwerwiegendere neurologische Defizite auf, erreichten jedoch mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit ein gutes klinisches Outcome wie Patienten mit einem rechtshirnigen Infarkt. Die Ursache der Differenz in der Prognose ist unklar, insbesondere ist unbekannt, ob Unterschiede in der Ätiologie und Pathophysiologie rechts- und linkslateralisierter Infarkte bestehen.

Grundlage der Studie war eine Dokumentation des klinischen Befundes nach den Kriterien der NIHSS vor Therapiebeginn und nach drei Monaten. Aus den in der NIHSS bewerteten neurologischen Defiziten ist vor allem das Bewertungskriterium *Aphasie* in der Regel mit linkshirnigen Infarkten korreliert. Die Autoren merkten an, dass Patienten mit einer Aphasie möglicherweise auch in den NIHSS-Items *Bewusstseinszustand* und *Befolgen von Aufforderungen* initial höher und im Verlauf niedriger bewertet werden. Patienten mit einer im Bewertungszeitraum deutlich regredienten Aphasie könnten methodisch bedingt größere Verbesserungen ihres NIHSS-Scores erreichen als Patienten mit rechtshirnigen Infarkten, die im Regelfall nicht unter einer Aphasie leiden.

### **1.3.2.9 Zeitpunkt des Therapiebeginns**

Unabhängig von der Durchführung einer thrombolytischen Therapie wurde eine Assoziation des Outcomes mit dem Zeitpunkt der Aufnahme auf einer Stroke-Unit beziehungsweise dem Beginn der Krankenhausbehandlung nachgewiesen. Je weniger Zeit vom Beginn der Symptome bis zum Behandlungsbeginn im Krankenhaus verstreicht, desto günstiger ist die Rehabilitationsprognose (Silvestrelli et al. 2006). Zudem konnte die Überlegenheit einer Behandlung auf einer Stroke-Unit gegenüber der Behandlung auf einer Allgemeinstation gezeigt werden (Stavem und Rønning 2007). Auswertungen der Zulassungsstudien der systemischen Thrombolyse mit rtPA ergaben eine Verbesserung der Prognose durch einen möglichst frühzeitigen Beginn der thrombolytischen Therapie (Hacke et al. 2004). Neben der Beschränkung des therapeutischen Zeitfensters stellt die Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Zeitpunkt des Therapiebeginns einen wesentlichen Grund dar, die Abläufe in der Rettungskette sowie des Managements in der klinischen Akutversorgung zu beschleunigen.



#### **1.3.2.10 Lakunäres Infarktmuster**

Die pathophysiologisch begründete Vermutung, dass lakunäre Hirninfarkte infolge eines Verschlusses perforierender Arterien auf eine thrombolytische Therapie nicht ansprechen, konnte nicht gestützt werden. Hsia et al. (2003) und Cocho et al. (2007) zeigten, dass auch Patienten mit lakunären Hirninfarkten von einer thrombolytischen Therapie profitieren.

#### **1.4 Prädiktoren der Sterblichkeit nach ischämischem Hirninfarkt**

Mehrere Untersuchungen zur Sterblichkeit nach einem Schlaganfall wurden an großen Patientenkollektiven durchgeführt. Heuschmann et al. (2004b) fanden ein erhöhtes Lebensalter, Vorhofflimmern und die Schwere der initialen neurologischen Defizite als unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit von Schlaganfallpatienten während der Akutbehandlung im Krankenhaus. Für männliche Patienten wurden als weitere Prädiktoren ein vorheriger cerebraler Insult und ein bestehender Diabetes mellitus identifiziert, für Patientinnen konnte kein signifikanter Einfluss dieser Parameter auf die Sterblichkeit nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung der Krankenhaussterblichkeit nach thrombolytischer Therapie erwiesen sich das Lebensalter, das Vorliegen einer Bewusstseinsstörung und ein bestehender Diabetes mellitus als unabhängige Prädiktoren in univariaten Analysen. Das höchste Risiko, während der Akutbehandlung zu sterben hatten Patienten mit einem Lebensalter über 75 Jahren, bei denen gleichzeitig eine Bewusstseinsstörung bestand. Es zeigte sich zudem eine Abhängigkeit der Sterblichkeit von der Anzahl der in der behandelnden Klinik durchgeführten thrombolytischen Therapien (Heuschmann et al. 2003, Heuschmann et al. 2004a). In der Untersuchung von Bateman et al. (2006) an amerikanischen Patienten erwiesen sich das Lebensalter, eine asiatische Herkunft, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern als unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit nach Thrombolyse. Für die Gesamtdosis des verwendeten rtPA und radiologische Parameter des Infarktvolumens war kein Einfluss auf die Sterblichkeit nachzuweisen.

### 1.5 Prädiktoren lyseassoziierter Blutungen

Da das Auftreten einer symptomatischen intracerebralen Blutung in den meisten Fällen mit einer dramatischen Verschlechterung der Prognose oder des Sterberisikos verbunden ist, sind Prädiktoren für das Auftreten einer Blutungskomplikation nach Thrombolyse zugleich als indirekte Prädiktoren für das klinische Outcome anzusehen.

Es wird angenommen, dass aus Sorge vor dem Auftreten einer symptomatischen Blutung und der Ungewissheit behandelnder Ärzte über das individuelle Blutungsrisiko vielen Patienten eine an sich indizierte thrombolytische Therapie vorenthalten wird (Köhrmann und Schellinger 2007).

Berger et al. (2001) stellten dar, dass der Terminus einer symptomatischen Blutung sowohl für die hämorrhagische Infarkttransformation als auch für intraparenchymale Hämatome gebräuchlich ist. Eine signifikante Verschlechterung des klinischen Befundes und eine erhöhte Mortalität im Dreimonatszeitraum war jedoch nur für Hämatome ab einer Größe von 30% des ursprünglichen Infarktvolumens und mit raumforderndem Effekt nachweisbar. Christoforidis et al. (2007) fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung des klinischen Befundes zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus ab einem Hämatomvolumen von 25ml. Dzialowski et al. (2007) beschrieben ein ähnliches Ergebnis, fanden jedoch auch Anhaltspunkte für ein verschlechtertes Outcome nach ausgeprägteren hämorrhagischen Transformationen.

Larrue et al. (2001) wiesen nach, dass das Risiko einer symptomatischen intracraniellen Blutung für Patienten, die eine thrombolytische Therapie erhalten, erhöht ist. In der thrombolytisch behandelten Patientengruppe erhöhte sich das Risiko für Patienten, die mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt waren. Thrombolyse-unabhängige Prädiktoren waren Herzinsuffizienz, hohes Lebensalter sowie die Ausdehnung von Infarktfrühzeichen im initialen nativen Computertomogramm. In der Untersuchung von Martí-Fàbregas et al. (2007) wiesen 9,2% einer thrombolytisch behandelten Patientengruppe in CT-Verlaufsuntersuchungen klinisch asymptomatische Blutungen auf. Symptomatische Blutungen mit einer Verschlechterung des NIHSS-Scores um mindestens vier

Punkte traten nur bei 2,3 Prozent der Patienten auf. Als Prädiktoren einer symptomatischen Blutung wurden ein vorheriger cerebraler Insult, ein hyperdenses Arterienzeichen und die Ausdehnung von Infarktfrühzeichen im CCT sowie Abweichungen vom Standardprotokoll der systemischen Thrombolyse identifiziert.

Eine Abhängigkeit des Risikos für eine symptomatische intracerebrale Blutung von der Größe der initialen DWI-Läsion beschrieben Lansberg et al. (2007b), zudem erhöhte sich das Blutungsrisiko, je früher eine Reperfusion durch die Thrombolyse gelang. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Singer et al. (2007) und fanden ein erhöhtes Risiko für symptomatische Blutung ab einer Größe der initialen DWI-Läsion von 100ml. Als Konsequenz wird empfohlen, Patienten mit großen initialen DWI-Läsionen gründlich auf mögliche zusätzliche individuelle Risikofaktoren einer Blutung zu untersuchen. In der Untersuchung von Fiehler et al. (2007) ergab sich ein Gesamtrisiko für das Auftreten einer symptomatischen intracerebralen Blutung nach Thrombolyse von 3,1%, bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten. Die Grundannahme der Studie, eine signifikante Abhängigkeit des Blutungsrisikos von der Anzahl cerebraler Mikroblutungen in T2\*-gewichteten MRT-Sequenzen, bestätigte sich nicht. Der MR-tomographische Nachweis von Mikroblutungen wird demnach nicht als Kontraindikation für eine Thrombolyse gesehen.

Aleu et al. (2007) untersuchten Fallberichte über den off-label Gebrauch von rtPA in der Therapie von Hirninfarktpatienten. Als off-label Gebrauch wurde eine Missachtung der offiziellen Kontraindikationen zur Gabe von rtPA bei Hirninfarktpatienten verstanden. Die Anzahl der Fallberichte für die jeweiligen kontraindizierenden Faktoren war zu gering, um deren Bedeutung als Risikofaktor statistisch signifikant zu bewerten. In der Summe aller Kasuistiken war die Inzidenz intracranieller (6,95%) und extracranieller (6,22%) Blutungen gegenüber den aus anderen Studien bekannten Inzidenzen für Patienten mit einer thrombolytischen Therapie ohne Protokollverletzung (siehe oben) jedoch nicht deutlich erhöht. Dieses Ergebnis wird als Indiz für die allgemeine Anwendungssicherheit von rtPA im Rahmen des Standardprotokolls gewertet und zudem als Anhaltspunkt, dass zumindest einige der derzeitigen

Kontraindikationen für rtPA in der Schlaganfallmedizin einer Überprüfung in größeren Patientenkollektiven nicht standhalten würden.

### **1.6 Bewertung des klinischen Outcomes bei Schlaganfallpatienten**

Das Ziel der Akuttherapie des Schlaganfalls ist die Reperfusion ischämischen und oligämischen Gewebes, die Verhinderung einer Progredienz der Infarktgröße, die Vermeidung von Komplikationen, die Einleitung einer ätiologieorientierten Sekundärprophylaxe und der frühzeitige Beginn einer rehabilitativen Therapie.

Primäres Ziel der Rehabilitation ist eine Verbesserung der neurologischen Defektsymptome oder deren Kompensation durch die Einübung neuer Verhaltens- und Bewegungstechniken. Eine Bewertung und Messung des Rehabilitationserfolgs umfasst jedoch mehr als die Dokumentation des klinisch-neurologischen Untersuchungsbefundes. Eine auf dem klinisch-körperlichen Befund des Patienten basierende Defizitskala wie die NIHSS ist zwar zur Verlaufsbeurteilung von Schlaganfallpatienten geeignet und wird im klinischen Alltag auch dazu benutzt. Wichtige Ziele der Rehabilitation werden durch klinische Defizitskalen wie die NIHSS jedoch nicht erfasst. Dazu gehören erweiterte kognitive Fähigkeiten des Patienten, Selbstständigkeit oder Hilfsbedürftigkeit in der Lebensführung, die Weiterführung des früheren sozialen Lebens, die eventuelle Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit und die Frage nach der Lebensqualität des Patienten.

Zur Beurteilung des Rehabilitationsergebnisses von Patienten wurden deshalb allgemeine und schlaganfallspezifische Bewertungsskalen entwickelt, die über den körperlichen Zustand des Patienten hinausgehende Aspekte der Lebensführung in unterschiedlicher Gewichtung einbeziehen. Sofern Patientenverläufe über viele Monate untersucht werden sollen, ist zudem von Bedeutung, ob die Erhebung der Verlaufsdaten die Anwesenheit des Patienten voraussetzt, da sich Patienten zu den Untersuchungsterminen meist nicht mehr im Akutkrankenhaus befinden. Durch die Entwicklung telefonischer oder postalischer Versionen neurologischer Outcome-Skalen wurde diesem Problem Rechnung getragen. Dabei musste gewährleistet sein, dass solche postalischen

oder telefonischen Skalen genauso reliabel sind wie eine Bewertung durch den Untersucher am Patientenbett.

### **1.6.1 Barthel-Index**

Der 1965 eingeführte Barthel-Index ist eine weit verbreitete Bewertungsskala, die sich auf basale Aspekte der Mobilität und Körperpflege bezieht. Als Instrument der klinischen Verlaufsbeobachtung und Abschätzung des Rehabilitationsbedarfs ist er in vielen Kliniken und in anderen Bereichen des Gesundheitswesens (z. B. der Sozialmedizin) etabliert. In mehreren Untersuchungen wurde eine sehr gute Reliabilität der englischen Originalversion des Barthel-Index gezeigt (Collin et al. 1988, Hobart et al. 2001). Den Stellenwert als Standardinstrument der Verlaufsbeobachtung über lange Zeiträume erreichte der Barthel-Index durch die Entwicklung postalischer und telefonischer Versionen, für die ebenfalls eine sehr gute Reliabilität nachgewiesen werden konnte (Gompertz et al. 1994, Korner-Bitensky und Wood-Dauphinee 1995, Parker und Dewey 2000). Seit 2005 stehen eine deutsche Version des Barthel-Index sowie Modifikationen dieser deutschen Version für den telefonischen und postalischen Einsatz zur Verfügung, deren gute Reliabilität ebenfalls belegt ist (Heuschmann et al. 2005).

Der Barthel-Index soll nicht die theoretischen Fähigkeiten eines Patienten bewerten, sondern deren Ausführung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Zur Bewertung des klinischen Defizits in der Akutphase vor Therapiebeginn ist er nicht geeignet, da die Bewertungsparameter des Barthel-Index nicht in den Umfang der klinisch-neurologischen Basisuntersuchung gehören und deren zusätzliche Erhebung nicht mit dem Gebot einer raschen Akuttherapie vereinbar ist. Die Fokussierung des Barthel-Index auf motorische Basisfähigkeiten sowie auf die Stuhl- und Blasenkontrolle wird als Nachteil der Methode gesehen, da wesentliche Aspekte der Lebensqualität und der selbstständigen Lebensführung, beispielsweise die Kommunikationsfähigkeit über das Medium Sprache oder Sehstörungen nicht berücksichtigt werden.

Dieser Umstand erschwert insbesondere die Bewertung eines *guten Outcomes* durch den Barthel-Index. Sulter et al. (1999) untersuchten die Verwendung des BI als Verlaufsskala für Schlaganfallpatienten in klinischen Studien und fanden erhebliche Differenzen in der Festlegung der Summenscore-Intervalle für ein gutes klinisches Outcome. Mehrere Autoren belegten, dass in Nachbeobachtungsuntersuchungen hohe Prozentsätze von Patienten einen hohen Barthel-Index-Score erreichen, der eine funktionelle Unabhängigkeit suggeriert, fanden aber erhebliche Differenzen in der Beurteilung zusätzlicher Aspekte der Lebensführung und der Beherrschung von Alltagstätigkeiten. Übereinstimmend wird daraus geschlossen, dass der Barthel-Index in der Gruppe der Patienten mit einem guten Outcome über einen relevanten Ceiling-Effekt verfügt, der die Entwicklung erweiterter Bewertungsskalen nahe legt (Duncan et al. 2000, Weimar et al. 2002b, Duncan et al. 2003, Dromerick et al. 2003). Beispielhaft wurde ein solcher Ceiling-Effekt in der Untersuchung von Kwon et al. (2004), in der eine Graduierung der Barthel-Index-Scores in vier Outcome-Kategorien vorgeschlagen wurde. Dabei unterschieden sich die beiden besten Outcome-Kategorien um einen einzigen Bewertungsschritt in der Barthel-Index-Skala. Auch in der von Uyttenboogaart et al. (2005a) vorgeschlagenen Graduierung der Barthel-Index-Scores liegen die beiden besten Outcome-Kategorien nur um einen Bewertungsschritt auseinander.

### **1.6.2 Alternative Outcome-Skalen**

Eine Untersuchung älterer Schlaganfallstudien durch Roberts und Counsell (1998) belegte die Verwendung vieler unterschiedlicher, teilweise eigens entwickelter Scores für die Dokumentation klinischer Verläufe. Während Tod, Verschlechterung der neurologischen Defizite und Standardparameter des klinisch-neurologischen Befundes in der Regel erfasst wurden, wurden Aspekte der Lebensqualität nur in einem Bruchteil der Studien untersucht. Die unterschiedlichen Kriterien der Verlaufsbeurteilung erschweren zudem den Vergleich von Studienergebnissen. Grundlage für die Entwicklung alternativer Outcome-Scores ist somit eine Definition und Standardisierung, was unter einem guten oder schlechten Outcome verstanden wird.

### **1.6.2.1 Die NIHSS als Verlaufsskala**

Die Dominanz der NIHSS als klinischer Defizitscore in der Akutbehandlung ermöglicht eine Anwendung als Verlaufsparemeter. Young et al. (2005) untersuchten die Verwendung der NIHSS als klinischen Endpunkt in Schlaganfallstudien und fand eine Überlegenheit gegenüber dem Barthel-Index hinsichtlich der Sensitivität zur Erfassung von Veränderungen des klinischen Befundes. Die Verwendung des NIHSS in längeren Verlaufsstudien wird jedoch dadurch erschwert, dass eine Ermittlung des NIHSS-Scores nur in Anwesenheit des Patienten möglich ist. Zudem werden Aspekte der Lebensführung und der Lebensqualität nicht durch die NIHSS erfasst.

### **1.6.2.2 Modified Rankin Scale**

Eine Ursprungsversion der modified Rankin Scale (mRS) wurde 1957 zur Beurteilung des Behandlungsverlaufs von Schlaganfallpatienten eingeführt. Die heute gebräuchliche Version wird seit 1988 verwendet. Gemeinsam mit dem Barthel-Index ist die modified Rankin Scale die in Schlaganfallstudien am häufigsten als klinischer Endpunkt verwendete Outcome-Skala (Kasner 2006). Die modified Rankin Scale ist in sieben Schweregrade unterteilt (0-6). Beurteilungsparameter sind Aspekte der motorischen Körperfunktionen sowie die Ausführung von Alltagstätigkeiten, der Schweregrad sechs steht für das Versterben des Patienten. Während für die Bewertungspraxis einzelner Untersucher eine hohe Konsistenz unbestritten ist (Banks und Marotta 2007), fanden Wilson et al. (2005) eine unbefriedigende Interrater-Reliabilität, die auf eine fehlende Standardisierung der Bewertungskriterien zurückgeführt wird. Neben dem Barthel-Index ist die modified Rankin Scale die einzige klinische Outcome-Skala, für die eine telefonische Version auf der Basis eines strukturierten Interviews entwickelt wurde. Eine Evaluation dieser telefonischen Version ergab jedoch eine nicht ausreichende Reliabilität, so dass deren Verwendung nicht empfohlen wird (Newcommon et al. 2003). Die Verwendung der modified Rankin Scale zur Bewertung von Langzeitverläufen ist somit eingeschränkt, da der Erhalt valider Ergebnisse an die unmittelbare

Untersuchung des Patienten, möglichst sogar durch ein und denselben Untersucher geknüpft ist. Da die modified Rankin Scale auf einer Einschätzung der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens in ihrer Summe beruht und nicht einzelne Untersuchungsparameter bewertet, wird angenommen, dass Aspekte der Lebensqualität, beispielsweise eine Depression oder Antriebsstörung, implizit Eingang in die Bewertung finden (Kasner 2006). Darin wird ein möglicher Vorteil gegenüber dem Barthel-Index gesehen und eine mögliche Ursache für die Feststellung, dass die modified Rankin Scale gegenüber dem Barthel-Index über einen geringer ausgeprägten Ceiling-Effekt verfügt (Sulter et al. 1999, Weimar et al. 2002). Uyttenboogaart et al. (2005b) kamen aufgrund dieser besseren Diskrimination von Patienten mit gutem Outcome zu dem Schluss, dass die modified Rankin Scale dem Barthel-Index als Basis klinischer Endpunkte in Schlaganfallstudien vorzuziehen ist.

