

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten)

Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn: Unterschiede zwischen
Patienten mit Wake Up Stroke und Daytime Unwitnessed Stroke

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Katharina Vedder

aus
Gießen
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Prof. Dr. med. Angelika Alonso

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Der ischämische Schlaganfall	2
1.1.1 Definition.....	2
1.1.2 Pathogenese und Ätiologie.....	2
1.1.3 Risikofaktoren und Prävention	2
1.1.4 Epidemiologie	3
1.1.5 Klinik	3
1.1.6 Diagnostik.....	4
1.1.7 Bildgebung.....	4
1.1.8 Therapie	5
1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	7
1.3 Derzeitige wissenschaftliche Erkenntnisse.....	8
1.4 Fragestellungen.....	10
2 MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1 Studiendesign.....	11
2.2 Patientenkollektiv.....	11
2.2.1 Einschlusskriterien.....	11
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	11
2.3 Datenerhebung und Datenauswertung.....	11
2.3.1 Parameter.....	12
2.4 Grundlegende Methoden	13
2.4.1 Native Computertomografie.....	13
2.4.2 Multimodale Computertomografie.....	14
2.4.3 Magnetresonanztomografie	14
2.4.4 Schweregradeinteilung	16

3	ERGEBNISSE	19
3.1	Allgemeine Geschlechts- und Altersverteilung	19
3.1.1	Unterschiede in der Wahl der Bildgebung	19
3.1.2	Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Mismatch-Konzepten	20
3.1.3	Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Lysetherapie	21
3.1.4	Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Thrombektomie	21
3.1.5	Unterschiede in der Schwere des Schlaganfalls bei Aufnahme	22
3.1.6	Unterschiede im funktionellen Outcome	22
3.1.7	Unterschiede im Verlauf der Schlaganfallsschwere	23
3.1.8	Unterschiede in der Häufigkeit des stationär eingetretenen Todes ...	23
3.1.9	Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der sICB	24
3.2	Nebenergebnisse	24
3.2.1	Geschlecht	25
3.2.2	Arterielle Hypertonie	26
3.2.3	Diabetes mellitus	26
3.2.4	Hyperlipidämie	26
3.2.5	Aktueller Nikotinabusus	26
3.2.6	Vorhofflimmern	26
3.2.7	Koronare Herzerkrankung / Zustand nach Myokardinfarkt	26
3.2.8	Demenz	26
3.2.9	Aktuelles Tumorleiden	27
3.2.10	Antikoagulation	27
3.2.11	Wohnsituation	27
3.2.12	Alter	27
3.2.13	Zeitspanne zwischen LKNT und FFAT	27
4	DISKUSSION	29
4.1	Unterschiede in der Wahl der Bildgebung	29
4.2	Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Mismatch-Konzepten	30
4.3	Unterschiede in den Therapien	30
4.4	Unterschiede im stationären Krankheitsverlauf und Komplikationen	31
4.5	Unterschiede in weiteren klinischen Parametern	33
5	ZUSAMMENFASSUNG	36

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	38
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	42
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	43
9 LEBENSLAUF	44
10 DANKSAGUNG	45

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ADC	apparent diffusion coefficient
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
cCT	craniale Computertomografie
CT	Computertomografie
CTA	computertomografische Angiografie
CTP	Perfusions-Computertomografie
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
DUS	Daytime Unwitnessed Stroke
DWI	diffusion weighted imaging
ECASS	European-Australasian Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiogramm
FFAT	first found abnormal time
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICD	International Classification of Diseases
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herkrankheit
LKNT	last known normal time
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MTT	mean transit time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PWI	perfusion weighted imaging
REM	rapid eye movement
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator
sICB	symptomatische intrazerebrale Blutung
TIA	transitorische ischämische Attacke
TICI	thrombolysis in cerebral infarction
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	Time-of-Flight
TTP	Time-to-Peak
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
UOS	Unknown Onset Stroke
VHF	Vorhofflattern/-flimmern
WUS	Wake Up Stroke

1 EINLEITUNG

Der Schlaganfall (synonym Apoplexie, zerebraler Insult, Hirninfarkt) ist ein Krankheitsbild mit hoher sozioökonomischer Bedeutung. Er gehört zu den häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung in Entwicklungs- und Industrieländern in der höheren Altersgruppe. Laut einer Untersuchung des Erlanger Schlaganfall-Registers von 2006 lagen die lebenslangen Behandlungskosten pro Patienten in Deutschland bei 43.129 Euro¹. Da Patienten häufig früher aus dem Arbeitsleben ausscheiden, liegen die volkswirtschaftlichen Kosten vermutlich noch höher.

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition

Gemäß der WHO-Definition² ist der Schlaganfall ein Ereignis, welches infolge einer vaskulären Erkrankung auftritt und akute neurologische Defizite nach sich zieht, welche mindestens 24 Stunden bestehen oder zum Tod führen. Kürzer bestehende reversible neurologische Defizite ohne bildgebendes Korrelat entsprechen der Definition einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA)³. Man unterscheidet grundsätzlich den ischämischen (80 – 85 %) vom hämorrhagischen (15 – 20 %) Schlaganfall⁴. Beiden Formen gemein ist, dass es sich um medizinische Notfälle handelt.

1.1.2 Pathogenese und Ätiologie

Durch embolische Ereignisse oder Stenosen/Verschlüsse in vorgeschalteten oder intrazerebralen Arterien kommt es zu mangelnder Durchblutung des Hirnareals, welches durch die betroffenen Gefäße versorgt wird. Infolge der daraus resultierenden mangelnden Sauerstoff- und Glucoseversorgung kommt es zu Minderversorgung, schließlich Nekrosen des Hirnparenchyms und zu irreversiblen Schäden.

Die Ursache kann gemäß der TOAST-Klassifikation⁵ mikroangiopathisch, makroangiopathisch, kardioembolisch, eine Dissektion oder eine andere Ätiologie sein. Bei einer Mikroangiopathie treten – zum Beispiel durch arteriellen Hypertonus oder Diabetes mellitus bedingte - arteriosklerotische Veränderungen an Arteriolen und Kapillaren auf, was zu lakunären Infarkten führen kann. Treten atherosklerotische Veränderungen an größeren Gefäßen (vor allem A. carotis interna) auf und führen zu einer Stenose > 50 %, spricht man von einer Makroangiopathie. Liegt die Emboliequelle im Herzen, ist der Grund meist ein Vorhofflimmern, seltener ein offenes Foramen ovale (paradoxe Embolie) oder eine andere Fehlbildung. Außerdem können Emboli in Dissektionsstellen (vor allem A. carotis, A. vertebralis), bei einer Vaskulitis, durch Gerinnungsstörungen oder iatrogen entstehen und so zu einem Schlaganfall führen. Nicht immer ist die Ätiologie bekannt.

1.1.3 Risikofaktoren und Prävention

Es sind viele Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls bekannt, welche im Grunde den generellen Risikofaktoren für Embolien und Stenosen entsprechen.

Zu den nicht-beeinflussbaren Faktoren gehört vor allem das Alter. Eine Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) hat den Zusammenhang zwischen Alter und Schlaganfall bei Personen zwischen 40 und 79 Jahren untersucht⁶. Die Lebenszeitprävalenz steigt mit zunehmendem Alter an, wobei Männer ein höheres

Risiko haben als Frauen (ab 70 Jahren 8,1 % vs. 6,3 %). Somit ist auch das Geschlecht ein Risikofaktor. Ebenfalls nicht-beeinflussbar ist die erbliche Komponente. Malik et al. haben erst vor Kurzem 32 Gen-Loci entdeckt, die mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen⁷. Folgenden Risikofaktoren kann ganz oder zum Teil entgegengewirkt werden. Zum Teil besteht eine genetische Disposition. Hauptrisikofaktor ist der Hypertonus, vor allem der systolische Wert spielt hier eine Rolle. Außerdem weitere Faktoren, die zum Teil bei der Datenerfassung miteinbezogen wurden. Eine gesündere Lebensform und entsprechende Medikation vermindern das Erkrankungsrisiko. Nach Schlaganfall und TIA ist die Sekundärprävention von großer Bedeutung. Diese beinhaltet bei Patienten ohne Vorhofflimmern die dauerhafte Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern (z. B. ASS, Clopidogrel) und gegebenenfalls Statinen so früh wie möglich, da das Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden in den ersten 48 Stunden am höchsten ist³. Patienten mit Vorhofflimmern sollen mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK, z. B. Dabigatran) oder Cumarinen antikoaguliert werden, um die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Embolie zu verringern.