### **1.6.2.3 Weitere Outcome-Skalen**

Es wurde eine Vielzahl weiterer Outcome-Skalen für die Verwendung bei Schlaganfallpatienten entwickelt. Die *Glasgow-Outcome-Scale* kam ursprünglich bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen zum Einsatz. Sie ist in der Gestaltung der Bewertungskriterien und der Graduierung der Kategorien der modified Rankin Scale verwandt, weist aber eine schlechtere Diskrimination von Patienten mit gutem Outcome auf, da ein Schwerpunkt der Bewertung auf der Bewusstseinslage liegt (Kasner 2006). Weitere Outcome-Skalen, die in unterschiedlichem Umfang Aspekte der Motorik, der Kommunikation, des Affekts und des sozialen Lebens erfassen, sind der *Extended Barthel Index* (Evaluation z. B. durch Jansa et al. 2004), der *Short Form-36 Physical Functioning* (z. B. Weimar et al. 2002b), der *Motor component of Functional Independence Measure* (z. B. Kwon et al. 2004), der *Functional Independence Measure* und *Functional Assessment Measure* (z. B. Hobart et al. 2001), sowie diverse ältere Defizitskalen wie die *Scandinavian-Stroke-Scale*, die *Orgogozo-Neurological-Scale*, die *Canadian-Neurological-Scale*, die *Modified Mathew Scale*, die *Nottingham Activities of Daily Life-Scale*, die *Adams Disability Scale* (alle Kasner 2006), der *Neurologische Reha-Score* (Thilmann et al. 2006) oder



die *Stroke-Specific Quality of Life Scale* (Williams et al. 1999). Die aufgelisteten Skalen konnten sich bislang nicht für die breite Verwendung in Schlaganfallstudien etablieren. Eine Sonderstellung nimmt auch die *Stroke-Impact-Scale 16* ein, deren Schwerpunkt in der Bewertung des Affektes, der sozialen Integration, des Gedächtnisses und der Kommunikation liegt. Für die *Stroke-Impact-Scale 16* wurde eine gute Diskrimination von Patienten mit gutem Outcome gezeigt (Duncan et al. 1999, Duncan et al. 2003), auch bei einer telefonischen Durchführung des Assessments (Kwon et al. 2006).

### **1.7 Zusammenfassung**

Für die Versorgungsforschung über Patienten mit ischämischen Hirninfarkten ist eine zuverlässige und reliable Deskription des Schlaganfallschweregrades und der Einschlusskriterien in klinischen Studien erforderlich. Der bisherige Goldstandard zu diesem Zweck ist die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Es wurde nachgewiesen, daß der Erhalt reliabler Daten bei der Anwendung der NIHSS an ein intensives Training und eine spezielle Schulung der bewertenden Personen gebunden ist. Aus dieser Feststellung begründet sich das Untersuchungsziel der vorliegenden Arbeit. Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines einfach zu handhabenden Scores zur Abbildung des Schlaganfallschweregrades mit einer geringen Zahl von Untersuchungsparametern. Dieser Score wird als Simple-Deficit-Score bezeichnet. Trotz der verminderten Komplexität soll der Simple-Deficit-Score über eine dem NIHSS vergleichbare prädiktive Aussagekraft für den klinischen Behandlungsverlauf verfügen. In einer Forschungsübersicht werden bislang identifizierte Prädiktoren des Therapieverlaufs von Schlaganfallpatienten dargestellt. Die Einleitung gibt zudem eine Übersicht der Forschungsstandes in der Entwicklung therapeutischer Optionen der Schlaganfallakutbehandlung, die das Anwendungsgebiet des neu entwickelten Scores umreißt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Untersuchung wurde an Patienten durchgeführt, die in dem Zeitraum von 16. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2006 auf der Stroke-Unit der Neurologischen Klinik der Klinikum Osnabrück GmbH behandelt wurden und eine systemische thrombolytische Therapie erhielten.

### **2.2 Erfassung klinischer Daten**

Von allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden das Lebensalter, das Geschlecht, die Ätiologie des Hirninfarkts und Begleiterkrankungen dokumentiert. Durch den aufnehmenden Arzt erfolgte eine Dokumentation des körperlichen Untersuchungsbefundes in freier Form sowie eine Dokumentation des NIHSS-Scores und der verwendeten Simple-Deficit-Scores (siehe unten).

### **2.3 Verwendete klinische Defizitskalen**

#### **2.3.1 NIHSS**

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde für jeden Patienten mit dem Verdacht auf einen cerebralen Insult ein NIHSS-Score durch den aufnehmenden Arzt erhoben. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage einer deutschen Version der NIHSS, die am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster erarbeitet und evaluiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass sich die verwendete Version des NIHSS durch eine gute Interrater-Reliabilität auszeichnet und eine standardisierte Dokumentation des neurologischen Defizits erlaubt (Berger et al. 1999). Die in der Neurologischen Klinik des Klinikums Osnabrück tätigen Ärzte wurden in der Anwendung der Bewertungsskala geschult.

Die Erhebung des NIHSS-Score musste vor Beginn einer thrombolytischen Therapie durchgeführt werden. Die Dokumentation durfte später erfolgen, um eine Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden. Bei der Untersuchung der Bewertungssitems *Aphasie* und *Dysarthrie* war im Interesse eines beschleunigten Untersuchungsablaufs und rascheren Therapiebeginns der Verzicht auf die vorgegebenen Satz- und Wortlisten sowie auf die

Bildbeschreibung zulässig. Ersatzweise konnte die Bewertung aufgrund der Beurteilung von Spontansprache, der Beantwortung von Fragen oder der Benennung gezeigter Gegenstände erfolgen. Eine Originalversion der verwendeten NIHSS-Skala mit einer detaillierten Darstellung der Bewertungskriterien stand den beteiligten Ärzten jederzeit zur Verfügung. Die Dokumentation erfolgte zur Erleichterung der Übersicht und Auswertung in einer vereinfachten Tabelle (siehe Anhang), in der die vergebenen Punktzahlen zu jedem Untersuchungsitem vermerkt wurden. Die ausgefüllten Tabellen wurden der Patientenakte beigelegt.

Zur Untersuchung der Interrater-Reliabilität wurden insgesamt dreißig Patienten mit ischämischen Hirninfarkten in unmittelbarer zeitlicher Folge von zwei Ärzten der Stroke-Unit untersucht und der NIHSS-Score erhoben.

### **2.3.2 Simple Defizit Scores (SDS)**

Die Auswahl der Untersuchungsparameter und der Bewertungskriterien für die verwendeten Simple-Deficit-Scores wurde mit Blick auf das Untersuchungsinteresse optimiert. Die wesentlichen Anforderungen an die Simple-Deficit-Scores waren die Beschränkung auf wenige Untersuchungsparameter sowie eine einfache Handhabung der Bewertungskriterien.

Auch für die Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores wurden zur Untersuchung der Interrater-Reliabilität Untersuchungen und Bewertungen durch zwei verschiedene Ärzte in gleicher Weise wie für die NIHSS-Parameter durchgeführt.

#### **2.3.2.1 Untersuchungsparameter der Simple Deficit Scores**

Als Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores wurden der Bewusstseinszustand des Patienten, das Vorliegen einer Sprach- oder Sprechstörung sowie das Vorliegen einer Parese der Extremitäten gewählt. Die Auswahl der Untersuchungsparameter erfolgte, da diese vier Parameter häufige und einfach zu diagnostizierende schlaganfallbedingte Symptome darstellen und wesentlich zur funktionellen Beeinträchtigung von Schlaganfallpatienten beitragen. Aufgrund der Erfahrung, dass die klinische Klassifikation einer Beeinträchtigung des Mediums Sprache als Aphasie oder Dysarthrie schwierig sein kann und die

Interrater-Reliabilität des NIHSS einschränkt (siehe auch Kapitel 1.3.1.1), wurden zwei Varianten des Simple-Defizit Scores entworfen, die sich in dem Untersuchungsparameter *Sprache* unterscheiden.

#### **2.3.2.1.1 Gemeinsame Untersuchungsparameter der Simple-Defizit-Scores**

Beide Versionen des Simple-Deficit-Scores beinhalten die Untersuchungsparameter *Bewusstseinszustand* und *Parese*.

##### **2.3.2.1.1.1 Untersuchungsparameter „Bewusstseinszustand“**

Patienten, die spontan die Augen öffneten sowie Patienten, die spontan sprachen, erhielten den Punktwert *null* für den Untersuchungsparameter *Bewusstseinszustand*. Alle übrigen Patienten erhielten den Punktwert *eins*. Der Schweregrad einer eventuellen Bewusstseinsstörung wurde nicht berücksichtigt. Der Punktwert *eins* wurde sowohl für Patienten vergeben, die auf leise Ansprache erweckbar waren wie auch für komatöse Patienten.

##### **2.3.2.1.1.2 Untersuchungsparameter „Parese“**

Patienten mit einer Parese mindestens einer Extremität erhielten den Punktwert *eins* für den Untersuchungsparameter *Parese*, alle übrigen Patienten erhielten den Punktwert *null*. Als Parese wurde bereits das Auftreten einer Pronation oder eines leichten Absinkens in den Vorhalteversuchen der Extremitäten gewertet. Der Schweregrad einer Parese sowie die Anzahl betroffener Extremitäten wurden nicht berücksichtigt. Paresen der facialis Muskulatur wurden nicht bewertet.

##### **2.3.2.1.2 Untersuchungsparameter „Sprache“**

Für den Untersuchungsparameter *Sprache* wurden das Vorliegen einer Aphasie und einer Dysarthrie bewertet.

##### **2.3.2.1.2.1 Untersuchungsparameter „Aphasie“**

Die Beurteilungskriterien für den Untersuchungsparameter *Aphasie* entsprachen den Beurteilungskriterien des Untersuchungsparameters *Best*

*Language* der Originalversion der NIHSS. Patienten, die für den NIHSS-Parameter *Best Language* den Punktwert *null* erhielten, erhielten auch für den Untersuchungsparameter *Aphasie* den Punktwert *null*, alle übrigen Patienten erhielten den Punktwert *eins*.

#### **2.3.2.1.2.2 Untersuchungsparameter „Dysarthrie“**

Die Beurteilungskriterien für den Untersuchungsparameter *Dysarthrie* entsprachen den Beurteilungskriterien des Untersuchungsparameters *Dysarthria* der Originalversion der NIHSS. Patienten, die für den NIHSS-Parameter *Dysarthria* den Punktwert *null* erhielten, erhielten auch für den Untersuchungsparameter *Dysarthrie* den Punktwert *null*, alle übrigen Patienten erhielten den Punktwert *eins*.

#### **2.3.2.2 Varianten der Simple-Deficit-Scores**

Aufgrund der klinischen Erfahrung, daß die Unterscheidung zwischen einer Aphasie und einer Dysarthrie schwierig sein kann, wurden zwei unterschiedliche Versionen des Simple-Deficit-Scores entworfen. Sie unterscheiden sich in der Bewertung einer eventuell vorliegenden Beeinträchtigung des Mediums Sprache und in der Anzahl der Bewertungskriterien.

Beim **Simple-Deficit-Score 3** wurde das Vorliegen einer Sprachstörung unabhängig von deren Klassifikation bewertet. Beim **Simple-Deficit-Score 4** wurde zwischen einer aphasischen und einer dysarthrischen Sprachstörung unterschieden, beide Untersuchungsparameter gingen unabhängig voneinander in die Berechnung des Summenscores ein.

#### **2.3.2.3 Berechnung der Summenscores**

Die in den einzelnen Untersuchungsparametern der Simple-Deficit-Scores erhobenen Punktwerte wurden zu einem Summenscore addiert. Beim Vorliegen des jeweiligen klinischen Symptoms wurde der Punktwert *eins* vergeben, beim Nichtvorliegen der Punktwert *null*.

### 2.3.2.3.1 Summenscore des Simple-Deficit-Score 3

Die Berechnung des Summenscores des SDS-3 wird in Tabelle 1 veranschaulicht:

Symptom	Liegt vor = 1 Punkt	Liegt nicht vor = 0 Punkte
Bewusstseinsstörung		
Aphasie und / oder Dysarthrie		
Parese		
<b>Summenscore</b>		

**Tabelle 1: Untersuchungsparameter und Berechnung des Simple-Deficit-Score 3**

Die minimale Punktzahl des SDS-3 beträgt null Punkte, die maximale Punktzahl beträgt drei Punkte.

### 2.3.2.3.2 Summenscore des Simple-Deficit-Score 4

Die Berechnung des Summenscores des SDS-4 wird in Tabelle 2 veranschaulicht:

Symptom	Liegt vor = 1 Punkt	Liegt nicht vor = 0 Punkte
Bewusstseinsstörung		
Aphasie		
Dysarthrie		
Parese		
<b>Summenscore</b>		

**Tabelle 2: Untersuchungsparameter und Berechnung des Simple-Deficit-Score 4**

Die minimale Punktzahl des SDS-4 beträgt null Punkte, die maximale Punktzahl beträgt vier Punkte.

## 2.4 Einteilung in Schlaganfallschweregrade

Den jeweiligen Summenscores der NIHSS und der beiden Simple-Deficit-Scores wurden Schlaganfallschweregrade zugeordnet. Es wurden die vier Schlaganfallschweregrade *Keine bis leichte Ausfälle*, *Mäßige Ausfälle*, *Schwere Ausfälle* und *Sehr schwere Ausfälle* unterschieden. Die Zuordnung der jeweiligen Summenscores zu den Schlaganfallschweregraden wird in Tabelle 3 dargestellt:

Schweregrad	Score SDS-3	Score SDS-4	Score NIHSS
Keine- leichte Ausfälle	0 -1 Punkte	0-1 Punkte	0-4 Punkte
Mäßige Ausfälle	2 Punkte	2 Punkte	5-15 Punkte
Schwere Ausfälle	3 Punkte	3 Punkte	16-25 Punkte
Sehr schwere Ausfälle	-	4 Punkte	-

**Tabelle 3 Zuordnung der Schlaganfallschweregrade**

Die Schweregradkategorie *Sehr schwere Ausfälle* wurde nur für den Simple-Deficit-Score 4 verwendet.

## 2.5 Erhebung des Follow-up-Status

### 2.5.1 Telefonische Nachbefragung

Die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurden drei Monate nach der Aufnahme auf die Stroke-Unit des Klinikums Osnabrück telefonisch nach ihrem gesundheitlichen Status befragt. Die Befragung wurde nach Möglichkeit mit dem Patienten selbst durchgeführt. Eine Befragung von Familienangehörigen erfolgte nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten oder im Falle von Verständigungsschwierigkeiten aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen. Die Methode der telefonischen Nachbefragung wurde gewählt, da sie den Erhalt der Nachbefragungsdaten unabhängig vom Aufenthaltsort der Patienten gewährleistete und eine genaue Einhaltung des Befragungsintervalls, also des Zeitraumes von drei Monaten seit Durchführung der Thrombolyse erlaubte.

### **2.5.2 Outcome-Beurteilung durch den Barthel-Index**

Grundlage der Nachbefragung war eine am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster entwickelte deutschsprachige Version des Barthel-Index (siehe Anhang). Diese Version des Barthel-Index wurde speziell für die Beurteilung von Schlaganfallpatienten entworfen und liegt in zwei Varianten für eine postalische und eine telefonische Befragung vor. In einer Untersuchung an Schlaganfallpatienten konnte die Reliabilität dieses Barthel-Index für beide Versionen nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass die Reliabilität der postalischen und der telefonischen Version mit den Ergebnissen der persönlichen Untersuchung vergleichbar war (Heuschmann et al. 2005).

Zur Errechnung der Gesamtpunktzahl im Barthel-Index wurde die Zählweise von Fünf-Punkte-Graduierungen verwendet.

Auf der Grundlage des Barthel-Index wurden zwei Kategorien des Outcomes definiert. Ein Barthel-Index-Score von 60 bis 100 Punkten wurde als gutes Outcome definiert, ein Score von weniger als 60 Punkten oder das Versterben des Patienten als schlechtes Outcome.

### **2.6 Einverständniserklärung**

Während der Behandlung auf der Stroke-Unit oder der Folgebehandlung auf der Allgemeinstation wurde ein schriftliches Einverständnis der Patienten mit der Teilnahme an der Nachbefragung eingeholt. Falls aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen eine Einwilligung durch den Patienten selbst nicht möglich war, konnte sie auch durch Angehörige erfolgen. Die Einwilligung erfolgte durch die Unterschrift auf einem Formblatt, auf dem eine Zusammenfassung des Untersuchungszieles und der Methode des Datenmanagements wiedergegeben war (siehe Anhang). Patienten und Angehörige wurden zudem mündlich über das Untersuchungsziel und den Ablauf der Nachbefragung aufgeklärt.

### **2.7 Interrater-Reliabilität der Nachbefragung**

Die Nachbefragung erfolgte ausschließlich durch den Autor dieser Arbeit, so dass keine Untersuchung der Interrater-Reliabilität erforderlich wurde.