1.1.4 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist auf Platz zwei der weltweit führenden Todesursachen⁸ und zählt zu den häufigsten Gründen für lebenslange Behinderungen. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 2,4/1000 Einwohner⁹.

1.1.5 Klinik

Die Symptome unterscheiden sich je nachdem, welches Areal infarziert ist. Unmittelbar nach dem Schlaganfall setzen plötzlich neurologische Defizite ein, da es zu einem sofortigen Funktionsverlust der Neuronen kommt, die im Infarktkern liegen. Wenn die Rettung der Penumbra nicht gelingt, manifestieren sich weitere klinische Symptome. Im Folgenden sollen kurz die üblichen Ausfälle entsprechend des Gefäßverschlusses erläutert werden (Abbildung 1).

Am häufigsten findet sich ein Verschluss der A. cerebri media, wodurch es entsprechend ihres Versorgungsgebietes zu kontralateraler Hemiparese, Sensibilitätsausfällen und gegebenenfalls Aphasie oder Dysarthrie kommt. Bei einem Mediateilinfarkt können die Symptome milder ausfallen. Eine Komplikation ist der maligne Mediainfarkt, bei dem es durch Ödembildung des großen Infarktgebietes zu einem erhöhten intrakraniellen Druck kommen kann. Ein Infarkt der A. cerebri posterior kann uni- oder bilateral auftreten und äußert sich durch homonyme Hemianopsie (oder totale Rindenblindheit) und thalamische Syndrome, wie kontralaterale Sensibilitätsminderung und motorische Störungen. Der Verschluss der A. cerebri anterior ist selten und führt zu einer kontralateralen beinbetonten Hemiparese. Bei Ischämie des Kleinhirns / Hirnstamms (A. vertebralis) kommt es zu Störungen der Koordination und des Gleichgewichts sowie der Okulomotorik. Es kann zu ipsilateralen Hirnnervenausfällen sowie kontralateraler Halbseitensymptomatik kommen. Bei Verschluss der A. basilaris versterben Patienten häufig durch schwere Hirnstammschädigungen (vor allem der Formatio reticularis) oder behalten gravierende Beeinträchtigungen wie Atemprobleme und Paresen. Nicht immer kann man von der Klinik auf das Infarktareal schließen, da auch unspezifische Symptome wie plötzliche Vigilanzminderung und Schwindel auftreten können.

(Abbildung 1)

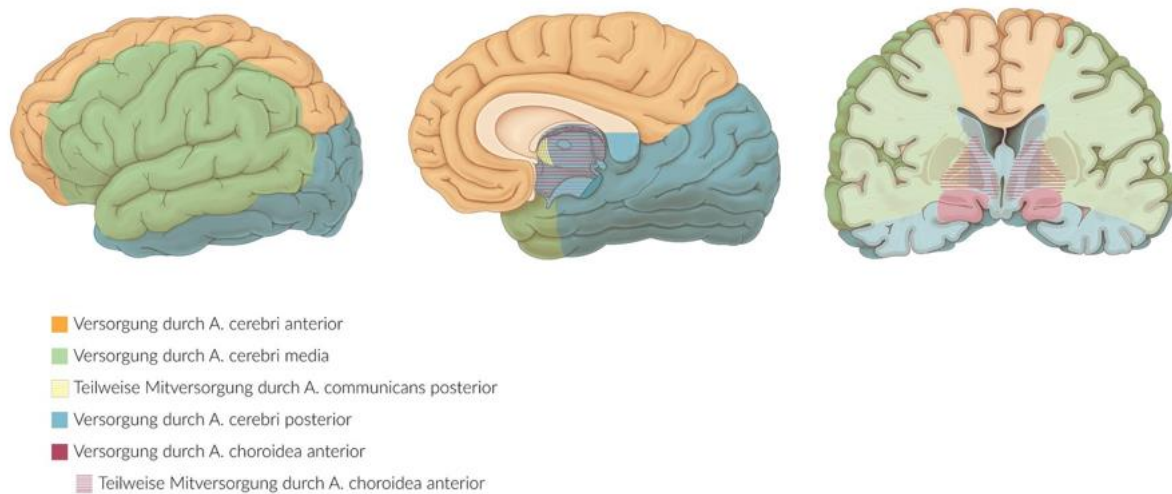


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Versorgungsgebiete von Hirnarterien.

1.1.6 Diagnostik

Da der Schlaganfall als medizinischer Notfall gilt, muss die Diagnostik schnell und aussagekräftig sein, denn nur mit einer frühen Therapie können Tod und Behinderung abgewendet, beziehungsweise minimiert werden. Stroke-Units sind speziell auf dieses Krankheitsbild ausgerichtete Stationen, jedoch muss auch die Erkennung der Symptome und der Transport schnell genug erfolgen. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) sollte ein Patient nach Ankunft in der Klinik nicht länger als 10 Minuten auf einen Arzt warten müssen, die Bildgebung sollte innerhalb von 25 Minuten gestartet werden, sodass der Patient innerhalb von 1 Stunde behandelt werden kann¹⁰. Während der ersten 3 Stunden nach Klinikankunft sollte der Patient an eine Monitorüberwachung angeschlossen werden, um den Blutdruck im Blick zu haben und mögliche Komplikationen wie Hirndrucksteigerung oder Rezidive früh zu erkennen. Zur Basisuntersuchung gehören zudem ein Blutlabor (Elektrolyte, Blutbild, Gerinnung, Glucose, Nierenparameter) und ein EKG, um ein Vorhofflimmern zu diagnostizieren und weitere Auffälligkeiten erkennen zu können.

Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie setzen die Kenntnis des Symptombeginns voraus. Bei etwa 36%¹¹ aller ischämischen Schlaganfälle ist der genaue Zeitpunkt des Infarkts jedoch nicht bekannt (sog. Unknown-Onset Stroke, UOS). Zum einen erwachen manche Patienten mit den Symptomen (Wake-Up Stroke, WUS), zum anderen erleiden manche Patienten den Schlaganfall unbeobachtet im Wachzustand, werden mit den Symptomen aufgefunden (Daytime-Unwitnessed stroke, DUS) und/oder können keine Aussage über den genauen Onset machen.