## **2.8 Zusammenfassung**

Es wurden zwei Versionen des Simple-Deficit-Scores entwickelt, die als Simple-Deficit-Score 3 und Simple-Deficit-Score 4 bezeichnet wurden. Die beiden Versionen unterscheiden sich in der Bewertung von Beeinträchtigungen des Mediums Sprache. Gemeinsame Untersuchungsparameter sind die Bewusstseinslage und das Vorliegen einer Extremitätenparese. Im Unterschied zur NIHSS wird nur das Vorliegen eines Symptoms bewertet, der Schweregrad eines Symptoms wird nicht berücksichtigt. Als etablierte klinische Defizitskala wurde eine deutschsprachige Version der NIHSS verwendet. Den Summenscores der einzelnen Schlaganfallskalen werden Schweregradkategorien zugeordnet. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden drei Monate nach dem Schlaganfall telefonisch nachbefragt. Die Dokumentationsgrundlage der Nachbefragung war eine für den telefonischen Einsatz entwickelte Version des Barthel-Index.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

In dem Untersuchungszeitraum vom 16. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2006 wurden 79 Patienten mit ischämischen Hirninfarkten mit einer systemischen thrombolytischen Therapie behandelt. Die thrombolytische Therapie erfolgte in allen Fällen nach dem Standardprotokoll der Dosierung und Applikation. Die Behandlung erfolgte unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Intraarterielle Lysetherapien wurden im betroffenen Zeitraum nicht durchgeführt. Für alle 79 Patienten konnte das Einverständnis mit einer Nachbefragung persönlich oder durch Angehörige eingeholt werden. Die Nachbefragung erfolgte ausschließlich telefonisch. Für sämtliche Patienten konnte telefonisch ein Follow-Up-Status drei Monate nach dem Hirninfarkt erhoben werden.

##### 3.1.1 Biographische Daten des Patientenkollektivs

In der Tabellen 4 sind die biographischen Daten des Patientenkollektivs sowie die Geschlechtsverteilung aufgeführt.

<b>Lebensalter, Durchschnitt</b>	72,03 Jahre
<b>Lebensalter, Median</b>	74 Jahre
<b>Altersgruppen</b>	
< 55 Jahre	8 Patienten (10,1%)
55-64 Jahre	9 Patienten (11,4%)
65-74 Jahre	24 Patienten (30,4%)
75-84 Jahre	25 Patienten (31,6%)
> 84 Jahre	13 Patienten (16,5%)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	44 Patienten (55,7%)
Weiblich	35 Patienten (44,3%)

Tabelle 4: Biographische Daten des Patientenkollektivs

Der Altersmedian liegt bei 74 Lebensjahren, das Durchschnittsalter bei 72,03 Jahren.

Der Anteil männlicher Patienten ist mit 55,7 Prozent größer als der Anteil weiblicher Patienten.

### 3.1.2 Komorbidität

Bei den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten wurde das Vorliegen von Begleiterkrankungen erfasst. Die Tabelle 5 zeigt die Prävalenzen der Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Arterielle Hypertonie im Patientenkollektiv.

<b>Komorbidität</b>	
Diabetes Mellitus	17 Patienten (21,5%)
Vorhofflimmern	32 Patienten (40,5%)
Arterielle Hypertonie	75 Patienten (94,9%)

**Tabelle 5: Prävalenz von Begleiterkrankungen**

### 3.1.3 Schlaganfallschweregrad

Entsprechend den in Kapitel 2 dargestellten Untersuchungs- und Bewertungskriterien wurden auf der Basis des körperlichen Untersuchungsbefundes für jeden Patienten die Summenscores der verwendeten Defizitskalen ermittelt und der Patient einer Schweregradkategorie zugeteilt. Die Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Patienten in die unterschiedlichen Schweregradkategorien für alle untersuchten Defizitskalen. Zusätzlich werden der durchschnittliche NIHSS-Summenscore und der Median der erreichten NIHSS-Scores aller Patienten angegeben.

Es ergibt sich, dass bei der Patientenkategorisierung mittels des Simple-Deficit-Scores 3 deutlich weniger Patienten in den Schweregrad *Schwere Ausfälle* eingeordnet werden als bei der Anwendung des Simple-Deficit-Score 4 und der NIHSS.

<b>Simple-Deficit-Score 3</b>	n (%)
Keine oder leichte Ausfälle (Score = 0-1)	21 Patienten (26,6%)
Mäßige Ausfälle (Score = 2)	49 Patienten (62,0%)
Schwere Ausfälle (Score = 3)	9 Patienten (11,4%)
<b>Simple-Deficit-Score 4</b>	n (%)
Keine oder leichte Ausfälle (Score = 0-1)	21 Patienten (26,6%)
Mäßige Ausfälle (Score = 2)	36 Patienten (45,6%)
Schwere Ausfälle (Score = 3)	17 Patienten (21,5%)
Sehr schwere Ausfälle (Score = 4)	5 Patienten (6,3%)
<b>NIHSS kategoriell</b>	n (%)
Leichte Ausfälle (Score 0-4)	12 Patienten (15,2%)
Mäßige Ausfälle (Score 5-15)	48 Patienten (60,8%)
Schwere Ausfälle (Score > 15)	19 Patienten (24,1%)
<b>NIHSS kontinuierlich</b>	
NIHSS-Score Durchschnitt	11,43 Punkte
NIHSS-Score Median	11 Punkte

**Tabelle 6: Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf die Schweregradkategorien der untersuchten Defizitskalen**

Den zusätzlichen Schweregrad *Sehr schwere Ausfälle*, der nur beim Simple-Deficit-Score 4 angewendet wird, erreichen mit 6,3% nur wenige Patienten. Allen verwendeten Scores gemeinsam ist, dass die jeweils größte Patientengruppe dem Schweregrad *Mäßige Ausfälle* zugeordnet wird.

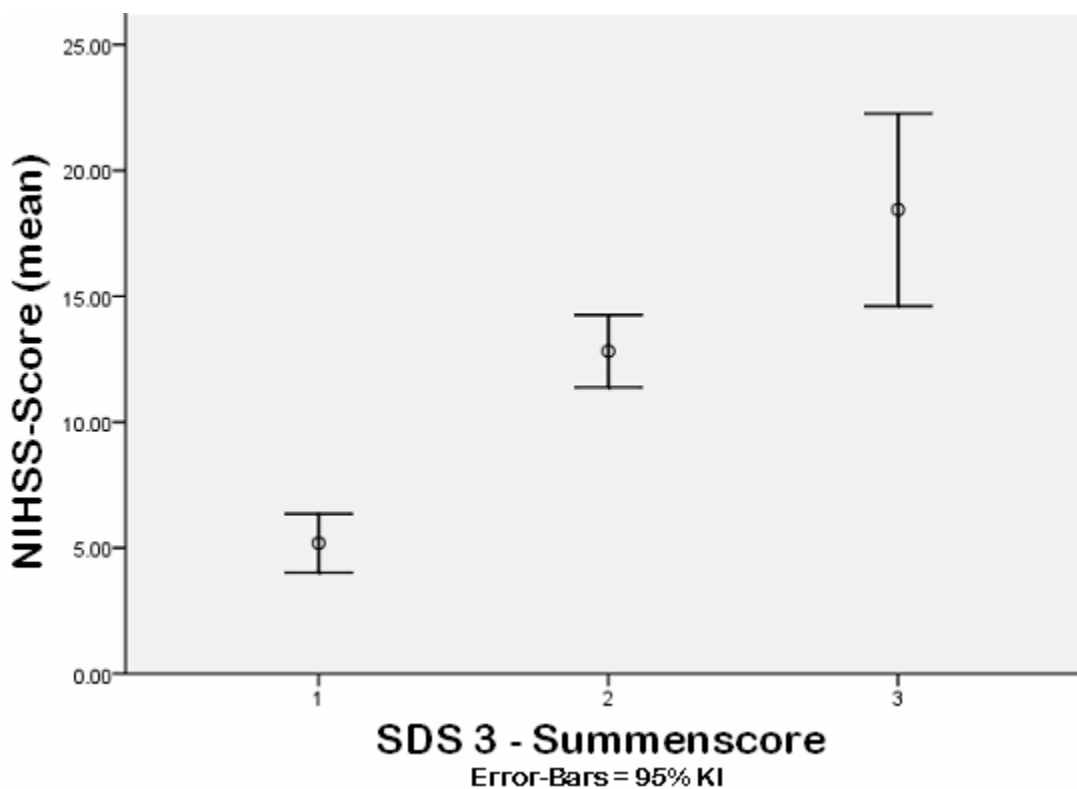
### **3.2 Korrelation der Simple-Deficit-Scores und der NIHSS**

Es wurde die Korrelation der vergebenen Summenscores der Simple-Deficit-Scores mit den Summenscores der NIHSS untersucht. In der Tabelle 7 sind die durchschnittlichen NIHSS-Scores und der NIHSS-Median den einzelnen Schweregradkategorien der Simple-Deficit-Scores gegenübergestellt.

<b>SDS 3</b>	NIHSS-Durchschnitt	NIHSS-Median
Keine-leichte Ausfälle	5,19	5
Mäßige Ausfälle	12,82	13
Schwere Ausfälle	18,44	19
<b>SDS 4</b>	NIHSS-Durchschnitt	NIHSS-Median
Keine-leichte Ausfälle	5,19	5
Mäßige Ausfälle	11,36	12
Schwere Ausfälle	16,59	19
Sehr schwere Ausfälle	20,60	20

**Tabelle 7: Schweregradkategorien der Simple-Deficit-Scores und korrespondierende NIHSS-Summenscores**

Für beide Versionen des Simple-Deficit-Scores erhöht sich sowohl der korrespondierende NIHSS-Durchschnittsscore als auch der NIHSS-Median mit der Zunahme des Schlaganfallschweregrades. Die Abbildungen 1 und 2 veranschaulichen diesen Zusammenhang mit Angabe der 95%-Konfidenzintervalle für den NIHSS-Durchschnittsscore.



**Abbildung 1 : Übereinstimmung NIHSS und Simple-Deficit-Score 3**

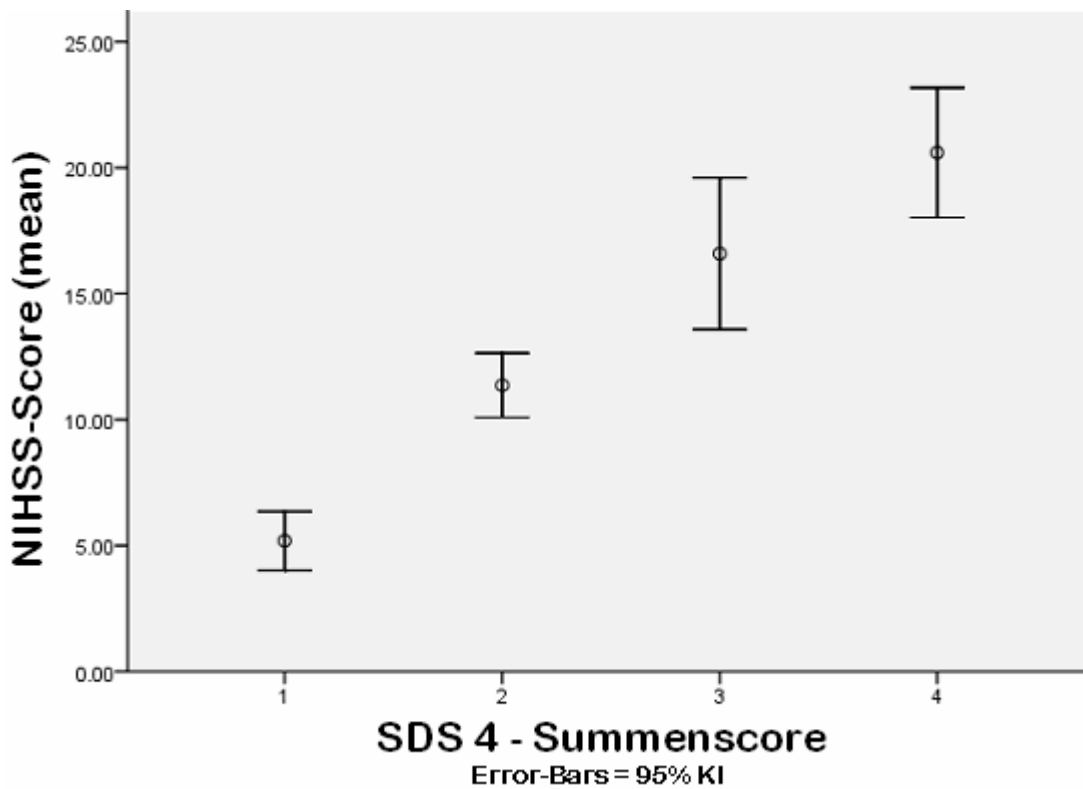


Abbildung 2: Übereinstimmung NIHSS und Simple-Deficit-Score 4

Für die SDS-4-Schweregradkategorien *Schwere Ausfälle* (Summenscore 3 Punkte) und *Sehr schwere Ausfälle* (Summenscore 4 Punkte) überlappen sich die 95%-Konfidenzintervalle der zugehörigen NIHSS-Scores.

Zur Beurteilung der Stärke des Zusammenhanges zwischen den Simple-Deficit-Scores und der NIHSS wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt. Die Werte des Rangkorrelationskoeffizienten sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Scores	Korrelationskoeffizient (Spearman)
NIHSS / Simple-Deficit-Score 3	$r_s = 0,696$
NIHSS / Simple-Deficit-Score 4	$r_s = 0,757$

Tabelle 8: Korrelation zwischen Simple-Deficit-Score und NIHSS

Für beide Versionen des Simple-Deficit-Scores zeigt der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman einen deutlichen Zusammenhang mit der NIHSS an.

Für den Simple-Deficit-Score 4 ist die festgestellte Stärke des Zusammenhangs größer als für den Simple-Deficit-Score 3.

### 3.3 Gesamtverteilung des Outcomes

Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung des Outcomes nach drei Monaten für das gesamte Patientenkollektiv.

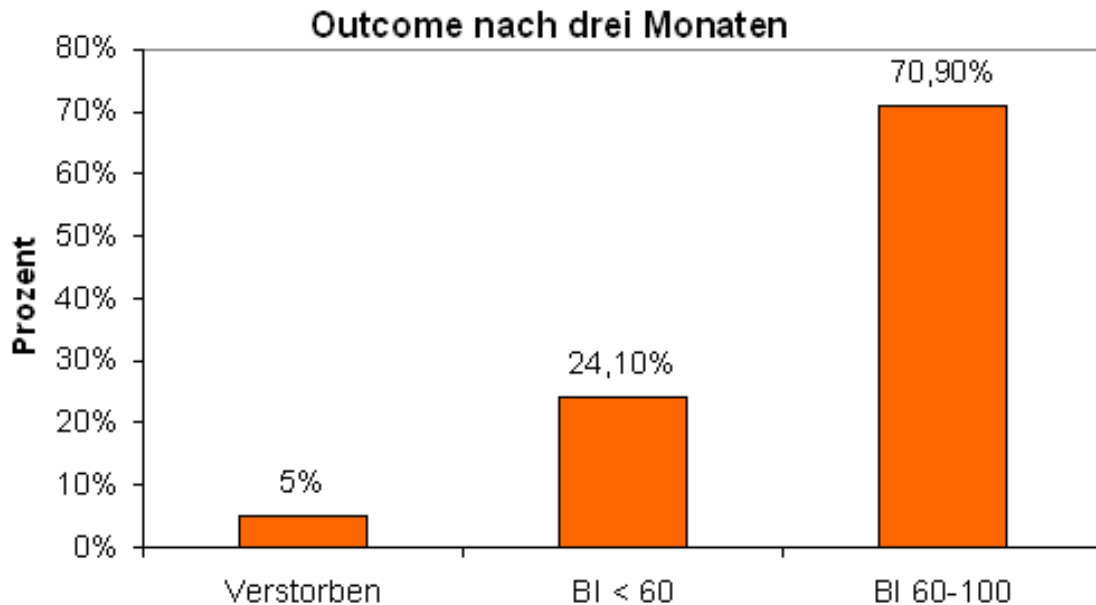


Abbildung 3: Gesamtverteilung des Outcomes nach drei Monaten

Die Mortalität im gesamten Patientenkollektiv innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums beträgt 5 %. Zusammen mit der Patientengruppe, die einen Barthel-Index von weniger als 60 Punkten nach drei Monaten erreichte, beträgt der Anteil der Patienten mit einem schlechten Outcome nach der für diese Arbeit getroffenen Definition 29,1 Prozent.

### 3.4 Prädiktion eines schlechten Outcomes durch die Simple-Deficit-Scores und die NIHSS

Für die Schweregradkategorien der untersuchten Defizitskalen wurde der jeweilige Anteil der Patienten pro Kategorie ermittelt, der ein schlechtes Outcome nach drei Monaten erreichte (Verstorben oder Barthel-Index < 60 Punkte). Zudem wurde für jede Kategorie die Odds ratio für die

Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes gegenüber der Kategorie *Keine-leichte Ausfälle* errechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 dargestellt.

Score	% schlechtes Outcome	Odds ratio	95%-KI der Odds ratio
<b>SDS 3</b>			
Keine-leichte Ausfälle	9,5 %	-	-
Mäßige Ausfälle	42,9 %	4,808	0,946-24,433
Schwere Ausfälle	33,3 %	3,314	0,414-26,535
<b>SDS 4</b>			
Keine-leichte Ausfälle	9,5 %	-	-
Mäßige Ausfälle	30,6 %	2,911	0,583-15,749
Schwere Ausfälle	64,7 %	11,454	1,825-71,910
Sehr schwere Ausfälle	40,0 %	4,511	0,417-48,817
<b>NIHSS kontinuierlich</b>			
Pro Punktanstieg		1,208	1,088-1,342
<b>NIHSS kategoriell</b>			
Leichte Ausfälle	8,3 %	-	-
Mäßige Ausfälle	25,0 %	2,368	0,258-21,744
Schwere Ausfälle	68,4 %	17,832	1,739-182,866

**Tabelle 9: Prädiktion eines schlechten Outcome durch den kontinuierlichen NIHSS, kategorisierten NIHSS, SDS-3 und SDS-4**

Für alle untersuchten Scores ergibt sich, dass der Anteil von Patienten mit einem schlechten Outcome in den Kategorien schwerer betroffener Patienten deutlich höher ist als in der jeweiligen Kategorie der leicht betroffenen Patienten.

Nur für den NIHSS ist jedoch der Anteil von Patienten mit einem schlechten Outcome in der höchsten Schweregradkategorie am größten. Sowohl für den Simple-Deficit-Score 3 als auch für den Simple-Deficit-Score 4 ist der Anteil der Patienten mit einem schlechten Outcome in der zweithöchsten Schweregradkategorie am größten.



Die höchste prädiktive Aussagekraft für ein schlechtes Outcome nach drei Monaten ergibt sich für die Schweregradkategorie *Schwere Ausfälle* der NIHSS mit einer Odds ratio von 17,832.

Die prädiktive Aussagekraft für ein schlechtes Outcome nach drei Monaten für die Schweregradkategorie *Schwere Ausfälle* des Simple-Deficit-Score 4 ist mit einer Odds ratio von 11,454 geringer, aber ebenfalls signifikant.

Für alle Schweregradkategorien des Simple-Deficit-Score 3 sowie für alle weiteren Schweregradkategorien des Simple-Deficit-Score 4 und der NIHSS ist die Odds ratio deutlich geringer, die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle der Odds ratio schließen zudem den Wert 1 ein.

Zusammenfassend lassen sich somit mit dem Prädiktionsmodell NIHSS und dem Simple-Deficit-Score 4 Patientengruppen identifizieren, deren Risiko für ein schlechtes Outcome nach drei Monaten statistisch signifikant erhöht ist. Es handelt sich für beide Scores um die Patientengruppe, der nach den Zuordnungskriterien dieser Arbeit der Schweregrad *Schwere Ausfälle* zugeordnet wird. Das Prädiktionsmodell NIHSS ist dabei dem Prädiktionsmodell Simple-Deficit-Score 4 statistisch überlegen.

### **3.5 Untersuchung der Modellgüte**

Zur Untersuchung der Modellgüte wurde der Goodness-of-fit-Test nach Hosmer and Lemeshow durchgeführt (Nullhypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem erreichten Summenscore der Schweregradskalen und einem schlechten Outcome nach drei Monaten). Die Tabelle 10 gibt die Ergebnisse der Hosmer-and-Lemeshow-Tests für die untersuchten Prädiktionsmodelle wieder. Die Tabelle zeigt zudem die Ergebnisse der c-Statistik für die Prädiktion eines schlechten Outcomes für die untersuchten Defizitskalen (Area under curve mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen).

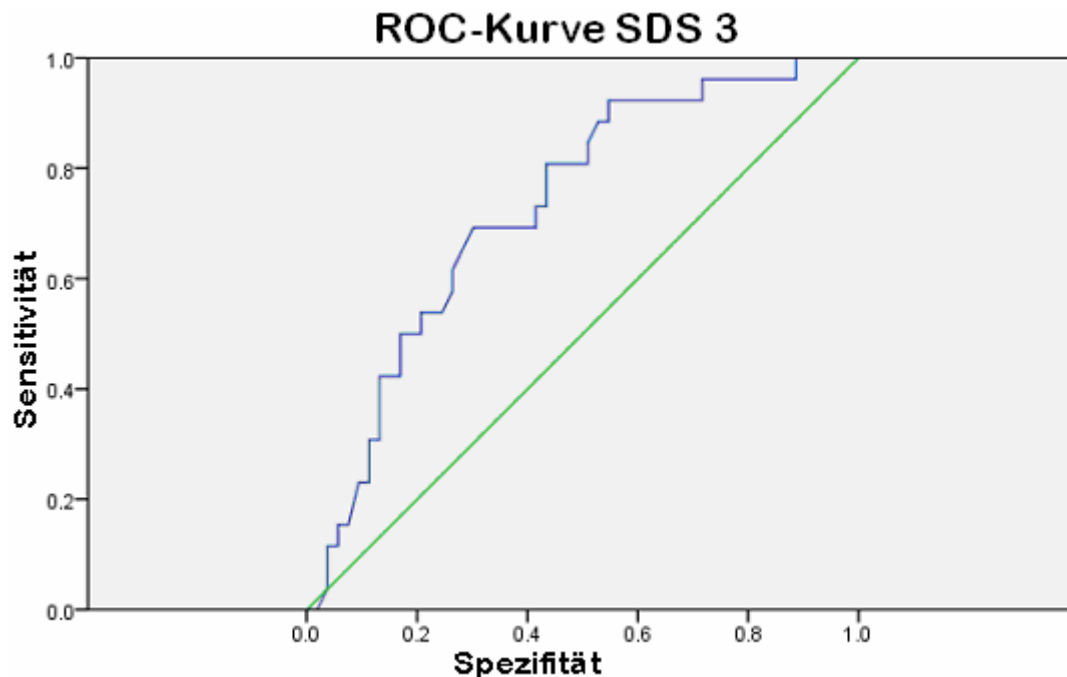
Score	Hosmer-Lemeshow Statistik	c-Statistik (95%-KI)
Simple-Deficit-Score 3	$p = 0,775$	0,729 (0,614 – 0,844)
Simple-Deficit-Score 4	$p = 0,562$	0,774 (0,666 – 0,883)
NIHSS kontinuierlich	$p = 0,785$	0,808 (0,708 – 0,909)
NIHSS kategoriell	$p = 0,698$	0,797 (0,695 – 0,900)

**Tabelle 10: Ergebnisse der Goodness-of-fit-Tests für die untersuchten Prädiktionsmodelle**

Der Erhalt nicht-signifikanter Werte in der Hosmer-and-Lemeshow-Statistik zeigt, dass kein statistischer Anhalt für einen fehlenden Zusammenhang zwischen den erreichten Summenscores der Defizitskalen und dem Outcome nach drei Monaten besteht.

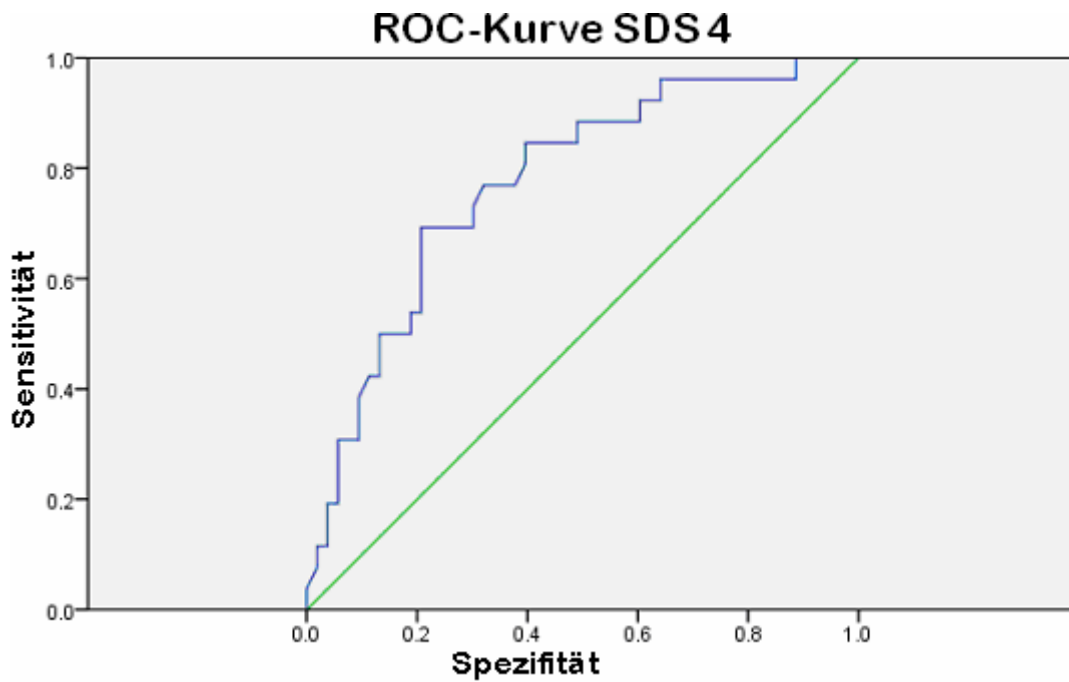
In der c-Statistik ergibt sich die beste Modellgüte für die Prädiktionsmodelle NIHSS und Simple-Deficit-Score 4. Das Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft durch die Bestimmung der Odds ratio in Kapitel 3.4.

Die Abbildungen 4a bis 4d zeigen die Receiver-Operating-Characteristic-Kurven für die untersuchten Prädiktionsmodelle.



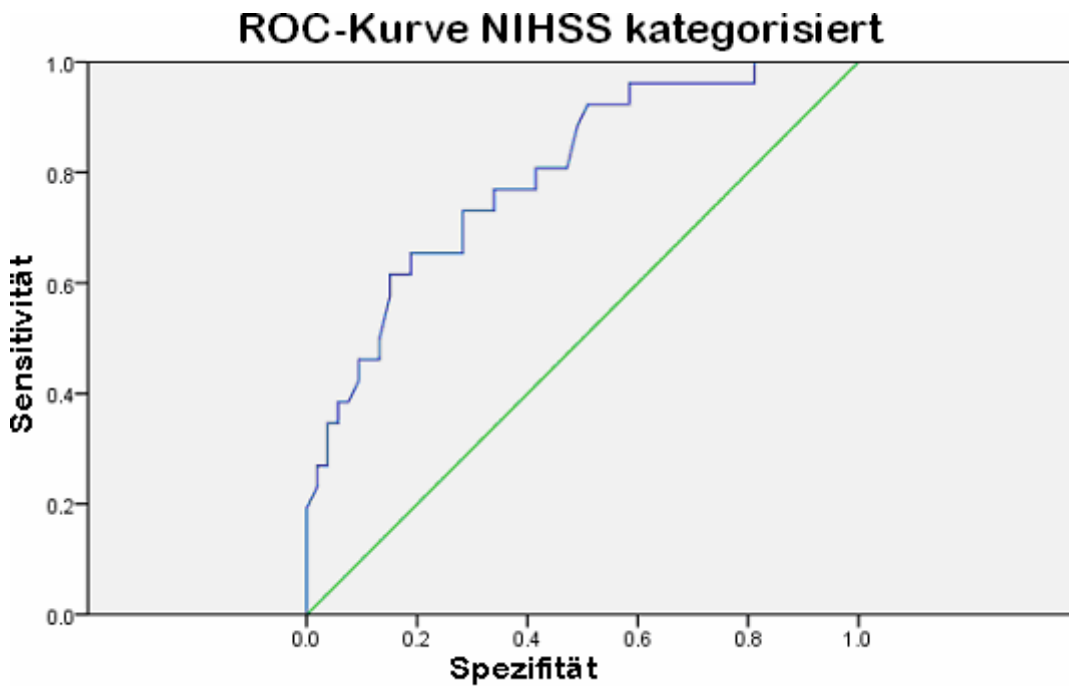
Diagonale Segmente sind durch Bindungen hervorgerufen

**Abbildung 4a: ROC-Kurve SDS-3**



Diagonale Segmente sind durch Bindungen hervorgerufen

Abbildung 4b: ROC-Kurve SDS-4



Diagonale Segmente sind durch Bindungen hervorgerufen

Abbildung 4c: ROC-Kurve NIHSS kategorisiert

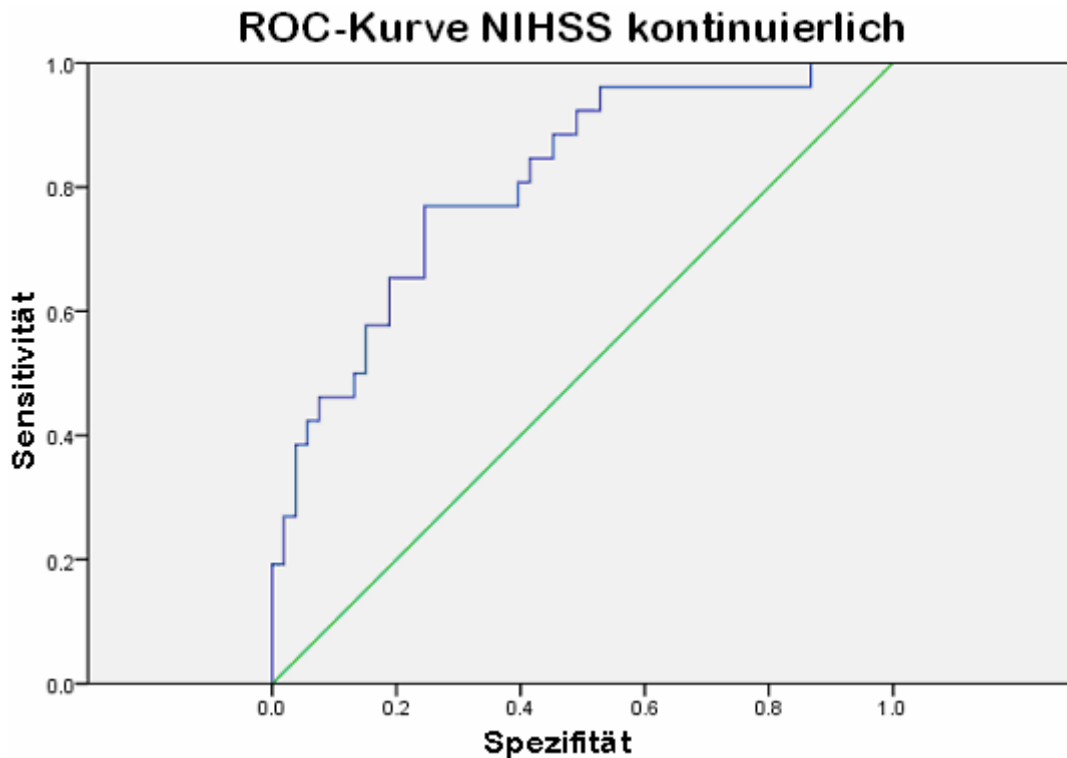


Abbildung 4d: ROC-Kurve NIHSS kontinuierlich

Die zugehörigen Flächenmaße der *area under curve* sind in der Tabelle 10 aufgeführt.

### 3.6 Untersuchung der Interrater-Reliabilität

Zur Untersuchung der Interrater-Reliabilität wurde der Kappa-Koeffizient nach Cohens bestimmt. Da die einzelnen Untersuchungsparameter der NIHSS jeweils mehr als zwei Bewertungskategorien vorsehen, erfolgte für die Parameter der NIHSS eine ergänzende Berechnung des einfach gewichteten Kappa-Koeffizienten. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 und 12 dargestellt.

Die ungewichteten Koeffizienten der Übereinstimmung für die Untersuchungsparameter der NIHSS variieren zwischen 0,55 für das Item Sprache und 1,0 für das Item Auslöschung und Nichtbeachtung. Für zehn der 15 Untersuchungsitems zeigt sich mit Kappa-Werten größer 0,6 eine gute oder sehr gute Übereinstimmung.

<b>NIHSS-Item</b>	<b>Ungewichteter Kappa-Koeffizient (95% CI)</b>	<b>Einfach gewichteter Kappa-Koeffizient (95% CI)</b>
Bewusstseinslage	0.63 (0.16-0.31)	0.69 (0.42-0.97)
Fragen zum Bewusstseinszustand	0.54 (0.16-0.93)	0.71 (0.40-1.00)
Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes	0.69 (0.42-0.95)	0.79 (0.59-0.99)
Blickbewegungen	0.59 (0.22-0.95)	0.70 (0.39-1.00)
Gesichtsfeld	0.82 (0.53-1.00)	0.88 (0.68-1.00)
Facialisparese	0.70 (0.51-0.90)	0.81 (0.67-0.94)
Motorik Arme links	0.60 (0.41-0.78)	0.77 (0.66-0.88)
Motorik Arme rechts	0.79 (0.54-1.00)	0.90 (0.75-1.00)
Motorik Beine links	0.95 (0.84-1.00)	0.97 (0.91-1.00)
Motorik Beine rechts	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
Extremitätenataxie	0.59 (0.36-0.82)	0.72 (0.54-0.89)
Sensibilität	0.52 (0.30-0.75)	0.60 (0.41-0.79)
Sprache	0.55 (0.24-0.86)	0.74 (0.57-0.92)
Dysarthrie	0.77 (0.55-0.99)	0.80 (0.61-1.00)
Auslöschung und Nicht-Beachtung	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
Mittelwert Kappawerte	0.72	0.81

**Tabelle 11: Interrater-Reliabilität der NIHSS-Untersuchungsparameter**

Der Mittelwert der ungewichteten Kappa-Werte liegt mit 0,72 erwartungsgemäß etwas unterhalb des Mittelwertes der einfach gewichteten Kappa-Werte.

Die Koeffizienten der Übereinstimmung für die Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores zeigen für alle vier Untersuchungsitems eine gute bis sehr gute Übereinstimmung.

<b>SDS-Item</b>	<b>Ungewichteter Kappa-Koeffizient (95% CI)</b>
Bewusstsein	0.63 (0.30-0.96)
Aphasie	0.67 (0.32-1.00)
Dysarthrie	0.80 (0.59-1.00)
Parese	0.89 (0.68-1.00)
Mittelwert Kappawerte	0.75

**Tabelle 12: Interrater-Reliabilität der SDS-Untersuchungsparameter**

Der Mittelwert der Kappa-Werte für die SDS-Items liegt leicht über dem Mittelwert der ungewichteten Kappa-Werte für die NIHSS-Items. Insgesamt sprechen die Mittelwerte der Kappa-Koeffizienten für die Untersuchungsparameter beider Beurteilungsskalen für eine gute Übereinstimmung der Bewertung durch die beteiligten Untersucher.

### **3.7 Zusammenfassung**

Im Kapitel Ergebnisse werden biographische und anamnestische Daten des Patientenkollektivs wiedergegeben. Für die untersuchten Scores wird die Aufteilung der Patienten in die jeweiligen Schweregradkategorien und das erreichte Outcome nach drei Monaten dargestellt. Zwischen den beiden Simple-Deficit-Scores und der NIHSS besteht eine gute Korrelation. Das Untersuchungsziel der Identifikation von Patientengruppen mit einer schlechten Prognose wird am besten durch das Prädiktionsmodell auf der Basis der NIHSS erreicht. Das Prädiktionsmodell auf der Basis des Simple-Deficit-Scores 4 besitzt eine gegenüber dem NIHSS geringere, aber ebenfalls statistisch signifikante prädiktive Aussagekraft für ein schlechtes Outcome. Das Prädiktionsmodell auf der Basis des Simple-Deficit-Scores 3 ist nach der statistischen Auswertung nicht tauglich. Die Untersuchung der Interrater-Reliabilität ergab für die Untersuchungsparameter der NIHSS und die Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Score eine gute Übereinstimmung der Bewertung.

#### **4 Diskussion**

Das Untersuchungsinteresse dieser Arbeit begründet sich aus der Notwendigkeit einer zuverlässigen Dokumentation und Adjustierung von Untersuchungsergebnissen in klinischen Studien an Schlaganfallpatienten.

Mit der Fokussierung auf die Patientengruppe, die ein hohes Risiko für ein schlechtes klinisches Outcome nach einer systemischen Thrombolyse aufweist, richtet sich der Blick in dieser Arbeit mit Absicht auf die Patientengruppe, die notwendigerweise im Zentrum zukünftiger Schlaganfallinterventionsstudien stehen muss. Dieser Patientengruppe ist mit dem derzeitigen Goldstandard der Akutbehandlung, der systemischen Thrombolyse, nicht in befriedigender Weise geholfen.

In der Einleitung dieser Arbeit wird ein Forschungsüberblick über modifizierte und alternative Thrombolysekonzepte geben, die derzeit wissenschaftlich untersucht werden. Aus der Forschungsübersicht wird deutlich, dass eine Vielzahl konzeptionell unterschiedlicher Reperfusionstrategien erprobt wird. Die Entwicklung von klinischen Skalen zur Graduierung der Symptomschwere für die Anwendung in solchen Studien besitzt demnach wissenschaftliche Relevanz.