1.1.7 Bildgebung

Die Indikationsstellung für eine Therapie wird auf Grundlage der bildgebenden Diagnostik getroffen und hängt vom Niveau, beziehungsweise der Qualität der Bildgebung ab. Unterschieden werden hierbei das native CT das multimodale CT, welches Angiografie und Perfusionsdarstellung beinhaltet und das MRT. In erster Linie haben alle Verfahren die Aufgabe eine intrakranielle Blutung ausschließen, beziehungsweise festzustellen. Außerdem sind sie für den Ausschluss in Frage

kommender Differentialdiagnosen und für prognostische Aussagen bedeutsam. Darüber hinaus kann anhand bildgebungsspezifischer Ischämiefrühzeichen abgeschätzt werden, ob ein Patient von einer Lyse oder Thrombektomie profitiert. Je kürzer das Intervall zwischen Onset und Therapie ist, desto höher sind die Chancen, von der Therapie zu profitieren^{12, 13}. Wenn man bedenkt, dass die meisten Menschen zwischen 6 und 8 Stunden schlafen, müsste der Onset beim WUS in den letzten 8 Stunden liegen. Für den DUS ist kein Zeitintervall anzunehmen. Eine Studie¹⁴ hat herausgefunden, dass der WUS eine ähnliche zirkadiane Rhythmik wie das Vorhofflimmern aufweist (Hoch zwischen 06:00 und 10:00 Uhr) und WUS-Patienten häufiger ein Vorhofflimmern als Komorbidität aufweisen als DUS-Patienten. Insgesamt legen diese Tatsachen die Annahme nahe, dass bei WUS-Patienten häufiger von einem Profit durch eine Thrombektomie oder Thrombolyse auszugehen ist, sodass anzunehmen ist, dass diese häufiger als DUS-Patienten ein MRT oder multimodales CT bekommen. Zur Klärung dieser Hypothese wurde mittels Patientenakte erfasst, welcher initialen Bildgebung die Patienten nach Ankunft im Klinikum zugeführt wurden.

1.1.8 Therapie

Die Basis der Behandlung stellt die Überwachung und Optimierung der Vitalparameter dar. Bei Patienten sollte eine ausreichende Oxygenierung erfolgen. Die Körperkerntemperatur sollte bei unter 37,5 Grad Celsius und der Blutglucosespiegel unter 200 mg/dl gehalten werden. Obwohl die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls gilt, sollte eine bestehende Hypertension unmittelbar nach dem Schlaganfall nicht drastisch gesenkt werden, um eine Hirnparenchym-Minderversorgung nicht zu verstärken. Bei Auffälligkeiten im EKG müssen eventuell vorhandene Arrhythmien in Zusammenarbeit mit der Kardiologie behandelt werden.

Auf die rekanalisierenden Therapiemöglichkeiten wird im Methodenteil eingegangen. Nach der Akutbehandlung sollte in Zusammenarbeit mit der Physiotherapie eine frühe Mobilisation begonnen werden, um das Risiko für „Liegekomplikationen“ zu verringern und das Ausmaß des Schlaganfalls besser einschätzen zu können. Je nach Symptomatik, muss eine spezifische Therapie und Rehabilitation erfolgen (z. B. Logopädie, PEG-Sonde etc.).

1.1.8.1 Rekanalisierende Therapie

Es gibt zwei gängige Therapieverfahren, um das Blutgerinnsel, welches für die Ischämie verantwortlich ist, zu beseitigen. Der Therapieerfolg wird in einer anschließenden Bildgebung kontrolliert und anhand des thrombolysis in cerebral infarction grading system (TICI-Skala) befundet. Gemäß Klassifikation entspricht TICI 0 einem komplett verschlossenen und TICI 3 einem komplett offenen Gefäß. Ziel der Therapie ist mindestens ein TICI 2b (verlangsamte, aber vollständige Durchlässigkeit).

1.1.8.1.1 Thrombolyse

Ziel der intravenösen Lysetherapie ist es, den Thrombus aufzulösen und das Gefäß damit wieder durchgängig zu machen. Dazu wird das Fibrinolytikum rekombinanter Plasminogenaktivator (rtPA) mit 0,9 mg/kg Körpergewicht verwendet, welches physiologisches Plasminogen zu Plasmin aktiviert, das wiederum über Fibrinabbau den Thrombus lysiert. Im Rahmen der systemischen Lyse wird rtPA intravenös verabreicht¹⁰. Während die intravenöse Thrombolyse bis November 2010 noch innerhalb von 3 Stunden nach Onset erfolgen musste, wurde die Zulassung nach den

Ergebnissen der ECASS-III Studie¹⁵ auf ein 4,5-Stunden-Zeitfenster erweitert. Als Voraussetzung für eine Lysetherapie im leitlinienentsprechenden Zeitfenster genügt ein natives cCT. Relevant für diese Studie ist allerdings, dass das Zeitfenster aufgrund entsprechender MRT- und/oder multimodalen CT-Befunden verlängert werden kann. Geschieht dies, gilt es als individueller Heilversuch. Kontraindikationen wegen des erhöhten Risikos für eine sICB sind NIHSS-Werte > 25 und therapierefraktäre Hypertonien mit einem Blutdruck $> 185/110$ mmHg. Thrombozytopenien von $< 100.000/\mu\text{l}$ Blut, Heparinapplikationen in den letzten 48 Stunden, sowie die Einnahme von direkten oralen Antikoagulantien oder Cumarinderivaten, welche mit einer INR von $> 1,7$ und einer verlängerten aPTT einhergehen, gelten ebenfalls als Kontraindikationen¹⁶. Es darf keine Thrombolysen bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine intrakranielle Blutung radiologisch nachgewiesen wurde.

1.1.8.1.2 Thrombektomie

Ursprünglich wurde die Thrombektomie für Patienten entwickelt, welche Kontraindikationen für die systemische Lysetherapie mit rtPA hatten¹⁷. Aufgrund der hohen Effektivität wird sie heutzutage als erste Wahl bei Patienten mit der Thrombektomie zugänglichem Gefäßverschluss im 6-Stunden-Zeitfenster eingesetzt. Hierzu zählen Verschlüsse der A. carotis interna, der proximalen Segmente der A. cerebri media (M1 und M2) sowie der A. basilaris. In der Regel werden die Patienten mit rtPA vorbehandelt. Die Thrombektomie ist ein mechanischer Rekanalisationsversuch, bei dem ein sogenannter Stent-Retriever unter Röntgenkontrolle intraarteriell bis zum Thrombus vorgeschoben wird und sich über einen sich entfaltenden Mikrodraht, im Thrombus festsetzt, welcher dann unter Aspiration mit dem Stent entfernt wird. Vorab muss eine Gefäßdiagnostik mittels CTA oder MR-Angiografie erfolgen. Über Mismatch-Befunde in der Bildgebung können Patienten selektiert werden, die auch nach der 6-Stunden-Frist noch von einer Thrombektomie profitieren können.

(Abbildung 2)

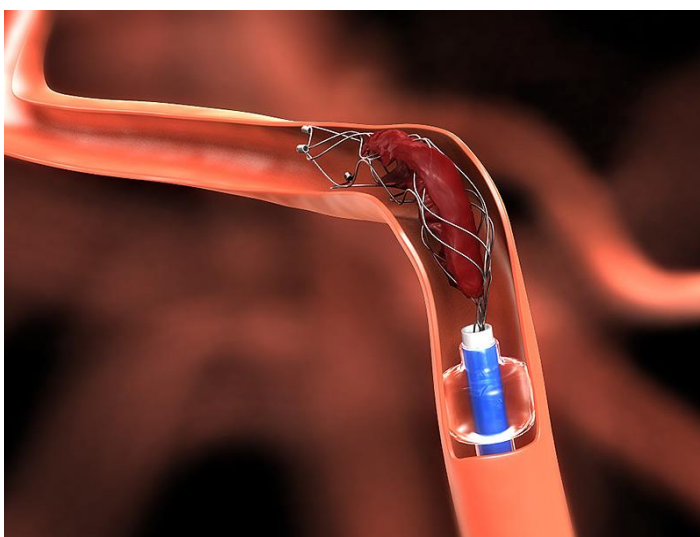


Abbildung 2: Darstellung der Thrombektomie mittels Stent Retriever.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Im Falle einer zerebralen Ischämie bilden sich im Infarktareal verschiedene läsionale Regionen aus. Im zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls verändern sich die einzelnen Anteile. Durch das Wissen, wie die einzelnen Regionen zu welchem Zeitpunkt aussehen, lässt sich durch erfahrene Neuroradiologen das Alter des Infarkts bestimmen.

An der zentralen Ischämiestelle entsteht unmittelbar der Infarktkern, welcher irreversibel geschädigtes Gewebe enthält (Diffusionsläsion in der kernspintomografischen Bildgebung). Die Anfangssymptomatik der Patienten lässt sich durch den sofortigen Funktionsausfall in diesem Gebiet erklären. Am weitesten außen liegt die Region, die als benigne Oligämie bezeichnet wird. Das Parenchym wird zwar nur eingeschränkt mit Sauerstoff und Glucose versorgt, liegt aber außerhalb des kritischen Bereichs und ist nicht vom Untergang bedroht. Zwischen Infarktkern und benigner Oligämie liegt die Penumbra (von lat. *paene umbra*, schattenähnlich; „tissue at risk“). Sie enthält minderperfundiertes (Perfusionsstörung in Bildgebung), aber in einem bestimmten Zeitfenster noch rettbares Gewebe.

(Abbildung 3)

A Schematic representation of regions of cerebral hypoperfusion

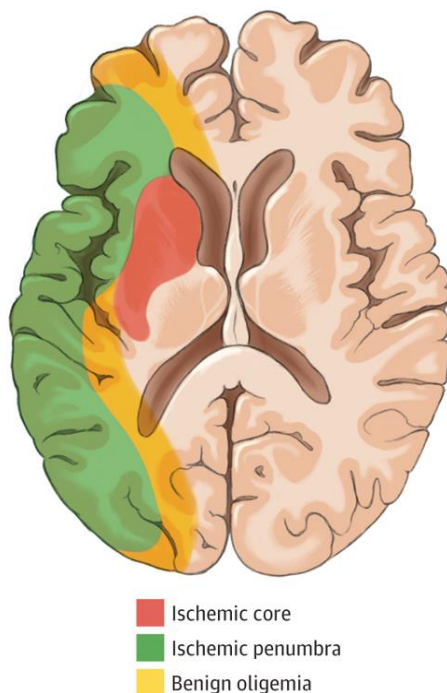


Abbildung 3: Schematische Darstellung unterschiedlicher Regionen bei akuter zerebraler Ischämie. Zentral gelegen der Infarktkern (rot), umgeben von der Penumbra (grün). Außen begrenzt durch die benigne Oligämie (gelb).

Ohne Behandlung erweitert sich das irreversibel geschädigte Gebiet, da die Neuronen in der Penumbra die Mangelversorgung nur für gewisse Zeit tolerieren.

Zur Rettung der Penumbra kann entweder eine intravenöse Thrombolyse oder eine interventionelle Thrombektomie mit dem Ziel der Rekanalisation durchgeführt werden. Allerdings sind diese Verfahren in erster Linie Patienten vorbehalten, welche den genauen Zeitpunkt des Infarkts kennen. Die Thrombolyse muss bisher innerhalb von 4,5 Stunden und die Thrombektomie innerhalb von 6 Stunden nach Infarkt begonnen worden sein.

Bei Patienten mit unklarem Symptombeginn kann dieser Zeitraum nicht bestimmt werden. Solche Patienten werden aufgrund eines erhöhten Risikos für symptomatische intrazerebrale Blutungen^{18, 19} (sICB) im Allgemeinen von den oben genannten Therapien ausgeschlossen, sodass die Penumbra zugrunde geht.

Studien (siehe unten) haben gezeigt, dass man die Therapieeignung, d. h. den erwartbaren Nutzen im Vergleich zum erwartbaren Therapierisiko, eines Patienten auch durch bildgebende Verfahren wie multimodale Computertomografien und Magnetresonanztomografien feststellen kann. Dabei wird unter anderem über sogenannte Mismatch-Konzepte versucht, potenziell rettbares Gewebe zu detektieren.

1.3 Derzeitige wissenschaftliche Erkenntnisse

Etherton et al. veröffentlichten im Mai 2018 ihre Studie²⁰ über die Eignung von bildgebender Diagnostik zur Identifizierung von Unknown onset stroke-Patienten, die für eine Reperfusionstherapie geeignet sind. Da über verschiedene Mismatch-Konzepte die Darstellung der Penumbra möglich ist und die Zeit abgeschätzt werden kann, die seit Schlaganfallbeginn vergangen ist, sollte die Bildgebung stets zur Beurteilung einer Therapieeignung herangezogen werden.

Core-Penumbra-Mismatch.

Die Wirksamkeit einer Thrombektomie oder Thrombolyse außerhalb der gängigen Zeitfenster ist inzwischen durch verschiedene prospektive randomisierte Studien belegt. Im Januar 2018 wurde die DEFUSE-3-Studie²¹ veröffentlicht. Diese hatte die Auswirkungen der Thrombektomie ab 6 – 16 Stunden nach dem Zeitpunkt, zu dem die Patienten zuletzt in normalem Zustand gesehen wurden (last known normal time, LKNT) untersucht. Patienten, die aufgrund eines DWI-PWI-Mismatch-Konzepts (siehe 1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund; Quotient von 1,8 oder höher) eine Thrombektomie erhielten, hatten nach 90 Tagen ein besseres funktionelles Outcome (mRS) als die Kontrollgruppe. Eine Reperfusion von > 90 % gelang bei 79 % der Thrombektomie-Gruppe und 18 % der Kontrollgruppe.

In der DAWN-Studie²² wird verglichen, ob bei Patienten mit LKNT vor 6 – 24 Stunden und einem Mismatch zwischen Symptomschwere und Infarktkerngröße (sog. clinical-DWI-Mismatch) eine Thrombektomie zusätzlich zur Leitlinientherapie ein besseres Outcome (mRS, NIHSS) erreicht wird, als bei alleiniger Leitlinientherapie. Patienten, die eine Thrombektomie erhielten, hatten nach 90 Tagen eine höhere Selbstständigkeit als Patienten ohne Thrombektomie (mRS < 3 bei 49 % in der Thrombektomie-Gruppe vs. 13 % in der Kontrollgruppe). Bei 77 % der Thrombektomie-Patienten konnte innerhalb von 24 Stunden eine Rekanalisation erreicht werden (Vergleich Kontrollgruppe 36 %).

DWI-FLAIR-Mismatch.

2017 erschien die randomisierte doppel-verblindete und Placebo-kontrollierte WAKE-UP-Studie von Thomalla et al.¹⁴ welche die Auswirkungen einer intravenösen Thrombolyse (Alteplase) 0,9 mg/kg KG bei WUS-Patienten mit DWI-FLAIR-Mismatch untersuchte. Ein günstiges Outcome wurde als mRS 0 – 1 definiert. Nach 90 Tagen erreichten dieses 53 % der Thrombolyse-Patienten und 42 % der Kontrollgruppe.

Schwamm et al.²³ untersuchten die Sicherheit der intravenösen Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall mit unklarem Beginn (> 4,5 – 24 Stunden). Patienten, die im MRT ein DWI-FLAIR-Mismatch aufwiesen, erhielten 0,9 mg/kg KG Alteplase, im Durchschnitt 11,2 Stunden nach LKNT. Nach 90 Tagen erreichten 39 % ein mRS von 0 – 1. 1,3 % erlitten eine sICB und 3,8 % eine Hirndrucksteigerung.

Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre befassen sich mit der Unterscheidung zwischen WUS und DUS. Kim et al.¹¹ verglichen die beiden Arten hinsichtlich grundlegender Charakteristika und die daraus resultierenden Auswirkungen auf Prognose und Therapie. Die unterschiedlichen Charaktere könnten durch verschiedene Pathomechanismen begründet sein. DUS-Patienten wiesen zum Beispiel mehr kardioembolische Infarkte auf und präsentierten sich öfter mit verändertem Mentalstatus und Aphasie. Außerdem seien sie im Durchschnitt schneller nach Symptombemerken in die Klinik gelangt und wiesen bei Mismatch-Begutachtung öfter eine Eignung für eine Lysetherapie auf. WUS-Patienten hatten häufiger Verschlüsse kleinerer Gefäße und litten unter Ataxie und Kopfschmerzen. In der Studie von Thomalla et al.¹⁴ wurden die Unterschiede von WUS- und DUS-Patienten im MRT untersucht. Grundsätzlich war bei der Hälfte (48 %) aller WUS-Patienten ein DWI-FLAIR-Mismatch innerhalb von 24 Stunden nach LKNT vorhanden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sie im 4,5 - Stunden – Fenster liegen. Auch diese Studie zeigte, dass DUS-Patienten nachdem sie aufgefunden wurden (first found abnormal time, FFAT) früher in die Klinik gelangten und häufiger unter einer Aphasie litten. Außerdem hatten sie einen durchschnittlich höheren Wert auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Score für neurologische Defizite) bei Aufnahme. Trotz des unterschiedlichen klinischen Charakters seien beide Gruppen hinsichtlich des abgeschätzten Läsionsalters im MRT gleich gewesen. Interessanterweise gab es eine Assoziation hinsichtlich der zirkadianen Rhythmik von Vorhofflimmern und WUS (06:00 – 10:00 Uhr). Außerdem litten WUS-Patienten öfter unter einem Vorhofflimmern. Kurz et al.²⁴ verglichen WUS-Patienten und Patienten mit bekanntem Schlaganfallbeginn hinsichtlich der CT-Ergebnisse. Zwischen beiden Gruppen bestand bezüglich Läsionsvolumen und Blutfluss im multimodalen CT kein Unterschied. Deswegen wurde geschlossen, dass WUS-Patienten den Schlaganfall meist in den frühen Morgenstunden kurz vor dem Erwachen erlitten. Außerdem wurden verschiedene Risikofaktoren untersucht, die mutmaßlich zum Schlaganfall in den Morgenstunden beitragen. Dazu zählt, dass die REM-Phase im Schlaf erst früh morgens eintritt und mit einer erhöhten Durchblutung sensibler und motorischer Areale und verstärkter Sympathikusaktivierung einhergeht. In dieser Zeit sei das Risiko einer Ischämie erhöht. Auch bei bekanntem Onset läge der Schlaganfall-Peak vor allem morgens ab 04:00 Uhr bis in den Vormittag hinein. Am Abend sei das Risiko geringer, unabhängig vom Schlaganfall-Subtyp und anderen Risikofaktoren. Der Schlaganfall zeige einen ähnlichen Verlauf hinsichtlich der Risikofaktoren wie der Myokardinfarkt: Endogene Faktoren sorgen in den frühen Morgenstunden für eine erhöhte Sympathikusaktivierung (erhöhten Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz) und niedrigere Fibrinolyseaktivität. Dadurch werden embolische Ereignisse begünstigt. Auch in dieser Studie wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Schlaganfallentstehung ersichtlich. Ebenfalls eine Rolle spielen die obstruktive Schlafapnoe, da diese zum einen mit den gleichen Risikofaktoren wie der Schlaganfall assoziiert ist und zum anderen vor allem morgens über eine Hyperkapnie und eine periphere Vasokonstriktion zu einer Sympathikusaktivierung führe.

1.4 Fragestellungen

Oben genannte Studienergebnisse zeigen, dass die Zahl und die Schwere der Behinderungen in der Folge akut-ischämischer Schlaganfälle durch Ausweitung der Therapieindikationen vermindert werden kann. Es ist zum einen von großer Bedeutung die unterschiedlichen Charakteristika von WUS und DUS zu kennen. Zum anderen müssen die Möglichkeiten der modernen Bildgebung bezüglich der Therapieeignung von ischämischen Schlaganfällen erkannt und vollumfänglich genutzt werden. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Unterschieden zwischen WUS- und DUS-Patienten. Die Ergebnisse sollen helfen die Behandlung, durch die Abstimmung auf die Besonderheiten der beiden Patientengruppen, zu optimieren. Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS hinsichtlich der initial durchgeführten Bildgebung (CT nativ vs. CT multimodal vs. MRT)?
2. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS, die als initiale Bildgebung entweder ein multimodales CT oder ein MRT bekommen haben, hinsichtlich der Häufigkeit eines Mismatch-Konzepts zwischen Infarktkern und Penumbra?
3. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS, die als initiale Bildgebung ein MRT bekommen haben, hinsichtlich der Häufigkeit einer daraufhin durchgeführten intravenösen Thrombolyse?
4. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS, die als initiale Bildgebung ein MRT oder ein multimodales CT bekommen haben, hinsichtlich der Häufigkeit einer daraufhin durchgeführten Thrombektomie?
5. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS hinsichtlich der initialen Schlaganfallsschwere, definiert als NIHSS bei Aufnahme?
6. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS hinsichtlich des Outcomes, definiert als:
 - a. NIHSS bei Entlassung?
 - b. Delta-NIHSS (Aufnahme – Entlassung)?
 - c. Tod während des stationären Aufenthaltes?
7. Unterscheiden sich Patienten mit WUS und DUS, die eine rekanalisierende Therapie (Thrombolyse und/oder Thrombektomie) bekommen haben, hinsichtlich des Auftretens einer symptomatischen intrazerebralen Blutung?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Dissertation wurden mittels Stroke-Datenbank und Patientenakten der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mannheim eine Liste der Schlaganfallpatienten erstellt, die im Zeitraum vom 1. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018 in dieser Klinik mit Schlaganfall bei unbekanntem Onset versorgt wurden. Zur Vorauswahl diente die Stroke-Datenbank, in der in Frage kommende Patienten mittels Anamnese und ICD-10 Diagnose überprüft wurden. Entsprachen sie den Einschlusskriterien (siehe unten), wurden die Daten aus der Patientenakte (vor allem endgültiger Arztbrief und Radiologie-Befund) erhoben.

2.2 Patientenkollektiv

Zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2018 wurden 794 Patienten mit den Diagnosen Schlaganfall in die Klinik für Neurologie aufgenommen. Bei 180 Patienten (22,67 %) war der Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht bekannt.

2.2.1 Einschlusskriterien

Um die Hauptkriterien für diese Studie zu erfüllen, durfte der genaue Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses nicht bekannt sein und die ICD-10-Diagnose 163.- Hirninfarkt musste gesichert sein.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Da sich Patienten mit einem Zeitraum zwischen LKNT und Klinikankunft von $\leq 4,5$ Stunden im definierten Zeitfenster der systemischen Lysetherapie befinden und damit nicht der Zielgruppe für diese Studie entsprechen, wurden sie außen vorgelassen. Ebenso wurden Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen FFAT und Klinikankunft die 24 Stunden sicher überschritten hatte, ausgeschlossen, da diese in den aktuellen Studien zu UOS nicht abgebildet sind und mutmaßlich nicht mehr von einer Therapie profitieren. Patienten mit einer intrazerebralen Blutung, TIA oder Amaurosis fugax wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung und Datenauswertung

Die Studiendaten wurden mit IBM® SPSS® Statistics (Version 25) ausgewertet. Die Anzahl der gültigen Fälle, die zur Auswertung genutzt wurden, variierte je nach Fragestellung.

Folgende statistische Tests kamen zur Anwendung: Der Chi-Quadrat-Test wurde benutzt, um Unterschiede in den Häufigkeiten von nominalen Werten zu vergleichen und eine Aussage über die Signifikanz der Unterschiede zu treffen. Sobald eine Zelle mit $n < 5$ besetzt war, wurde der Fisher's Exact Test zur Signifikanzprüfung verwendet. Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde angewendet, um Mittelwertsunterschiede auf Signifikanz zu prüfen. Im Rahmen der Voreinstellungen wird in SPSS zunächst mittels Levene-Tests geprüft, ob eine Varianzgleichheit der Stichproben gegeben ist. Bei ungleichen Varianzen wird eine Korrektur berechnet (ebenfalls voreingestellt). Im Falle ordinaler Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um die zentrale Tendenz zwischen zwei voneinander unabhängigen

Stichproben zu vergleichen. In der Signifikanzprüfung wurden Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ als bedeutsam interpretiert. Dabei erfolgte angesichts des explorativen Charakters der Studie keine Alpha-Fehler-Adjustierung, um kleine Unterschiede nicht zu verdecken. Eventuelle Folgestudien sollten mit einer Alphafehleradjustierung durchgeführt werden.