Basierend auf dem Penumbra-Konzept gilt für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls das Primat des frühen Therapiebeginns (Hacke et al. 2004, Silvestrelli et al. 2006). Das hat Konsequenzen für den inhaltlichen und zeitlichen Umfang der Befunddokumentation, insofern der Zeitaufwand für die Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und apparative Diagnostik so gering wie möglich gehalten werden muß. Es ist demnach wünschenswert, wenn die Dokumentation des Schlaganfallschweregrades auf der Grundlage von klinischen und anamnestischen Daten getroffen werden kann, die im Rahmen der obligatorischen Behandlungsabläufe erhoben werden und keinen zeitlichen Mehraufwand erfordern. Die vorliegende Arbeit erfüllt dieses Interesse, indem sie prädiktive Modelle untersucht, die auf den Daten der körperlichen Untersuchung beruhen. Diese klinischen Daten liegen bei jedem Schlaganfallpatienten nach der Aufnahmeuntersuchung vor. Eine Anwendung

der Simple-Deficit-Scores und der NIHSS im klinischen Alltag ist demnach vorstellbar.

#### **4.1 Repräsentativität des Patientenkollektivs**

Zur Beurteilung der Repräsentativität des Patientenkollektivs werden Vergleichsdaten aus dem Patientenkollektiv der SITS-MOST-Studie herangezogen, das mehr als 6000 Patienten mit ischämischen Hirninfarkten und einer systemischen thrombolytischen Therapie umfasste (alle Vergleichsdaten aus Wahlgren et al. 2007).

In der SITS-MOST-Studie bestand mit 60,2 % ein Überhang männlicher Patienten. Auch in der vorliegenden Arbeit sind männliche Patienten mit einem Anteil von 55,7 % leicht in der Überzahl.

Der Altersmedian liegt in der vorliegenden Arbeit bei 74 Lebensjahren. Er liegt damit höher als der Altersmedian in der SITS-MOST-Studie (68 Lebensjahre).

Auch für die Verteilung von Komorbiditäten liegen Vergleichsdaten aus der SITS-MOST-Studie vor. Daraus ergibt sich, daß der Anteil von Patienten mit einem Diabetes mellitus von 21,5% in der vorliegenden Arbeit größer ist als im Patientenkollektiv der SITS-MOST-Studie (16,0%)

Hinsichtlich des Komorbiditätsparameters Vorhofflimmern zeigt sich mit 40,5% in der vorliegenden Arbeit ein deutlich höherer prozentualer Anteil gegenüber dem Patientenkollektiv der SITS-MOST-Studie (23,9 %).

#### **4.2 Repräsentativität des Schlaganfallschweregrades**

In der SITS-MOST-Studie wurden für die Einteilung des Schlaganfallschweregrades drei Kategorien entworfen, die auf dem erreichten Summenscore bei Verwendung der NIHSS basierten. Dabei entfielen 23% der Patienten im SITS-MOST-Kollektiv auf die Kategorie der leicht betroffenen Patienten (NIHSS-Score 1-7 Punkte), 37% auf die Kategorie der mittelschwer betroffenen Patienten (NIHSS-Score 8-14 Punkte) und 40% auf die Kategorie der schwer betroffenen Patienten (NIHSS-Score mehr als 14 Punkte) (Wahlgren et al.



2007). Bei einer entsprechenden Kategorisierung des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine tendenziell weniger stark ausgeprägte Symptomschwere zum Zeitpunkt der Aufnahme (leicht betroffene Patienten: 30,4%, mittelschwer betroffene Patienten: 41,8%, schwer betroffene Patienten: 27,8%). Insbesondere der Anteil schwer betroffener Patienten war somit im Patientenkollektiv dieser Arbeit geringer als im SITS-MOST-Kollektiv.

### **4.3 Repräsentativität des Outcomes**

#### **4.3.1 Gutes Outcome**

In der SITS-MOST-Studie wurde das Outcome von Schlaganfallpatienten nach drei Monaten mittels der modified Rankin Scale untersucht. Dabei wurde ein *gutes Outcome* als das Vorliegen eines modified Rankin Scale-Scores von null bis 2 definiert. Die Definition eines guten Outcomes in der vorliegenden Arbeit beruht auf dem Barthel-Index (gutes Outcome = BI 60-100 Punkte). Trotz des methodischen Unterschiedes können die verwendeten Definitionen für gutes Outcome bezüglich der korrespondierenden Schweregrade der neurologischen Symptome als eng verwandt gesehen werden. In der SITS-MOST Studie wurde ein gutes Outcome nach drei Monaten bei 55% der eingeschlossenen Patienten festgestellt (Kulkens und Hacke 2007). Auch im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit überwog der Anteil von Patienten mit einem guten Outcome und war mit 70,1 % höher als in der SITS-MOST-Studie. Die Ursache dieses besseren Outcomes ist nicht zu beurteilen, jedoch schlägt sich die bereits beschriebene tendenziell geringere Symptomschwere zum Aufnahmezeitpunkt gegenüber dem SITS-MOST-Kollektiv möglicherweise in einer besseren Prognose nieder. Da aus der eigenen Klinik keine Outcomeuntersuchungen für andere Untersuchungszeiträume vorliegen, ist ein Vergleich mit klinikeigenen Daten nicht möglich.

#### **4.3.2 Mortalität**

Aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit sind innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von drei Monaten vier Patienten verstorben. Das entspricht einer Mortalität von 5,0 Prozent. Die beobachtete Mortalität war damit

annähernd halb so groß wie in der SITS-MOST-Studie (11,3%, Kulkens und Hacke 2007) innerhalb des gleichen Nachbeobachtungszeitraums. Die Ursachen der vergleichsweise geringen Mortalität sind ebenfalls nicht sicher bestimmbar. Möglich ist ein Zusammenhang mit der hohen absoluten Zahl durchgeführter systemischer Thrombolyse (79 in zwölf Monaten), die nach Heuschmann et al. (2006) mit einer Reduktion der Inhouse-Mortalität verbunden ist.

#### **4.4 Korrelation der Simple-Deficit-Scores und der NIHSS**

Die statistische Auswertung ergibt eine gute Korrelation der Summenscores der beiden Simple-Deficit-Scores mit den Summenscores der NIHSS. Mit einem höheren Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ist der Simple-Deficit-Score 4 besser mit dem NIHSS-Score korreliert als der Simple-Deficit-Score 3 (Spearman's Rho 0,757 vs. 0.696).

Ausgehend von der Grundannahme, dass sämtliche verwendeten Scores eine Graduierung des Schlaganfallschweregrades darstellen sollen, wurde der Nachweis einer guten Korrelation zwischen den SDS-Scores und der NIHSS erwartet und stützt die Annahme deren Anwendbarkeit zu diesem Zweck.

Das statistische Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung der Autoren anderer Untersuchungen vereinfachter Schlaganfallskalen, die ebenfalls eine Korrelation mit der NIHSS nachweisen konnten (Tirschwell et al. 2002, Singer et al. 2005).

Die Feststellung, dass der umfangreichere Simple-Deficit-Score 4 eine bessere Korrelation mit der NIHSS aufweist als der Simple-Deficit-Score 3 ist erwartungsgerecht, indem sie impliziert, dass eine inhaltliche umfangreichere Bewertungsskala den Schlaganfallschweregrad differenzierter abbildet als eine Bewertungsskala mit weniger Untersuchungsparametern.

#### **4.5 Prädiktion des Outcomes**

In der vorliegenden Arbeit wird die prädiktive Aussagekraft der NIHSS und der für die Arbeit entwickelten Simple-Deficit-Scores aufgrund einer Patientenkategorisierung untersucht, die auf der Punktzahl des jeweiligen Summenscores der untersuchten Schweregradskalen beruht. Die Zuordnung

der Summenscores zu den jeweiligen Kategorien wird im Kapitel 2.4 dargestellt. Die prädiktive Aussagekraft der einzelnen Kategorien wird im folgenden diskutiert.

#### **4.5.1 Prädiktion des Outcomes durch die NIHSS**

In der statistischen Auswertung zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes nach drei Monaten für Patienten, die die höchste Schweregradkategorie auf der Grundlage der NIHSS erreichen (NIHSS-Score > 15 Punkte) gegenüber der Patientenkategorie mit leichten Ausfällen signifikant erhöht ist (Odds Ratio 17,832,  $p = 0,003$ ). Das Ergebnis dieser Arbeit steht damit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ein hoher NIHSS-Score zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus ebenfalls als statistisch signifikanter Prädiktor eines schlechten Outcomes identifiziert werden konnte (Sobesky et al. 2007, Weimar et al. 2004, Schlegel et al. 2004, Adams et al. 1999, Lai et al. 1998, Muir et al. 1996), unabhängig von methodischen Unterschieden bei der Bewertung des Outcomes durch die Abwendung verschiedener Bewertungsskalen.

Die Literatur belegt jedoch auch Unterschiede in der prädiktiven Aussagekraft des frühen NIHSS-Scores für das Outcome, wenn die Grundgesamtheit der Patienten auf der Basis zusätzlicher Informationen über die Ätiologie und Lokalisation des Infarktes in Subgruppen differenziert wird. Glymour et al. (2007) beschrieben eine höhere prädiktive Aussagekraft des initialen NIHSS für das Outcome bei Patienten mit subkortikalen Infarkten gegenüber Patienten mit kortikalen Infarkten. Unterschiede ergaben sich auch, wenn bei der Bewertung des Outcomes die Gewichtung verschiedener Funktionsstörungen zugunsten nicht-motorischer Defizite variiert wurde. Exemplarisch kann angeführt werden, dass sich in der Untersuchung von Glymour et al. (2007) eine signifikante Abhängigkeit des Outcomes bei der Verwendung der Mini-mental-state-examination nur für Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten ergab, nicht jedoch für Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit muss somit die Einschränkung bedacht werden, dass sich die statistische Aussagekraft auf die

Grundgesamtheit der Patienten bezieht, ohne Berücksichtigung individueller Informationen über die Lokalisation und Ätiologie des Infarktes.

#### **4.5.2 Prädiktion des Outcomes durch die Simple-Deficit-Scores**

Bei der Untersuchung der prädiktiven Aussagekraft für ein schlechtes Outcome ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Varianten des Simple-Deficit-Scores. Beiden Varianten gemeinsam ist allerdings das Ergebnis, dass sie hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft der NIHSS statistisch unterlegen sind.

##### **4.5.2.1 Prädiktion des Outcomes durch den Simple-Deficit-Score 3**

Nach der Kategorisierung der Patienten durch den Simple-Deficit-Score 3 konnte keine Schweregradkategorie identifiziert werden, die eine statistisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome nach drei Monaten besaß. Zwar zeigte sich in der Berechnung der Odds ratio, der Untersuchung der Modellgüte nach Hosmer und Lemeshow sowie in der c-Statistik ein tendentieller Zusammenhang zwischen der SDS-3-graduierten Schlaganfallschwere und dem Outcome, mit Blick auf das Untersuchungsinteresse einer zuverlässigen Identifikation von Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes ist dieser tendenzielle statistische Zusammenhang jedoch unzureichend.

##### **4.5.2.2 Prädiktion des Outcomes durch den Simple-Deficit-Score 4**

Die Schweregradkategorie *Schwere Ausfälle* auf der Bewertungsgrundlage des Simple-Deficit-Score 4 erwies sich in der statistischen Auswertung als signifikanter Prädiktor eines schlechten Outcomes nach drei Monaten (Odds Ratio 11,454,  $p=0,046$ ). Die prädiktive Aussagekraft der nur für das SDS-4-Prädiktionsmodell eingeführten Schweregradkategorie *Sehr schwere Ausfälle* war hingegen nicht statistisch signifikant. Diese Feststellung widerspricht der vermuteten Korrelation von initialem Schweregrad und Qualität des Outcomes, sie widerlegt jedoch nicht die grundsätzliche Anwendbarkeit des SDS-4 als Prädiktionsmodell. Festzuhalten ist, dass ein SDS-4-Score von drei Punkten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen prädiktiven Aussagewert für das Outcome

besitzt, der statistisch signifikant ist und sich der prädiktiven Aussagekraft der Schweregradkategorie *Schwere Ausfälle* auf der Basis der NIHSS annähert, wenn er auch geringer ist.

Das Prädiktionsmodell auf der Basis des Simple-Deficit-Score 4 erfüllt somit das Untersuchungsinteresse: der Simple-Deficit-Score 4 ist zur Identifikation von Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes anwendbar.

Eine mögliche Erklärung für die nicht signifikante prädiktive Aussagekraft der höchsten Schweregradkategorie des SDS-4 ergibt sich aus der geringen Fallzahl von Patienten, die auf diese Schweregradkategorie entfiel (fünf von 79 Patienten) und dem guten individuellen Rehabilitationsverlauf dieser Patienten (drei der fünf Patienten erreichten ein gutes Outcome).

#### **4.5.3 Zusammenfassender Vergleich der Prädiktionsmodelle**

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit, einen einfachen klinischen Defizitscore zu entwickeln, der die Identifikation von Schlaganfallpatienten mit einer schlechten Prognose ermöglicht, wurde erreicht. Der Simple-Deficit-Score 4 ist nach den Ergebnissen der statistischen Auswertung zu diesem Zweck anwendbar. Der Simple-Deficit-Score 3 kann Patienten mit einer schlechten Prognose nicht zuverlässig identifizieren.

Im Vergleich der tauglichen Prädiktionsmodelle NIHSS und SDS-4 ergibt sich eine statistische Überlegenheit des Prädiktionsmodells NIHSS gegenüber dem Simple-Deficit-Score 4. Diese Überlegenheit zeigt sich sowohl in den Ergebnissen der logistischen Regression sowie in den Goodness-of-fit-Tests.

Das weiterführende Untersuchungsziel, ein im Vergleich zum NIHSS umfangsreduziertes und einfacher zu handhabendes Prädiktionsmodell zu entwickeln, das zugleich eine identische oder bessere Modellgüte aufweist als der NIHSS, konnte nicht erreicht werden.

#### **4.6 Interrater-Reliabilität**

Die Untersuchung der Interrater-Reliabilität auf der methodischen Grundlage des Kappa-Koeffizienten nach Cohens zeigte eine gute Übereinstimmungsgüte in der Bewertung der Untersuchungsparameter der NIHSS und der Simple-Deficit-Scores. Der ungewichtete Kappa-Koeffizient lag für die SDS-Items mit 0,75 geringfügig über dem Kappa-Koeffizienten für die NIHSS-Items (0,72). Eine deutliche Überlegenheit der Simple-Deficit-Scores hinsichtlich der Interrater-Reliabilität gegenüber der NIHSS konnte somit nicht gezeigt werden. Es ist zu vermuten, dass die erzielte gute Übereinstimmung in der Bewertung der NIHSS-Untersuchungsparameter auf die Erfahrung und Schulung der teilnehmenden Ärzte in der Anwendung der NIHSS zurückzuführen ist. Verglichen mit der von Schmuelling et al. (1998) publizierten Interrater-Reliabilität für die NIHSS (ungewichteter Kappa-Koeffizient=0,61) fällt die Übereinstimmungsgüte in der vorliegenden Arbeit deutlich besser aus.

Für die vorliegende Arbeit wurde die Untersuchung der Interrater-Reliabilität als Maß für die Datengüte der durch die beteiligten Untersucher ermittelten Summescores durchgeführt.

Das Ergebnis einer hohen Übereinstimmungsgüte spricht für die Validität der auf den Summescores basierenden weiterführenden Bestimmung der Modellgüte der untersuchten Prädiktionsmodelle.

#### **4.7 Störgrößen**

Die vorliegende Arbeit ist eine monozentrische Untersuchung. Die Diagnose eines ischämischen Hirninfarkts und die Durchführung einer systemischen Thrombolyse waren die einzigen Selektionskriterien für den Einschluss in die Untersuchung. Da das Kollektiv der eingeschlossenen Patienten sämtliche Patienten mit ischämischen Hirninfarkten, die im Jahr 2006 in der Neurologischen Klinik des Klinikums Osnabrück mit einer systemischen Thrombolyse behandelt wurden, umfasst, und die Indikationsstellung für die Thrombolyse in allen Fällen nach den Zulassungskriterien erfolgte, konnten Selektionsfehler vermieden werden.

Der Follow-up-Status konnte für alle eingeschlossenen Patienten erhoben werden, der Nachbefragungszeitraum von drei Monaten wurde bei allen Patienten mit Abweichungen von wenigen Tagen eingehalten. Ein Störeinfluß durch fehlende Outcome-Daten oder unterschiedliche Nachbefragungszeiträume besteht somit nicht.

Das monozentrische Untersuchungsdesign führt aber notwendigerweise zu einer kleinen Fallzahl (79 eingeschlossene Patienten), die Therapieverläufe einzelner Patienten beeinflussen somit die statistische Auswertung stärker als in Untersuchungen mit größerer Fallzahl. Auch wenn mit der Verwendung des Hosmer-and-Lemeshow-Verfahrens für die logistische Regression bewusst eine für kleine Fallzahlen geeignete Methode gewählt wurde, ist die Interpretation der statistischen Daten durch die kleine Fallzahl eingeschränkt.

In den einleitenden Abschnitten des Diskussionskapitels wurden die klinischen und biographischen Daten der eingeschlossenen Patienten bereits mit den Kollektivdaten der SITS-MOST-Studie verglichen. Auch wenn die dabei festgestellten Unterschiede in der Verteilung des Lebensalters, des Geschlechts, der Komorbidität und der Symptomschwere nur geringfügig sind, stellen diese Parameter mögliche Confounder dar, deren Einfluß auf die Validität der Ergebnisse dieser Arbeit nicht präzise abgeschätzt werden kann.

Auch ein Einfluss klinikspezifischer Besonderheiten der Schlaganfallbehandlung auf die erhaltenen Daten ist aufgrund der monozentrischen Untersuchung denkbar. Die Behandlung aller Patienten erfolgte auf der Grundlage der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für die Schlaganfallakutbehandlung. Mögliche Störgrößen wie zum Beispiel die Verweildauer auf der Stroke-Unit, die Gesamtverweildauer im Krankenhaus, die Dauer vom Symptomauftritt bis zum Therapiebeginn oder die Intensität frührehabilitativer Therapie wurden jedoch nicht erfasst.

Für die Nachbefragung der Patienten wurde ein Erhebungsbogen verwendet, dessen Anwendbarkeit für diesen Zweck wissenschaftlich evaluiert wurde (vgl.

Kapitel 2.5). Zur Gewährleistung der Reliabilität der Nachbefragungsdaten erfolgten alle Follow-up-Erhebungen durch den Autor dieser Arbeit.