2.3.1 Parameter

Bei der Sichtung der Patientenakten wurden verschiedene Parameter erhoben, bei denen davon auszugehen war, dass sie für die Beantwortung der Fragestellungen und/oder für die demografische Beschreibung der Stichprobe relevant sind.

Hierzu zählen das Zeitintervall zwischen Last-known-normal-time (LKNT) und first-found-abnormal-time (FFAT) (in Stunden), zwischen FFAT und Vorstellung in der Notaufnahme/Klinikankunft (in Stunden). Waren die exakten Stundenwerte nicht zu eruieren, wurden Zeiträume definiert (< 3 h, $3 - 6$ h, $6 - 9$ h, $9 - 12$ h, > 12 h). LKNT beschreibt den Zeitpunkt, zu welchem ein Patient zuletzt in unauffälligem Zustand, also ohne Schlaganfallsymptomatik, beobachtet wurde. Dementsprechend bezeichnet FFAT den Zeitpunkt, zu dem ein Patient selbst die Symptomatik zuerst bemerkt hat oder damit gesehen wurde.

Der klinische Befund wurde anhand der NIHSS- (0 - 42) und mRS-(0 - 6) Werte von Aufnahme und Entlassung erhoben, wobei zusätzlich ein Delta-NIHSS berechnet wurde. Mithilfe des Delta-NIHSS-Wertes, welcher als Differenz zwischen NIHSS-Wert bei Aufnahme und Entlassung definiert ist, lässt sich der Verlauf der Schwere neurologischer Defizite darstellen (verbessert, verschlechtert, unverändert). Zur Charakterisierung des akuten Schlaganfalls wurden WUS und DUS unterschieden, bei Ätiologie makroangiopathisch, mikroangiopathisch, kardioembolisch, Dissektion, andere Ursache, unklare Ursache. Mit dem Radiologie-Befund wurden die initiale Bildgebung (CT nativ, CT multimodal, MRT), das Vorhandensein von Mismatch-Konzepten (CBF-CBV-Mismatch, DWI-PWI-Mismatch, DWI-FLAIR-Mismatch), einer nativen Demarkierung und eines proximalen Gefäßverschlusses erfasst. Bezüglich der Therapie wurden die Durchführung einer Thrombolyse oder Thrombektomie, sowie ggf. TICI-Werte und das Vorliegen einer sICB aus nachfolgenden Radiologie-Befunden erhoben. Intrazerebrale Blutungen nach Hirninfarkt werden klinisch und radiologisch definiert. Zur Unterteilung wurden die Definitionen aus der European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS III,²⁵) genutzt. Das klinische Kriterium war demnach erfüllt, wenn die intrazerebrale Blutung symptomatisch war (Verschlechterung der neurologischen Symptomatik um ≥ 4 Punkten auf dem NIHSS-Score). Zusätzlich musste radiologisch eine hämorrhagische Transformation erkennbar gewesen sein, deren Ausmaß und Lokalisation die klinische Verschlechterung wahrscheinlich erklärte.

Ebenfalls erfasst wurden demografische Daten wie die Aufenthaltsdauer auf der neurologischen Station im UMM (in Tagen), Geschlecht (männlich, weiblich), Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme (in Jahren), Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie (anamnestisch, Antihypertensivum in Prämedikation oder neu angesetzt), Diabetes mellitus (anamnestisch, Antidiabetikum in Prämedikation, neu angesetzt oder $HbA1c > 6,3$ %), Hyperlipidämie (anamnestisch, Lipidsenker in Prämedikation aufgrund von Hyperlipidämie oder neu diagnostiziert), Vorhofflattern/-flimmern (anamnestisch, Antiarrhythmikum/Betablocker aufgrund von VHF in Prämedikation oder neu angesetzt), koronare Herzkrankheit/Myokardinfarkt (anamnestisch oder die KHK betreffend neu diagnostiziert), Demenz (anamnestisch), aktives Tumorleiden (anamnestisch), aktueller Nikotinabusus und die Einnahme von

Antikoagulantien (direkte orale Antikoagulationen, Cumarinderivate). Die Wohnsituation wurde als möglicher protektiver Faktor erfasst. Unterschieden wurde zwischen Kategorie 1 = alleinlebend, Kategorie 2 = mit Familie/Partner lebend und Kategorie 3 = sonstige Institutionen (zum Beispiel Pflegeeinrichtung/betreutes Wohnen). Im Falle des eingetretenen Todes während des Aufenthaltes auf der neurologischen Station, wurde dies außerdem dokumentiert.

2.4 Grundlegende Methoden

2.4.1 Native Computertomografie

Gemäß den Leitlinien³ ist das kraniale CT die wichtigste apparative Diagnostik, welche in den ersten 25 Minuten nach Eintreffen des Patienten in die Klinik durchgeführt werden sollte („Time is Brain“). Hauptaufgabe des nativen CTs ist vor allem der Ausschluss (Nachweis) einer intrakraniellen Blutung, da dies eine Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse darstellt und eine andere Behandlung erfordert. Das native CT ist die Standardmethode in der Schlaganfalldiagnostik, da es in der Regel schnell verfügbar ist und eine kurze Laufzeit hat. Außerdem ist es für die Indikationsstellung einer Thrombolyse ausreichend, da dafür gemäß Leitlinienempfehlungen nur der Ausschluss einer Blutung von der Bildgebung gefordert ist. Als Folge der akuten Ischämie kommt es in den Zellen zu einem Energiemangel, welcher zum Versagen der energieabhängigen Ionenpumpen in der Zellmembran führt. Der Wassereinstrom aus dem Extrazellulärraum in die Zellen verursacht in den ersten vier Stunden nach Ischämie ein zytotoxisches Ödem. Dieses im CT sogenannte „Ischämiefrühzeichen“ führt zu Frühhypodensitäten, welche irreversiblen Zelluntergang kennzeichnen²⁶. Allerdings ist das Ischämiefrühzeichen aufgrund des geringen Kontrastes nur schwer zu erkennen. Mit Fortschreiten des Zelluntergangs werden die Hypodensitäten deutlicher sichtbar und weisen auf einen bereits demarkierten Infarkt hin.

(Abbildung 4)

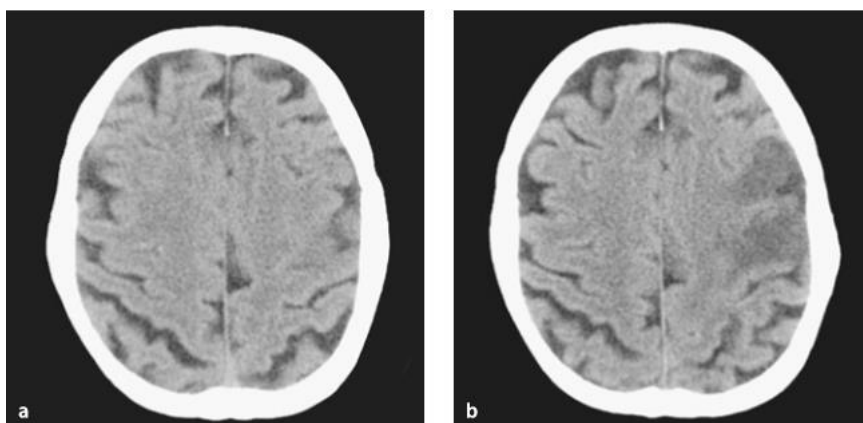


Abbildung 4: Unauffälliges natives CT eine Stunde nach Onset. b) Infarktdemarkierung nach 24 Stunden im linken Gyrus frontalis inferior und lateralen Gyrus precentralis.

2.4.2 Multimodale Computertomographie

Werden eine CT-Angiografie (CTA) und eine CT-Perfusionsdarstellung (CTP) durchgeführt, spricht man von einem multimodalen CT. Die CTA stellt mittels Kontrastmittel die Hirngefäße dar und macht somit Stenosen und Verschlüsse sichtbar. Über kontrastmittelgefüllte Kollateralarterien kann festgestellt werden, welche distal der Ischämie gelegenen Gebiete noch versorgt werden. Sobald sich das Kontrastmittel im Gehirn verteilt, steigt die Dichte des Hirngewebes im CT. Die CTP macht sich dies zunutze, um über eine Messung der Dichtewerte pro Zeit die Perfusion im Gewebe zu bestimmen. Dazu zählen auch die in dieser Studie erhobenen Parameter zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) und zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV). Der CBF zeigt, wie viel Blut 100 g Gewebemasse pro Minute passiert (Einheit ml/100g/min). Die Menge an Blutvolumen pro 100 g Gewebemasse wird durch das CBV (Einheit ml/100g) angegeben. Der CBF fällt bereits bei einer benignen Oligämie über die Penumbra bis hin zum Infarktkern kontinuierlich ab, während das CBV kompensatorisch diskret zunimmt und im Infarktkern abfällt. Der CBV-Anstieg wird demnach als Korrelat des Infarktkerns und der CBF-Abfall ohne CBV-Abfall als Korrelat der Penumbra gewertet. Dieser Mismatch aus den beiden Parametern (CBF vermindert, CBV kompensiert) hilft bei der Identifikation der Penumbra und ist laut Studien²⁷ vergleichbar mit dem Perfusions-Diffusions-Mismatch, welches sich aus der MRT Diagnostik ergibt.

(Abbildung 5)

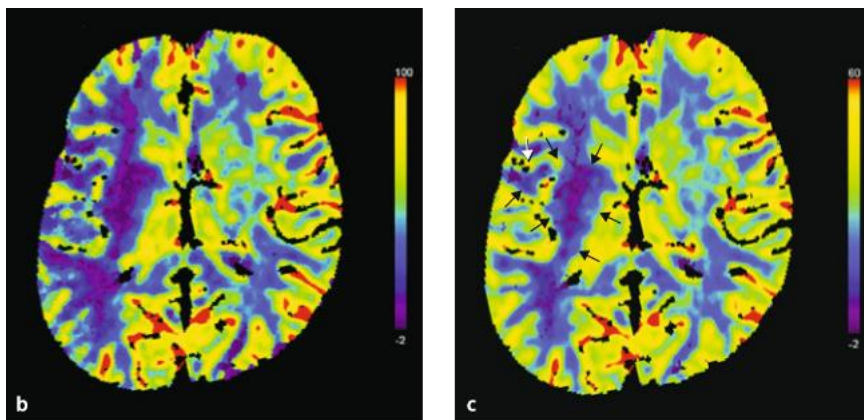


Abbildung 5: CT-Perfusion eines frischen MCA-Verschlusses rechts mit CBF-CBV-Mismatch. b) zeigt einen verminderten CBF. c) CBV-Vermindeung nur an Stellen, auf die die Pfeile zeigen.

2.4.3 Magnetresonanztomografie

Zur Abklärung eines Schlaganfalls wird das multiparametrische MRT eingesetzt, welches verschiedene Sequenzen kombiniert. Dazu zählen die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), die perfusionsgewichtete Sequenz (PWI), die MR-Angiografie, die fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) und eine blutungsspezifische Gradientenecho- und suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (T2*). Das MRT dauert länger als das CT, hat demgegenüber aber den Vorteil, innerhalb von Minuten nach einem ischämischen Ereignis Frühzeichen sichtbar zu machen. Die Bildung des zytotoxischen Ödems beginnt schon Minuten nach dem Infarkt und geht mit einem

verminderten Wasserdiffusions-koeffizienten einher (apparent diffusion coefficient, ADC), welcher sich wiederum in der DWI spiegelt. Die Mikrozirkulation, definiert als Durchblutung von Gewebekapillaren, kann mittels Perfusionsuntersuchung gemessen werden. Dazu wird das „Bolus-Track-Verfahren“ angewendet, bei dem paramagnetisches Kontrastmittel injiziert wird und dessen Anflutung im Gewebe gemessen wird. Aus dieser Messung werden die Parameter CBF, CBV, mean transit time (MTT) und Time-to-Peak (TTP) generiert. Die MTT gibt die Zeit an, die ein Kontrastmittel-Bolus braucht, um einen Gewebeabschnitt von dem arteriellen in das venöse System zu durchschreiten. Die TTP zeigt, in welcher Zeit sich ein Kontrastmittel-Bolus maximal in einem Gewebeabschnitt angereichert hat. Ist die Perfusion stärker vermindert als die Diffusion, liegt ein Mismatch vor, welches für das Vorhandensein von potenziell noch rettbarem Gewebe spricht. In der MR-Angiografie erfolgt das Sichtbarmachen intra- und extrakranieller Gefäße entweder ebenfalls über eine Kontrastmittelgabe oder mittels flusssensitiver Sequenzen (Time-of-Flight, ToF). Die FLAIR-Sequenz dient zur Unterscheidung zwischen gewebsgebundener und freier Flüssigkeit, indem sie das MR-Signal der freien Flüssigkeit unterdrückt, die dann auf dem Bild dunkel bleibt, wohingegen sich gewebsgebundene Flüssigkeit hell (hyperintens) abhebt. Die Signalintensität steigt wenige Stunden nach einem Schlaganfall, wodurch ein FLAIR-positiver Befund entsteht. Ein FLAIR-negativer Befund bei vorhandener Diffusionsminderung ist ein 83 %iger positiver prädiktiver Wert dafür, dass der Infarkt vermutlich noch keine 4,5 Stunden zurückliegt und somit eine intravenöse und/oder interventionelle Therapie erfolgreich sein kann²⁸ ; sog. DWI-FLAIR-Mismatch.

(Abbildung 6)

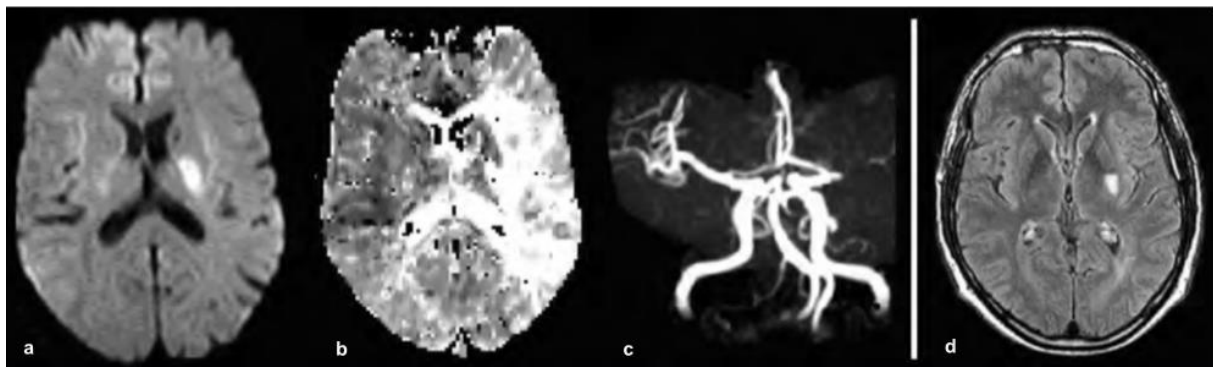


Abbildung 6: MRT-Bilder eines Mediainfarkts links. a) Diffusionsläsion hinterer Kapselschenkel. b) Perfusionsminderung im Medialstromgebiet. c) Proximaler Verschluss A. cerebri media in der MRA. d) Endgültige Läsion nach i.v. Thrombolyse mit rtPA.