Die untersuchten Simple-Deficit-Scores wurden für die vorliegende Arbeit neu entwickelt. Hinsichtlich ihrer Abbildungsgenauigkeit des Schlaganfalls ist, anders als für die NIHSS, kein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien möglich. Wie bei der Untersuchung des Outcomes gilt für die Graduierung der Symptomschwere durch die Simple-Deficit-Scores der Vorbehalt der kleinen Fallzahl.

Die Beobachtung, dass bei der Anwendung beider Versionen der Simple-Deficit-Scores ein geringerer Anteil der Patienten der höchsten Schweregradkategorie zugeordnet wird als bei der Anwendung der NIHSS, impliziert einen Bodeneffekt der Simple-Deficit-Scores in der Abbildung der Schlaganfallschwere, der möglicherweise durch die geringe Fallzahl bedingt ist. Die der Erwartung widersprechende Beobachtung, dass das Outcome von Patienten der höchsten Schweregradkategorie nach den Simple-Deficit-Scores der Verteilung nach besser ist als das Outcome der Patienten in der zweithöchsten Schweregradkategorie, stellt womöglich ebenfalls einen Fallzahleffekt dar.

#### **4.8 Bewertung der Prädiktionsmodelle unter pragmatischen Gesichtspunkten**

Aus der statistischen Überlegenheit des Prädiktionsmodells NIHSS gegenüber dem Prädiktionsmodell Simple-Deficit-Score 4 kann nicht zwangsläufig gefolgert werden, dass das Prädiktionsmodell NIHSS grundsätzlich zu bevorzugen ist. Wie in der Einleitung ausgeführt, beruht die Grundidee dieser Arbeit maßgeblich auf der Feststellung, dass bei der Anwendung der NIHSS im klinischen Alltag nur unter der Voraussetzung regelmäßigen Trainings und spezieller Schulung reliable Bewertungen erzielt werden können (Josephson et al. 2006, Schmülling et al. 1998).



Sofern der NIHSS-Score als Deskriptionsinstrument in medizinischen Studien genutzt werden soll, kommt der Reliabilität der Bewertung durch verschiedene Untersucher und verschiedene Zentren hohe Bedeutung zu.

Da dieser Verwendungszweck im Untersuchungsinteresse der vorliegenden Arbeit liegt, muss die Bewertung der untersuchten Prädiktionsmodelle pragmatische Aspekte von deren Anwendung im Blick haben. Mit der Fokussierung der Untersuchungsparameter der Simple-Deficit-Scores auf die grundlegenden Aspekte der klinischen Untersuchung (Bewusstseinslage, Sprache, Motorik) und dem Verzicht auf eine differenzierte Bewertung der Symptomschwere liegt der konzeptionelle Grundgedanke der Simple-Deficit-Scores in der Komplexitätsreduktion der Anwendungshandhabung mit dem Ziel einer guten Reliabilität der Ergebnisse ohne spezielle Trainings- und Schulungsprogramme. Die Untersuchung der Interrater-Reliabilität der Simple-Deficit-Scores konnte zeigen, dass dieses Ziel erreicht wurde.

Insbesondere für Studien mit vielen beteiligten Untersuchern und für multizentrische Studien ist vorstellbar, dass die gute Reliabilität eines vereinfachten Scores eine möglicherweise geringere prädiktive Aussagekraft aufwiegt. Für das Untersuchungsinteresse dieser Arbeit kann damit festgestellt werden, dass die Anwendung des Simple-Deficit-Scores 4 als Deskriptionsinstrument in klinischen Studien grundsätzlich vorstellbar ist.

#### **4.9 Alternative vereinfachte Schlaganfallskalen**

Die in dieser Arbeit untersuchten Simple-Deficit-Scores wurden speziell für diese Arbeit entwickelt und erstmals in dieser Form evaluiert. Die Idee alternativer klinischer Defizitskalen zur NIHSS wurde hingegen schon von anderen Autoren wissenschaftlich untersucht. Im Kapitel 1.3.1.2 der Einleitung wird eine Forschungsübersicht solcher Arbeiten gegeben. Aus dieser Übersicht wird deutlich, dass die bislang untersuchten vereinfachten Schlaganfallskalen im inhaltlichen Umfang und in den Beurteilungskriterien in der Regel an die Untersuchungskriterien der NIHSS angelehnt sind.

Für die meisten dieser vereinfachten Schlaganfallskalen konnte ebenso wie für die in dieser Arbeit untersuchten Simple-Deficit-Scores eine strenge Korrelation mit der NIHSS nachgewiesen werden (Singer et al. 2005, Tirschwell et al. 2002,

Kothari et al. 1997). Der wissenschaftlich gut belegte und auch in dieser Arbeit gezeigte hohe prädiktive Wert der NIHSS für den klinischen Verlauf impliziert, dass aufgrund dieser strengen Korrelation auch andere vereinfachte Defizitskalen eine prädiktive Aussagekraft für das Outcome besitzen, auch wenn dies nicht in jedem Fall untersucht wurde.

In der Literatur findet sich kein Beispiel für einen vereinfachten klinischen Schlaganfallscore, der in der prädiktiven Aussagekraft für das Outcome der NIHSS gleichwertig oder überlegen ist.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit gibt Anlass zu der Vermutung, dass die prädiktive Aussagekraft eines Scores mit der Komplexität der Untersuchungsparameter und der Bewertungskriterien zunimmt, eine Reduktion der Komplexität also womöglich immer zu einer verminderten prädiktiven Aussagekraft führt. Das muss aber nicht notwendigerweise so sein. Durch den Austausch oder die Hinzunahme einzelner Untersuchungsparameter ist leicht eine Vielzahl alternativer vereinfachter Defizitskalen vorstellbar, die sich der prädiktiven Aussagekraft der NIHSS möglicherweise noch besser annähern als der Simple-Deficit-Score 4 und das Ziel dieser Arbeit eventuell besser erfüllen. Solche Defizitskalen zu untersuchen ist ein möglicher Gegenstand weiterer Forschung.

#### **4.10 Anwendungsgebiete vereinfachter Schlaganfallskalen**

Die umfassende wissenschaftliche Evaluation der NIHSS begründet deren Stellenwert als Goldstandard in der Deskription des Schlaganfall-schweregrades. Als Bestandteil der Indikationskriterien für die systemische Thrombolyse bleibt die NIHSS für die Anwendung in der klinischen Akutversorgung alternativlos. Das Untersuchungsinteresse dieser Arbeit umfasst aus diesem Grund nicht den möglichen Einsatz der Simple-Deficit-Scores für die Bewertung von Therapieindikationen. Durch die große Zahl der Untersuchungsparameter und die differenzierte Bewertung der Ausprägungsgrade einzelner Symptome ist die NIHSS zudem gut für die Verlaufsbeurteilung während der Behandlung geeignet, indem auch geringfügige Änderungen der Symptomschwere in veränderten Summenscores abgebildet werden.

Dennoch macht vor allem die leichte Handhabung vereinfachter Schlaganfallskalen deren Anwendung in den Bereichen der klinischen und präklinischen Versorgungsstrukturen denkbar, in denen in der Regel medizinisches Personal ohne speziellen neurologischen Ausbildungsschwerpunkt arbeitet, beispielsweise im Rettungsdienst oder in Krankenhäusern ohne neurologische Abteilung. Die Untersuchung von Kothari et al. (1997), in der die Wahrscheinlichkeit der Diagnose Schlaganfall aufgrund einer einfachen Defizitskala bewertet wird, gibt ein Beispiel für einen solchen Anwendungszweck.

Mit der zunehmenden Differenzierung der therapeutischen Optionen in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalles, die in der Einleitung umrissen wird, wird die Komplexität individueller Therapientscheidungen zunehmen. Bereits heute ist die Entscheidung für alternative Reperfusionstrategien, beispielsweise die lokale intraarterielle Thrombolyse, nicht mehr allein auf der Basis der körperlichen Untersuchung möglich, da sie die Kenntnis angiographischer Befunde voraussetzt.

Das Primat der Schlaganfallakutbehandlung, der frühe Therapiebeginn, wird trotz der zunehmenden Komplexität der Diagnostik bestehen bleiben. Pragmatische Gesichtspunkte der Untersuchungsalgorithmen - zuverlässige Ergebnisse durch einfach zu handhabende Verfahren - rücken damit in den Vordergrund.

Die Entwicklung einfacher Schlaganfallskalen kann dafür hilfreich sein.

#### **4.11 Zusammenfassung**

Das Prädiktionsmodell NIHSS ist dem Prädiktionsmodell Simple-Deficit-Score 4 hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft für den Behandlungsverlauf überlegen. Dennoch belegt die vorliegende Arbeit, dass die Entwicklung einfacher Prädiktionsmodelle für Schlaganfallpatienten auf der Basis körperlicher Untersuchungsdaten möglich ist. Für die Anwendung von Prädiktionsmodellen in der klinischen Praxis sind pragmatische Gesichtspunkte mitentscheidend. Die

erleichterte Handhabung und eine leichter zu erzielende Reliabilität vereinfachter Defizitskalen können einen geringeren prädiktiven Wert möglicherweise aufheben.

## 5 Literatur

- 1 **Adams HP Jr**, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD **(1999)** Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Neurology* 1999;53:126
  
- 2 **Agarwal P**, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P, Cohen B, Sen S **(2004)** Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:182-190
  
- 3 **Aleu A**, Mellado P, Lichy C, Körmann M, Schellinger PD **(2007)** Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:417-422
  
- 4 **Alexandrov AV** **(2004)** Ultrasound identification and lysis of clots. *Stroke* 2004;35(suppl 1):2722-2725
  
- 5 **Alvarez-Sabín J**, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M **(2004)** Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis. *Stroke* 2004;35:2493-2499
  
- 6 **Álvarez-Sabín J**, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribó M, Molina CA, Montaner J **(2007)** Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke* 2007;38:1076-1078
  
- 7 **Arnold M**, Kappeler L, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Fischer U, Keserue B, Remonda L, Schroth G, Mattle HP **(2007)** Recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis in middle cerebral artery an internal carotid artery occlusion. Does sex matter? *Stroke* 2008;38:1281-1285
  
- 8 **Baird TA**, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM **(2003)** Persistent poststroke hyperglycaemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214
  
- 9 **Bang OY**, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B **(2007)** Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742
  
- 10 **Banks JL**, Marotta CA **(2007)** Outcomes validity and reliability of the modified Rankin Scale: Implications for stroke clinical trials. *Stroke* 2007;38:1091-1096

11 **Bateman BT**, Schumacher HC, Boden-Albata B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellmann J (2006) Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients. An analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446

12 **Berger K**, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T (1999). Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. Die ersten deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschr Neurol Psychiat* 67 (1999)81-93

13 **Berger C**, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R (2001) Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue. Asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-1335

14 **Berrouschot J**, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G (2005) Outcome and Severe Hemorrhagic Complications of Intravenous Thrombolysis With Tissue Plasminogen Activator in Very Old ( $\geq 80$  Years) Stroke Patients. *Stroke* 2005;36:2421-2425

15 **Brown DL**, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC Jr (2004) Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004;35:147-150

16 **Bruno A**, Biller J, Adams HP Jr, Clark WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD (1999) Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: Trial of ORG 10172 in Acute stroke treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999;52:280-284

17 **Budingen HC**, Baumgartner RW, Baumann CR, Rousson V, Siegel AM, Georgiadis D (2007) Serum cholesterol levels do not influence outcome or recovery in acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2007 Aug 31 (Epub ahead of print)

18 **Butcher KS**, Parsons M, MacGregor L, Barber PA, Chalk J, Bladin C, Kimber T, Schultz D, Fink J, Tress B, Donnan G, Davis S, for the EPITHET Investigators (2005) Refining the Perfusion-Diffusion mismatch hypothesis. *Stroke* 2005;36:1153-1159

19 **Castillo J**, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A (2004) Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-527

20 **Choi JY**, Pary JK, Alexandrov AV, Molina CA, Garami Z, Malkoff MD, Rubiera M, Shaltoni HM, Moye LA, Grotta JC (2006) Does clinical-ct-´mismatch´ predict early response to treatment with recombinant tissue plasminogen activator? *Cerebrovasc Dis* 2006;22:384-388

- 21 **Christoforidis GA**, Slivka A, Mohammad Y, Karakasis C, Avutu B, Yang M (2007) Size matters. Hemorrhage volume as an objective measure to define significant intracranial hemorrhage associated with thrombolysis. *Stroke* 2007;38:1799-1804
- 22 **Clark WM**, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S (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* 1999;282:2019-2026
- 23 **Cocho D**, Belvis R, Martí-Fàbregas J, Bravo Y, Aleu A, Pagonabarraga J, Molina-Porcel L, Díaz-Manera J, San Roman L, Martínez-Lage M, Martínez A, Moreno M, Martí-Vilalta JL (2006) Does thrombolysis benefit patients with lacunar syndrome? *Eur Neurol* 2006;55:70-73
- 24 **Collin C**, Wade DT, Davies S, Horne V (1988) The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988;10:61-63
- 25 **Coutts SB**, Lev MH, Elisasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, Schwamm LH, Pexman JHW, Koroshetz WJ, Hudon ME, Buchan AM, Gornzalez RG, Demchuk AM (2004) ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT. Added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke* 2004;35:2472-2476
- 26 **Crocco TJ** (2007) Streamlining stroke care: from symptom onset to emergency department. *J Emerg Med* 2007 Oct;33(3):255-60
- 27 **Dávalos A**, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, Silva Y, Serena J, Castillo (2004) The clinical-DWI mismatch. A new diagnostic approach to the brain tissue risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192
- 28 **Del Zoppo GJ**, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M, and the PROACT Investigators (1998) PROACT: A Phase II randomized trial of recombinant Pro-Urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4-11
- 29 **Derex L**, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Berthezène Y, Philippeau F, Honnorat J, Froment JC, Trouillas P (2004) Influence of pretreatment MRI parameters on clinical outcome, recanalisation and infarct size in 49 stroke patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Sci* 2004 Oct 15;225(1-2):3-9
- 30 **Di Carlo A**, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D, for the European BIOMED Study on Stroke Care Group (2003) Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe. Data from an multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003;34:1114-1119

- 31 **Di Legge S**, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V (2006) Neglecting the difference. Does right or left matter in stroke outcome after Thrombolysis? *Stroke* 2006;37:2066-2069
- 32 **Dippel DWJ**, van Breda EJ, van der Worp HB, van Gemert HMA, Meijer RJ, Kappelle LJ, Algra A, Koudstaal PJ (2003) Timing of the effect of acetaminophen on body temperature in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2003;61:677-679
- 33 **Dromerick AW**, Edwards DF, Dinger MN (2003) Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:1-8
- 34 **Duncan PW**, Wallace D, Lai SM, Johnson D, Embretson S, Laster LJ (1999) The stroke impact scale version 2.0: evaluation of reliability, validity and sensitivity to change. *Stroke* 1999;30:2131-2140
- 35 **Duncan PW**, Lai SM, Keighley J (2000) Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology* 2000;39:835-841
- 36 **Duncan PW**, Lai SM, Bode RK, Perera S, DeRosa J, and the GAIN Americas Investigators (2003) Stroke Impact Scale-16. A brief assessment of physical function. *Neurology* 2003;60:291-296
- 37 **Dzialowski I**, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R (2006) Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis. Prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37:973-978
- 38 **Dzialowski I**, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD, on behalf of the CASES Investigators (2007) Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign. Prognosis by hemorrhage type in the Canadian Alteplase for Stroke Study Registry. *Stroke* 2007;38:75-79
- 39 **Elkind MSV**, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC, for the GAIN Americas Investigators (2007) Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848
- 40 **Engelter ST**, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, Alberts MJ (2003) Infarct volume on apparent diffusion coefficient maps correlates with length of stay and outcome after middle cerebral artery stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:188-191
- 41 **Ernon L**, Schrooten M, Thijs V (2006) Body temperature and outcome after stroke thrombolysis. *Acta Neurol Scan* 2006;114:23-28



- 42 **Fiehler J**, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Röther J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J, for the MR Stroke Group **(2007)** Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL). Pooled analysis of T2\*-weighted magnetiv resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744
- 43 **Fischer U**, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP **(2005)** NIHSS Score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125
- 44 **Flaherty ML**, Woo D, Kissela B, Jauch E, Pancioli A, Carrozzella J, Spilker J, Sekar P, Broderick J, Tomsick T **(2005)** Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:386-388
- 45 **Furlan A**, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F, for the PROACT Investigators **(1999)** Intra-arterial Prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999Dec1;282(21):2003-2011
- 46 **Glymour MM**, Berkman LF, Ertel KA, Fay ME, Glass TA, Furie KL **(2007)** Lesion characteristics, NIH Stroke Scale and functional recovery after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:725-733
- 47 **Goldstein LB (2007)** Acute ischemic stroke treatment in 2007. *Circulation* 2007;116:1504-1514
- 48 **Gompertz P**, Pound P, Ebrahim S **(1994)** A postal version of the Barthel Index. *Clinical Rehabilitation* 1994;8:233-239
- 49 **Gralha de Caneda MA**, Fernandes JG, Garcia de Almeda A, Mugnol FE **(2006)** Confiabilidade das escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral (Reliability of neurological assessment scales in patients with stroke). *Arq Neuro-Psiquiatr* vol.64 no.3a Sao Paulo Sept. 2006
- 50 **Gray CS**, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NEF, Bamford JM, James OF, Alberti KGMM, for the GIST Trialists Collaboration **(2007)** Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406

51 **Hacke W**, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al., for the ECASS Study Group **(1995)** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025

52 **Hacke W**, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-tejedor E, Trouillas P **(1998)** Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251

53 **Hacke W**, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S, ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, 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* 2004;363:768-774

54 **Hacke W**, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators **(2008)** Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008Sep25;359(13):1317-29

55 **Hand PJ**, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM **(2006)** Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775

56 **Heuschmann PU**, Berger K, Misslewitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Röther J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL **(2003)** Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: The German Stroke Registers Study group. *Stroke* 2003;34:1106-1112

57 **Heuschmann PU**, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzer M, Biegler M, Buecker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Study Group **(2004a)** Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Thrombolytic Therapy. *JAMA* 2004;292:1831-1838

58 **Heuschmann PU**, Kolominsky-Rabas P, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, Röther J, Buecker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Study Group **(2004b)** Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2004;164:1761-1768

- 59 **Heuschmann PU**, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünermund G, Ruf HU, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K (2005) Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten. *Fortschr Neurol Psychiat* 2005;73:74-82
- 60 **Hill MD**, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WD, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM, for the PROACT-II Investigators (2003) Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-1931
- 61 **Hobart JC**, Lamping DL, Freeman, JA, Langdon DW, McLellan DL, Greenwood RJ, Thompson AJ (2001) Evidence-based measurement. Which disability-scale for neurologic rehabilitation? *Neurology* 2001;57:639-644
- 62 **Hsia AW**, Sachdev HS, Tomlinson J Hamilton SA, Tong DC (2003) Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke. Does stroke subtype really matter? *Neurology* 2003;61:71-75
- 63 **Jacobs MA**, Mitsias P, Soltanian-Zadeh H, Santhakumar S Ghanei A, Hammond R, Peck DR, Chopp M, Patel S (2001) Multiparametric MRI tissue characterization in clinical stroke correlation to clinical outcome. Part 2. *Stroke* 2001;32:950-957
- 64 **Jansa J**, Pogacnik T, Gompertz P (2004) An evaluation of the Extended Barthel Index with acute ischemic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18:37-41
- 65 **Jauch EC**, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR; for the NINDS rt-PA Stroke Study Group (2006) Association of Serial Biochemical Markes With acute Ischemic stroke. The National Insitute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-2513
- 66 **Josephson SA**, Hills NK, Lohnston SC (2006) NIH Stroke Scale Reliability in Ratings from a Large Sample of Clinicians. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:389-395
- 67 **Kane I**, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J (2007a) Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion methods in acute ischemic stroke. Effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-64

- 68 **Kane I**, Sandercock P, Wardlaw J **(2007b)** Magnetic resonance perfusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:485-490
- 69 **Kapral MK**, Fang J, Hill MD, Silver F, Richard J, Jaigobin C, Cheung AM **(2005)** Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2005 Apr;36(4):809-14
- 70 **Kasner SE (2006)** Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5:603-612
- 71 **Kent DM**, Price LL, Ringleb P, Hill MD, Selker HP **(2005a)** Sex-based differences in Response to Recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:62-65
- 72 **Kent DM**, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R **(2005b)** "Clinical-CT Mismatch" and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699
- 73 **Kent DM**, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W **(2006)** The stroke-thrombolytic predictive instrument. A predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:2957-2962
- 74 **Keris V**, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J **(2001)** Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2001;22:352-358
- 75 **Kloska SP**, Fischer T, Nabavi DG, Dittrich R, Ditt H, Klotz E, Fischbach R, Ringelstein EB, Heindel W **(2007a)** Color-coded perfused blood volume imaging using multidetector CT: initial results of whole-brain perfusion analysis in acute cerebral ischemia. *Eur Radiol* 2007;17:2352-2358
- 76 **Kloska SP**, Dittrich R, Fischer T, Nabavi DG, Fischbach R, Seidensticker P, Osada N, Ringelstein EB, Heindel W **(2007b)** Perfusion CT in acute stroke: prediction of vessel recanalization and clinical outcome in intravenous thrombolytic therapy. *Eur Radiol* 2007;17:2491-2498
- 77 **Köhrmann M**, Schellinger PD **(2007)** Symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:83-84
- 78 **Korner-Bitensky N**, Wood-Dauphinee S **(1995)** Barthel Index information elicited over the telephone: is it reliable? *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74:9-18
- 79 **Kothari R**, Hall K, Brott T, Broderick J **(1997)** Early Stroke Recognition: Developing an Out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med* 1997;4:986-990

- 80 **Kulkens S**, Hacke W (2007) Thombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: review of SITS-MOST and other Phase IV studies. *Expert Rev Neurother* 2007 Jul;7(7):783-8
- 81 **Kwon S**, Hartzema AG, Duncan PW, Lai SM (2004) Disability measures in stroke. Relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure and the Modified Rankin Scale. *Stroke* 2004;35:918-923
- 82 **Kwon S**, Duncan P, Studenski S, Perera S, Lai SM, Reker D (2006) Measuring stroke impact with SIS: construct validity of SIS telephone administration. *Qual Life Res* 2006;15:367-376
- 83 **Lai SM**, Duncan P, Keighley J (1998) Prediction of functional outcome after stroke. Comparison of the Orpington Prognostic Scale and the NIH Stroke Scale. *Stroke* 1998;29:1838-1842
- 84 **Lansberg MG**, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S, Albers GW; on behalf of the DEFUSE investigators (2007a) Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch-models in DEFUSE. *Stroke* 2007;38:1826-1830
- 85 **Lansberg MG**, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW, on behalf of the DEFUSE investigators (2007b) Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278
- 86 **Larrue V**, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E (2001) Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-441
- 87 **Leira R**, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, Nombela F, Sobrino T, Lizasoain I, Dávalos A, Castillo J (2006) Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *Journal of Internal Medicine* 2006;260:343-349
- 88 **Lyden PD**, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J, Coté R (2001) A modified National of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: Preliminary reliability and validity. Editorial Comment: Is simpler better? *Stroke* 2001;32:1310-1317
- 89 **Marti-Fábregas J**, Bravo Y, Cocho D, Martí-Vilalta JL, Díaz-Manera J, Román LS, Puig M, Blanco M, Castellanos M, Millán M, Roquer J, Obach V, Maestre J (2007) Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:85-90

- 90 **Meyer BC**, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD **(2002)** Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials. Prospective Reliability and Validity. *Stroke* 2002;33:12-61-1266
- 91 **Montaner J**, Fernandez-Cadenas I, Molina CA, Ribó M, Huertas R, Rosell A, Penalba A, Ortega L, Chacón P, Alvarez-Sabín K **(2006a)** Poststroke C-Reactive Protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1205-1210
- 92 **Montaner J (2006b)** Stroke biomarkers: can they help us to guide stroke thrombolysis? *Drug News Perspect* 2006 Nov;19(9):523-32
- 93 **Metso AJ**, Murros K **(2007)** Hyperglycaemia and outcome of stroke, *Brain* 2007 Sep 10; (Epub ahead of print)
- 94 **Muir KW**, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR **(1996)** Comparison of Neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996;27:1817-1820
- 95 **Nakajima M**, Kimura K, Ogata T, Takada T, Uchino M, Minematsu K **(2004)** Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale in cases of hyperacute carotid ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2004;25:238-241
- 96 **Neumann-Haefelin T**, Wittsack, HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ **(1999)** Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999;30:1591-1597
- 97 **Newcommon NJ**, Green TL, Haley E, Cooke T, Hill MD **(2003)** Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2003;34:377-378
- 98 **Nighoghossian N**, Hermier M, Adeleine P, Derex L, Dugor JF, Philippeau F, Yilmaz H, Honnorat J, Dardel P, Berthezène Y, Froment JC, Trouillas P **(2003)** Baseline magnetic resonance imaging parameters and stroke outcome in patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2003;34:458-463
- 99 **Noor R**, Wang CX, Shuaib A **(2005)** Hyperthermia masks the neuroprotective effects of tissue plasminogen activator. *Stroke* 2005;36:665-669
- 100 **Nor AM**, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA **(2005)** The recognition of stroke in the emergency room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734

- 101 **Norris JW**, Hachinski VC (**1982**) Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1982;1:328-331
- 102 **Nuutinen J**, Liu Y, Laakso MP, Karonen JO, Roivainen R, Vanninen RL, Partanen K, Østergaard L, Sivenius J, Aronen HJ (**2005**) Assessing the outcome of stroke: a comparison between MRI and clinical stroke scales. *Acta Neurol Scand* 2006;113:100-107
- 103 **Parker C**, Dewey M (**2000**) Assessing research outcomes by postal questionnaire with telephone follow-up. TOTAL Study Group. *Trial of Occupational Therapy and Leisure. Int J Epidemiol* 2000;29(6):1065-1069
- 104 **Parsons MW**, Pepper EM, Bateman GA Wang Y, Levi CR (**2007**) Identification of the penumbra and infarct core on hyperacute noncontrast and perfusion CT. *Neurology* 2007;68:730-736
- 105 **Poncyłjusz W**, Falkowski A, Kojder I, Cebula E, Sagan L, Czechowski J, Walecka A (**2007**) Treatment of acute ischemic brain infarction with the assistance of local intraarterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. *Acta Radiologica* 48:7,774-780
- 106 **Ribo M**, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J (**2005**) Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke-patients. *Stroke* 2005;36-1705-1709
- 107 **Ritter MA**, Poeplau T, Schaefer A, Kloska SP, Dziewas R, Ringelstein EB, Heindel W, Nabavi DG (**2006**) CT Angiography in acute stroke – Does it provide additional information on occurrence of infarction and functional outcome after 3 months? *Cerebrovasc Dis* 2006;22:362-367
- 108 **Rivers CS**, Wardlaw JM, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter TK, Cvorov V, Hand PJ, Dennis MS (**2006**) Do acute diffusion- and perfusion-weighted MRI lesions identify final infarct volume in ischemic stroke? *Stroke* 2006;37:98-104
- 109 **Roberts L**, Counsell C (**1998**) Assessment of clinical outcomes in acute stroke trials. *Stroke* 1998;29:986-991
- 110 **Rubiera M**, Alvarez-Sabín J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, Huertas R, Delgado P, Purroy F, Molina CA (**2005**) Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1452-1456
- 111 **Saposnik G**, Di Legge S, Webster F, Hachinski V (**2005**) Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2005;65:1169-1174

112 **Schiemanck SK**, Kwakkel G, Post MWM, Prevo AJH (2006) Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:492-502

113 **Schlegel DJ**, Tanne D, Demchuk AM, Levine SR, Kasner SE, for the Multicenter rt-PA Stroke Survey Group (2004) Prediction of hospital disposition after thrombolysis for acute ischemic stroke using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Arch Neurol* 2004;61:1061-1064

114 **Schmulling S**, Grond M, Rudolf J (1998) Training as a prerequisite for reliable use of NIH Stroke Scale. *Stroke* 1998;29:1258-1259

115 **Silvestrelli G**, Parnetti L, Paciaroni M, Caso V, Corea F, Vitali R, Capocchi G, Agnelli G (2006) Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *European Journal of Neurology* 2006;13:250-255

116 **Simon JE**, Sandler DL, Pexman JH, Mill MD, Buchan AM (2004) Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischemic stroke? The Calgary experience. *Age Ageing* 2004;33:143-149

117 **Sims JR**, Rordorf G, Smith EE, Koroshetz WJ, Lev MH, Buonanno F, Schwamm LH (2005) Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH Stroke Score and acute outcomes after IV tPA treatment. *Am J Neuroradiol* 2005;26:246-251

118 **Singer OC**, Dvorak F, du Mesnil de Rochemont R, Lanfermann H, Sitzer M, Neumann-Haefelin T (2005) A simple 3-item stroke scale: Comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2005;36:773-776

119 **Singer OC**, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Neumann-Haefelin T, MR Stroke Study Group Investigators (2007) Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2007 Sep 19; (Epub ahead of print)

120 **Slivka AP**, Christoforidis GA, Bourekas EC, Calendine PE, Notestine MA (2005) Clinical and imaging outcomes after stroke with normal angiograms. *Am J Neuroradiol* 2005;26:242-245

121 **Smith WS**, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RN, Marks MP, for the MERCI Trial Investigators (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke. Results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1440



- 122 **Smith WS**, for the Multi MERCI investigators (2006) Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Trial, Part I. *Am J Neuroradiol* 2006 Jun-Jul;27(6):1177-1182
- 123 **Sobesky J**, Frackowiak M, Weber OZ, Hahn M, Möller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD (2007) The Cologne Stroke Experience: Safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65
- 124 **Stavem K**, Rønning OM (2007) Quality of life 6 months after acute stroke: Impact of initial treatment in a Stroke Unit and General Medical Wards. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:417-423
- 125 **Steiner T**, Jüttler E, Ringleb P (2007) Akuttherapie des Schlaganfalls. Was gibt es Neues? *Nervenarzt* 2007;78:1147-1154
- 126 **Sulter G**, Steen C, De Keyser J (1999) Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;30:1538-1541
- 127 **Tan JC**, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M (2007) Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2007;61:533-543
- 128 **Tei H**, Uchiyama S, Usui T (2007) Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol* (2007)254:340-346
- 129 **Thijs VN**, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW (2000) Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke* 2000;31:2507-2602
- 130 **Thilmann A**, Nachtmann A, Scharff A (2006) Neurologischer Reha-Score. Eine Skala zur Messung des Patientenzustandes und Aufwandes in der neurologischen Rehabilitation. *Nervenarzt* 2006;77:1456-1463
- 131 **Tirschwell DL**, Longstreth WT, Becker KJ, Gammans RE, Sabounjian LA, Hamilton S, Morgenstern LB (2002) Shortening the NIH Stroke Scale for use in the prehospital setting. *Stroke* 2002;33:2801-2806
- 132 **Tsivgoulis G**, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hill MD, Alexandrov AV, for the CLOTBUST Investigators (2007a) Association of pretreatment blood pressure with tissue plasminogen activator-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:961-966

- 133 **Tsivgoulis G**, Alexandrov AV (2007b) Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurotherapeutics* 2007 Jul;4(3):420-427
- 134 **Uyttenboogaart, M**, Stewart RE, Vroomen PCAJ, De Keyser J, Luickx GJ (2005a) Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the Modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2005;36:1984-1987
- 135 **Uyttenboogaart M**, Luickx GJ, Vroomen PCAJ, Stewart RE, De Keyser J (2005b) Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index. *J Neurol* 2007;254:1113-1117
- 136 **Uyttenboogaart M**, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luickx GJ, De Keyser J (2007) Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain* 2007;130:1626-1630
- 137 **Van Breda EJ**, van der Worp HB, van Gemert HMA, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DWJ and the PAIS investigators (2005) PAIS: paracetamol (acetaminophen) in stroke; protocol for a randomized, double blind clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005,5:24
- 138 **Wahlgren N**, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici M, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282
- 139 **Walters MR**, Weir CJ, Lees KR (2006) A Randomised, Controlled Pilot Study to Investigate the Potential Benefit of Intervention with Insulin in Hyperglycaemic Acute Ischaemic Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:116-122
- 140 **Weimar C**, Ziegler A, König IR, Diener HC, on behalf of the German Stroke Study Collaborators (2002a) Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* (2002) 249:888-895
- 141 **Weimar C**, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Diener HC, for the German Stroke Data Bank Collaborators (2002b) Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2053-2059
- 142 **Weimar C**, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC (2004) Age and National Institutes of Health Stroke Scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004;35:158-162

- 143 **Weir CJ**, Murray GD, Dyker AG, Lees KR (1997) Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow-up study. *BMJ* 1997;314:1303-1306
- 144 **White CJ**, Cates CU, Cowley MJ, Weiner BH, Carpenter JS, Hopkins LN, Raff MR, Ramee SR, Rymer MM, Wholey MH, for the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) Stroke Roundtable (2007) Interventional Stroke Therapy: Current state of the art and needs assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007Sep;70(3):471-6
- 145 **Williams LS**, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J (1999) Development of a Stroke-Specific Quality of Life Scale. *Stroke* 1999;30:1362-1369
- 146 **Williams LS**, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM (2000) Restrospective Assessment of Initial Stroke Severity With the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31:858-862
- 147 **Wilson JTL**, Hreendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW (2005) Reliability of the Modified Rankin Scale across multiple raters. Benefits of an structured interview. *Stroke* 2005;36:777-781
- 148 **Yong M**, Diener HC, Kaste M, Mau J (2005) Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2619-2625
- 149 **Young FB**, Weir CJ, Lees KR, for the GAIN International Trial Steering Committee and Investigators (2005) Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke* 2005;36:2187-2192

## **6 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, der mich am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin bei der Konzeption und Ausführung der Arbeit betreute und unterstützte.

Den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten und deren Angehörigen danke ich für ihre Mitwirkung an der Nachbefragung.

Herrn Prof. Dr. med. F. Stögbauer danke ich für sein Einverständnis, diese Arbeit mit Patienten der Stroke-Unit des Klinikums Osnabrück und berufsbegleitend ausführen zu dürfen.

Frau Dr. med. Ulrike Prange und Herrn Tilmann Brienne danke ich für die Korrektur des Manuskripts.

Statt einer Widmung: Ich danke meinen Eltern für ihre Hilfe und Unterstützung im Leben.

## 7 Lebenslauf

## 7 Anhang

## Modul Telefonische Nachbefragung nach 3 Monaten

Datum Interview	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag		Monat		Jahr	

Beginn Interview	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Stunde		Minute	

## Mit wem wird das Interview geführt?

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- mit dem Patienten selbst..... [ ]
- mit Verwandten oder Freunden..... [ ]
- mit einer Pflegeperson..... [ ]
- mit einer anderen Person..... [ ]

***! Interviewer: wenn das Interview nicht mit dem Patienten selbst geführt wird, ist im gesamten Interview die direkte Anrede durch „den Patienten/ die Patientin“ zu ersetzen***

- Sie wurden vor circa 3 Monaten aufgrund eines Schlaganfalls bzw. einer vorübergehenden Durchblutungsstörung des Gehirns stationär in unserer Klinik behandelt.
- Wir würden gerne wissen, wie es Ihnen **zum jetzigen Zeitpunkt**, etwa 3 Monate nach dem Schlaganfall, geht.
- Aus diesem Grund stelle ich Ihnen im Folgenden einige kurze Fragen. Im Anschluss an die jeweilige Frage lese ich Ihnen eine Reihe von möglichen Antworten vor.
- Wir sind uns bewusst, dass nicht alle Fragen auf Ihre persönliche Situation zutreffen. Bitte nennen Sie mir diejenige Antwort, die nach Ihrer Meinung die Frage **am zutreffendsten** beantwortet.
- Falls Sie eine Frage oder eine Antwort nicht genau verstanden haben, wiederhole ich selbstverständlich die jeweilige Frage oder Antwort noch einmal.

**1. Wo wohnen Sie zum jetzigen Zeitpunkt?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. zu Hause.....[  ] **weiter mit Frage 2**
- b. in einer Pflegeeinrichtung wie z.B. Einrichtungen des betreuten Wohnens,  
einem Senioren- oder Pflegeheim .....[  ] **weiter mit Frage 4**

**2. Mit wem leben Sie zum jetzigen Zeitpunkt zu Hause zusammen?**

- a. Ich lebe alleine zu Hause..... [  ]
- b. Ich lebe mit meinem Partner/ meiner Partnerin zusammen ..... [  ]
- c. Ich lebe mit Verwandten/ Bekannten zusammen ..... [  ]

**3. Wie werden Sie zum jetzigen Zeitpunkt zu Hause versorgt?**

- a. Ich bin nicht auf Pflege durch andere Personen angewiesen  
(z.B. beim An- und Ausziehen oder beim Waschen) ..... [  ]
- b. Ich werde zu Hause von Angehörigen gepflegt ..... [  ]
- c. Ein Pflegedienst kommt zu mir nach Hause..... [  ]

**4. Hat sich Ihre aktuelle Wohnsituation geändert, verglichen mit der Zeit vor dem Schlaganfall?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich bin nach dem Schlaganfall umgezogen ..... [  ]
- b. Ich wohne in derselben Wohnung wie vor dem Schlaganfall ..... [  ]

- Sie wurden vor circa 3 Monaten aufgrund eines Schlaganfalles in einem Krankenhaus behandelt.

**5. Mussten Sie seit der Entlassung aus dem Krankenhaus oder aus der Rehabilitationsklinik erneut in ein Krankenhaus aufgenommen werden?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Nein.....[  ] **weiter mit Frage 7**
- b. Ja..... [  ] **weiter mit Frage 6**

**6. Aus welchem Grund mussten Sie erneut in ein Krankenhaus aufgenommen werden?**

- a. Ich wurde aufgrund eines **erneuten Schlaganfalles** in einem Krankenhaus behandelt..... [ ]
- b. Ich wurde aufgrund einer **anderen Erkrankung (kein Schlaganfall)** in einem Krankenhaus behandelt..... [ ]

**6.a. Wenn Sie aufgrund eines erneuten Schlaganfalles in einem Krankenhaus behandelt wurden, wann hat sich der erneute Schlaganfall ereignet?**

**Datum des erneuten Schlaganfalles**

Tag		Monat		Jahr	

**7. Haben Sie seit der Entlassung aus dem Krankenhaus eine Rehabilitation bekommen (wie z.B. Krankengymnastik, Logopädie/ Sprachtherapie oder Ergotherapie)?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Nein..... [ ] weiter mit Frage 8.b.
- b. Ja..... [ ] weiter mit Frage 8.a.



### 8. Wo haben Sie die Rehabilitationsbehandlungen bekommen?

- a. Ich wurde stationär in einer Rehabilitationsklinik behandelt..... [ ]
- b. Ich wurde ambulant in einer Praxis behandelt..... [ ]

- Wir würden nun gerne wissen, wie es Ihnen **zum jetzigen Zeitpunkt**, etwa 3 Monate nach dem Schlaganfall, geht.

### 9. Glauben Sie, dass Sie vollständig von Ihrem Schlaganfall genesen sind?

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- Ja..... [ ]
- Nein ..... [ ]

### 10. Benötigen Sie Hilfe von einer anderen Person bei Ihren täglichen Aktivitäten?

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- Ja..... [ ]
- Nein ..... [ ]

- Wir würden nun gerne wissen, wie es Ihnen **zum jetzigen Zeitpunkt**, etwa 3 Monate nach dem Schlaganfall, geht.
- Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihren Fähigkeiten, sich selbst zu versorgen. Einige der Fragen treffen vielleicht nicht auf Sie persönlich zu; wir möchten Sie dennoch darum bitten, **alle** Fragen zu beantworten.
- Bitte achten Sie bei der Beantwortung der Fragen darauf, dass Sie nur die Tätigkeiten angeben, die Sie zum jetzigen Zeitpunkt auch **ausführen** und nicht solche Tätigkeiten, die Sie vielleicht durchführen könnten!

### 11. Wie bewegen Sie sich zur Zeit innerhalb Ihrer Wohnung fort?

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich kann innerhalb meiner Wohnung ohne Unterstützung gehen  
..... [ ] **weiter mit Frage 13**
- b. Ich kann mich innerhalb meiner Wohnung nur mit Unterstützung fortbewegen  
..... [ ] **weiter mit Frage 12**

## 12. Welche Unterstützung benötigen Sie bei der Fortbewegung innerhalb Ihrer Wohnung?

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich kann innerhalb meiner Wohnung unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln wie z.B. einem Gehstock selbstständig gehen..... [  ]
- b. Ich kann innerhalb meiner Wohnung nur mit körperlicher Unterstützung oder Ermunterung durch eine andere Person gehen..... [  ]
- c. Ich kann mich innerhalb meiner Wohnung nur mit Hilfe eines Rollstuhles fortbewegen, kann den Rollstuhl aber selbstständig bedienen..... [  ]
- d. Ich kann weder selbstständig innerhalb meiner Wohnung gehen noch kann ich einen Rollstuhl selbstständig benutzen..... [  ]

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keinerlei Hilfe beim Aufstehen vom Bett und dem Hinsetzen in einen Stuhl oder einen Sessel..... [  ] **weiter mit Frage 15**
- b. Ich kann vom Bett in einen Stuhl oder Sessel nur mit Unterstützung durch eine oder mehrere andere Personen wechseln..... [  ] **weiter mit Frage 14**
- c. Ich kann nicht alleine im Stuhl oder Sessel sitzen oder ich bin vollständig bettlägerig..... [  ] **weiter mit Frage 15**

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich kann vom Bett in einen Stuhl oder Sessel nur mit geringer körperlicher Unterstützung oder Ermunterung durch eine andere Person wechseln..... [  ]
- b. Ich benötige beim Wechsel vom Bett in einen Stuhl oder Sessel große körperliche Unterstützung durch ein oder zwei andere Personen, ich kann jedoch alleine sitzen..... [  ]
- c. Ich benötige beim Wechsel vom Bett in einen Stuhl oder Sessel große körperliche Unterstützung durch zwei andere Personen, ich kann nicht alleine sitzen..... [  ]

**15. Benötigen Sie Hilfe beim Treppensteigen?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe beim Treppensteigen..... [ ]
- b. Ich benötige entweder körperliche Hilfe oder Ermunterung beim Treppensteigen oder Unterstützung durch Hilfsmittel wie z.B. einen Gehstock..... [ ]
- c. Ich kann keine Treppen steigen..... [ ]

**16. Benötigen Sie Hilfe beim Essen?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe beim Essen, das Essen kann durch andere Personen gekocht oder bereitgestellt werden..... [ ]
- b. Ich benötige Hilfe beim Essen, z.B. beim Schneiden oder beim Aufstreichen von Butter..... [ ]
- c. Ich kann nicht alleine essen oder bin auf speziell zubereitete Nahrung angewiesen wie z.B. Sondenkost, pürierte Kost oder Brei..... [ ]

**17. Benötigen Sie Hilfe beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung (einschließlich Knöpfen und Zuziehen von Reißverschlüssen)?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe beim An- und Ausziehen..... [ ] **weiter mit Frage 19**
- b. Ich benötige Hilfe beim An- und Ausziehen..... [ ] **weiter mit Frage 18**

**18. Wie viel Hilfe benötigen Sie beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige Hilfe beim An- und Ausziehen, kann mich jedoch mindestens zur Hälfte selbst an- und ausziehen..... [ ]
- b. Ich kann mich nicht selbst an- und ausziehen..... [ ]

**19. Benötigen Sie Hilfe beim Baden oder Duschen?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe beim Baden oder Duschen, ich komme ohne Hilfe in die Badewanne hinein und wieder heraus und kann mich alleine waschen..... [ ]
- b. Ich benötige Hilfe beim Baden oder Duschen..... [ ]

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe bei der Körperpflege,  
Hilfsmittel wie z.B. Kamm oder Rasierer können bereitgestellt werden..... [ ]
- b. Ich benötige Hilfe bei der Körperpflege..... [ ]

**21. Benötigen Sie Hilfe bei der Benutzung der Toilette (z.B. beim Hinsetzen und Aufstehen, beim An- und Ausziehen sowie beim Abwischen)?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige keine Hilfe bei der Benutzung der Toilette... [ ] **weiter mit Frage 23**
- b. Ich benötige Hilfe bei der Benutzung der Toilette..... [ ] **weiter mit Frage 22**

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich benötige einige Hilfe bei der Benutzung der Toilette, kann aber einzelne Tätigkeiten alleine ausführen, wie z.B. Hinsetzen oder An- und Ausziehen..... [ ]
- b. Ich benötige große Hilfe bei der Benutzung der Toilette..... [ ]

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

**Wasserlassen?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich hatte in der vergangenen Woche keinerlei Probleme beim Wasserlassen  
..... [ ] **weiter mit Frage 26**
- b. Ich hatte in der vergangenen Woche Probleme beim Wasserlassen  
..... [ ] **weiter mit Frage 24**
- c. Ich habe einen Blasenkatheter  
..... [ ] **weiter mit Frage 25**

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich verliere gelegentlich die Kontrolle über meine Blase, höchstens jedoch einmal am Tag..... [ ] **weiter mit Frage 26**
- b. Ich verliere mehr als einmal am Tag die Kontrolle über meine Blase ..... [ ] **weiter mit Frage 26**

**25. Wie versorgen Sie Ihren Blasenkatheter?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich versorge meinen Blasenkatheter selbst..... [ ]
- b. Ich kann meinen Blasenkatheter nicht selbst versorgen..... [ ]

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich hatte in der vergangenen Woche keinerlei Probleme beim Stuhlgang ..... [ ] **weiter mit Frage 28**
- b. Ich hatte in der vergangenen Woche Probleme beim Stuhlgang ..... [ ] **weiter mit Frage 27**

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

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Ich verliere gelegentlich die Kontrolle über meinen Stuhlgang, höchstens jedoch einmal in der Woche..... [ ]
- b. Ich verliere mehr als einmal pro Woche die Kontrolle über meinen Stuhlgang ..... [ ]
- c. Ich bin auf die Gabe von Einläufen angewiesen..... [ ]

**28. Wie sehr sind Sie derzeit in Ihrem Alltag durch den Schlaganfall beeinträchtigt? Bitte geben Sie die Aussage an, die am ehesten auf Sie zutrifft.**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- a. Die Ausfälle durch den Schlaganfall sind vollständig zurückgegangen, ich habe keinerlei Einschränkungen in meinem Alltag..... [ ]
- b. Ich habe durch den Schlaganfall keine wesentlichen Einschränkungen in meinem Alltag, obwohl seit dem Schlaganfall einige Ausfälle zurückgeblieben sind. Ich kann jedoch alle von früher gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten..... [ ]
- c. Ich leide durch den Schlaganfall an geringen Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, wieder alle früheren Aktivitäten zu verrichten. Ich kann aber meine eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen..... [ ]
- d. Ich leide an mäßigen Einschränkungen in meinem Alltag und benötige einige Unterstützung durch andere Personen. Ich bin aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen ..... [ ]
- e. Ich leide an mittelschweren Einschränkungen in meinem Alltag und bin nicht fähig, ohne Hilfe zu gehen und nicht in der Lage, ohne Hilfe für meine körperlichen Bedürfnisse zu sorgen..... [ ]
- f. Ich leide an schweren Einschränkungen in meinem Alltag. Ich bin bettlägerig und ständig auf die Pflege und Aufmerksamkeit anderer Personen angewiesen ..... [ ]

- Wir möchten im Folgenden gerne einige Fragen zur Ihrem allgemein Wissen um mögliche Risikofaktoren und Warnzeichen für einen Schlaganfall stellen.

**29. Was glauben Sie: Welche der folgenden Erkrankungen oder Lebensgewohnheiten sind mögliche Risikofaktoren für einen Schlaganfall?**

Bitte beziehen Sie diese Frage nicht auf Ihre eigene Erkrankung oder Lebensgewohnheiten, sondern auf die möglichen Risikofaktoren, die Sie im allgemeinen für Schlaganfall kennen.

*! Interviewer: jeweils nur eine Antwort möglich*

	Ja	Nein	Weiß nicht
Rheuma / Gelenkentzündung .....	[ ]	[ ]	[ ]
Herzrhythmusstörungen .....	[ ]	[ ]	[ ]
Zuckererkrankung (Diabetes mellitus) .....	[ ]	[ ]	[ ]
Zigarettenrauchen.....	[ ]	[ ]	[ ]
Schlafmangel .....	[ ]	[ ]	[ ]
Hoher Alkoholkonsum.....	[ ]	[ ]	[ ]
Erhöhter Blutdruck.....	[ ]	[ ]	[ ]
Vorhergegangener Schlaganfall .....	[ ]	[ ]	[ ]
Lebererkrankung.....	[ ]	[ ]	[ ]
Erhöhte Blutfette (Cholesterin).....	[ ]	[ ]	[ ]

**30. Was glauben Sie: Welche der folgenden Symptome und Beschwerden sind mögliche Warnzeichen für einen Schlaganfall?**

Bitte beziehen Sie diese Frage nicht auf Ihre eigene Symptome und Beschwerden, sondern auf die möglichen Warnzeichen, die Sie im allgemeinen für Schlaganfall kennen.

*! Interviewer: jeweils nur eine Antwort möglich*

	Ja	Nein	Weiß nicht
Ton im Ohr.....	[ ]	[ ]	[ ]
Kurzzeitige Sprachstörungen.....	[ ]	[ ]	[ ]
Vorübergehende Lähmungen/Schwäche einer Körperhälfte ..	[ ]	[ ]	[ ]
Plötzlich auftretende Schmerzen in einem Bein oder Arm.....	[ ]	[ ]	[ ]
Schwindel und Gleichgewichtstörungen .....	[ ]	[ ]	[ ]
Kurzes Erblinden oder Sehstörungen wie z.B. Doppelbilder.....	[ ]	[ ]	[ ]
Brustschmerzen mit Kurzatmigkeit und Kaltschweißigkeit.....	[ ]	[ ]	[ ]

**31. An wen würden Sie sich zuerst wenden, wenn Sie plötzlich  
Warnzeichen für einen erneuten Schlaganfall bemerken?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- Angehörige / Nachbarn / Freunde.....[ ]
- Hausarzt .....[ ]
- Feuerwehr / Rettungsdienst (112) .....[ ]
- Direkt an ein Krankenhaus.....[ ]
- Andere (bitte nennen) \_\_\_\_\_
- Weiß nicht.....[ ]

- Wir möchten im Folgenden gerne einige Fragen zum Blutdruck nach dem Schlaganfall stellen.

**32. Bitte geben Sie an, ab welchem Wert Ihrer Meinung nach die  
Blutdruckwerte zu hoch sind.**

- Der Blutdruck ist erhöht ab einem oberen Wert (systolisch) von : \_\_\_\_\_
- Der Blutdruck ist erhöht ab einem unteren Wert (diastolisch) von : \_\_\_\_\_
- Weiß nicht..... [ ]

**33. Wann wurde Ihr Blutdruck zum letzten Mal gemessen?**

*! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

- Heute .....[ ]
- In der letzten Woche.....[ ]
- Im letzten Monat .....[ ]
- Nicht mehr gemessen seit Entlassung aus dem Krankenhaus.....[ ]

**34. Wie hoch war Ihr letzter gemessener Blutdruck?**

- Oberer Wert \_\_\_\_\_ Unterer Wert \_\_\_\_\_  
(systolisch) (diastolisch)
- Weiß nicht..... [ ]



**35. Messen Sie zu Hause Ihren Blutdruck selbst ?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

Ja.....[ ]

Nein .....[ ] **weiter mit Medikamentenliste****36. Wenn Sie Ihren Blutdruck selbst messen, schreiben Sie Ihre Blutdruckwerte auf, z.B. in einen Blutdruck-Pass?***! Interviewer: nur eine Antwort möglich*

Ja..... [ ]

Nein ..... [ ]

**Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein?**

Bitte nennen Sie die **Namen aller Medikamente**, die Sie derzeit einnehmen.  
Bitte nennen Sie hierbei auch die Medikamente, die Sie nicht auf Rezept bekommen haben.

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.



## Erhebungsbogen der NIHSS- und SDS-Scores

Datum: \_\_\_\_\_

Patient: \_\_\_\_\_

<b>Bewusstseinslage</b>	0 = wach 1 = somnolent (Reaktion auf geringe Stimuli) 2 = stuporös (Reaktion auf wiederholte/starke Stimuli) 3 = komatös		
<b>Orientierung</b> Alter? Monat?	0 = beide Antworten richtig 1 = eine Antwort richtig 2 = keine Antwort richtig		
<b>Aufforderungen</b> Augen öffnen und schließen	0 = beide Aufforderungen korrekt befolgt 1 = eine Aufforderung korrekt befolgt 2 = keine Aufforderung korrekt befolgt		
<b>Blickwendung</b>	0 = normal 1 = partielle Parese 2 = forcierte Deviation		
<b>Gesichtsfeld</b>	0 = normal 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie oder Blindheit		
<b>Mimik</b>	0 = normal 1 = geringe Asymmetrie 2 = partielle faciale Parese 3 = komplette faciale Parese		
<b>Armmotorik</b> (für beide Arme getrennt)	0 = kein Absinken 1 = Absinken in 10 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie		
<b>Beinmotorik</b> (für beide Beine getrennt)	0 = kein Absinken 1 = Absinken in 5 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie		
<b>Ataxie</b>	0 = normal 1 = in einer Extremität 2 = in zwei oder mehr Extremitäten		
<b>Sensibilität</b>	0 = normal 1 = partieller Sensibilitätsverlust 2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust		
<b>Sprache</b>	0 = keine Aphasie 1 = Einschränkung von Wortflüssigkeit/Verständnis 2 = schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck 3 = globale Aphasie oder stumm		
<b>Sprechen</b>	0 = normal 1 = verwaschen, aber verständlich 2 = unverständlich oder stumm		
<b>Neglect</b>	0 = normal 1 = partieller halbseitiger Neglect (unimodal) 2 = kompletter halbseitiger Neglect (multimodal)		
<b>Gesamt</b>			

<b>Bewusstseinsstörung</b> 0=nein 1=ja	
<b>Extremitätenparese</b> 0=nein 1=ja	
<b>Aphasie</b> 0=nein 1=ja	
<b>Dysarthrie</b> 0=nein 1=ja	

## Einverständniserklärung

Name:

Geburtsdatum:

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, die am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster durchgeführte Studie zum Behandlungsverlauf und Behandlungsergebnis von Schlaganfallpatienten, die mit einer thrombolytischen Therapie behandelt wurden, durch meine Teilnahme zu unterstützen.

Weiterhin gestatte ich den an der Durchführung der Studie beteiligten Ärzten im Rahmen von Nachbefragungen nach meiner Entlassung aus dem Krankenhaus mit mir Kontakt aufzunehmen.

Die Organisation der Studie und das Datenmanagement erfolgen durch das Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster. Alle erhobenen Daten werden umgehend anonymisiert. Die Auswertungen werden ausschließlich an anonymisierten Daten durchgeführt. Alle personenbezogenen Daten sind ausschließlich Mitarbeitern des Projekts zugänglich, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen. Es werden alle Bestimmungen des Datenschutzes eingehalten.

Die Einverständniserklärung ist freiwillig und kann auch in Zukunft jederzeit widerrufen werden. Durch eine Nichtteilnahme an der Studie entstehen mir keine Nachteile. Alle personenbezogenen Daten werden nach Ende der wissenschaftlichen Auswertungen oder zum Zeitpunkt des Widerrufs meines Einverständnisses gelöscht.

Ist ein Patient nicht in der Lage, selbst über eine mögliche Teilnahme zu entscheiden oder besteht eine Betreuung in Gesundheitsfragen, wird für den oben genannten Patienten das Einverständnis durch den Angehörigen oder den gesetzlichen Betreuer in der zweiten Zeile dieser Erklärung dokumentiert.

Osnabrück, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Teilnehmers

\_\_\_\_\_  
ggf. Unterschrift des Betreuers / Angehörigen