(Abbildung 7)

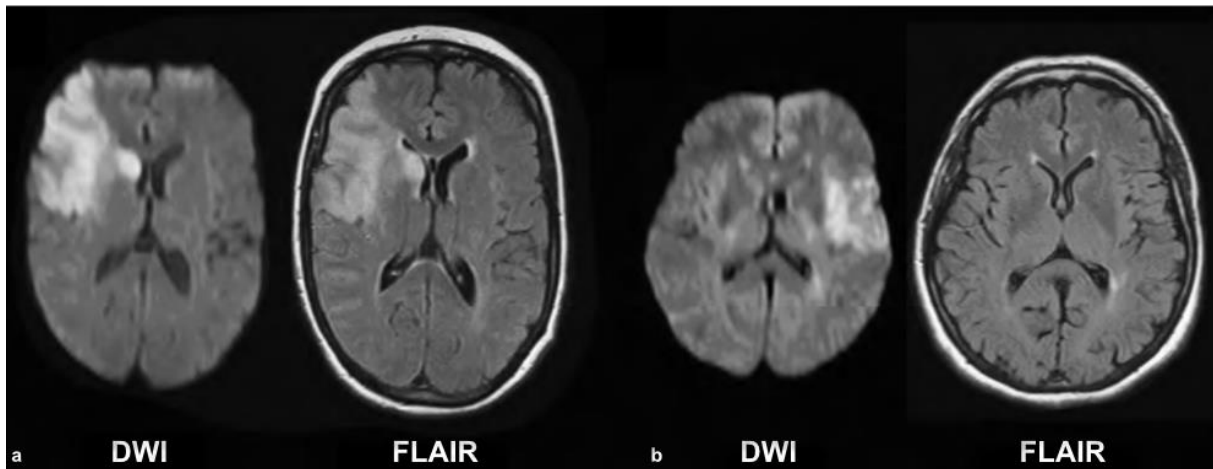


Abbildung 7: MRT eines frontotemporalen Infarkts rechts (a) und eines temporalen Infarkts links (b) mit FLAIR und diffusionsgewichteter Sequenz. a) 282 Minuten nach Onset im FLAIR bereits demarkiert. b) 125 Minuten nach Onset noch "FLAIR-negativ". Quelle: Georg Thieme Verlag KG "Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall ", Thomalla, DOI 10.1055/s-0029-1220430, Akt Neurol 2009; 36: 354-367, Abb. 6

2.4.4 Schweregradeinteilung

Es existieren verschiedene Score-Systeme, um den Schweregrad eines Schlaganfalls festzulegen. Mit ihnen können die Anfallsschwere zu Beginn und im Verlauf festgehalten und beurteilt werden.

2.4.4.1 National Institutes of Health Stroke Scale

Die National Institutes of Health Stroke Scale (Tabelle 1) umfasst 0 (keine Symptomatik) bis 42 (tot) Punkte. Beurteilt werden Bewusstsein, Orientierung, Umsetzen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Motorik, Ataxien, Sensibilität, Sprache, Bewegungsausführung und das Vorhandensein eines Neglects. Neben Anfallsschwerebestimmung und Verlaufsbeurteilung, kann er für die Indikationsstellung einer Therapie hilfreich sein.

Vigilanz	0 – wach 1 – benommen 2 – somnolent 3 – komatös
Orientierung (Frage nach Monat und Alter)	0 – beide Fragen richtig beantwortet 1 – eine Frage richtig beantwortet 2 – keine Frage richtig beantwortet
Befolgung von Aufforderungen (Augen öffnen und nicht-paretische Hand öffnen und schließen)	0 – beide Aufgaben richtig ausgeführt 1 – eine Aufgabe richtig ausgeführt 2 – keine Aufgabe richtig ausgeführt
Okulomotorik	0 – normal 1 – partielle Blickparese 2 – komplette Blickparese
Gesichtsfeld	0 – keine Einschränkung 1 – partielle Hemianopsie 2 – komplette Hemianopsie 3 – bilaterale Hemianopsie
Fazialisparese	0 – normale symmetrische Bewegungen 1 – geringe Parese 2 – partielle Parese 3 – vollständige Parese
Motorik Arme	0 – kein Absinken 1 – Absinken 2 – Anheben gegen Schwerkraft 3 – kein Anheben gegen Schwerkraft 4 – keine Bewegung
Motorik Beine	0 – kein Absinken 1 – Absinken 2 – Anheben gegen Schwerkraft 3 – kein Anheben gegen Schwerkraft 4 – keine Bewegung
Extremitätenataxie	0 – fehlend 1 – in einer Extremität 2 – in zwei Extremitäten
Sensibilität	0 – normal 1 – leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust 2 – schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
Sprache	0 – normal 1 – leichte bis mittelschwere Aphasie 2 – schwere Aphasie 3 – stumm, globale Aphasie
Dysarthrie	0 – keine 1 – leicht bis mittelschwer 2 – schwer
Neglect	0 – kein 1 – visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung 2 – schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität

Tabelle 1: National Institutes of Stroke Scale orientiert an der Vorlage der Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen (GQH), zitiert am 25.05.2020, https://www.gqhnet.de/leistungsbereiche/schlaganfall/sa_dokumentationsboegen/sa_reha_nihss

2.4.4.2 *Modified Rankin Scale*

Die modifizierte Rankin-Skala erfasst das Ausmaß einer Behinderung direkt nach dem Schlaganfall, im Verlauf und die dadurch entstehende Beeinträchtigung im Alltag²⁹.

0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. mit Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

Tabelle 2: Modified Rankin Scale orientiert an der Vorlage des FAST Schlaganfallkonsortiums Rhein-Neckar, zitiert am 16.05.2020, https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/FAST/Modified_Rankin_Scale.pdf

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Geschlechts- und Altersverteilung

Zwischen dem 01. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2018 wurden die Daten von 180 Patienten ausgewertet. Davon waren 83 (46,1 %) Patienten weiblich und 97 (53,9 %) Patienten männlich. 134 von 180 Patienten (74,4 %) wurden der Gruppe der WUS-Patienten zugeordnet, die übrigen 46 (25,6 %) der Gruppe der DUS-Patienten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $75,5 \pm 12,5$ Jahren. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste 100 Jahre.

3.1.1 Unterschiede in der Wahl der Bildgebung

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern sich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der initial durchgeführten Bildgebung unterschieden. Es wurde zwischen nativem CT, multimodalem CT und MRT differenziert, wobei nur die jeweils erste Bildgebung nach Ankunft in der zentralen Notaufnahme dokumentiert wurde.

Insgesamt erhielten 53 der 180 (29,4 %) Patienten ein natives CT als initiale radiologische Diagnostik, 39 (21,7 %) ein multimodales CT und 88 (48,9 %) ein MRT. Von 134 WUS-Patienten bekamen 33 (24,6 %) ein natives CT, 29 (21,6 %) ein multimodales CT und 72 (53,7 %) ein MRT. 20 (43,5 %) der DUS-Patienten erhielten ein natives CT, 10 (21,7 %) ein multimodales CT und 16 (34,8 %) ein MRT. Statistisch relevant waren die Häufigkeitsunterschiede zwischen WUS- und DUS-Patienten innerhalb der Nativ-CT- und MRT-Gruppe, wobei WUS-Patienten signifikant häufiger ein MRT als initiale Bildgebung erhielten ($p = 0,027$). Bei DUS-Patienten wurde mit statistischer Signifikanz ($p = 0,016$) häufiger lediglich ein Nativ-CT durchgeführt (siehe Tabelle 3).

	CT nativ	CT multimodal	MRT	Gesamt
WUS (n, %)	33 24,6 %	29 21,6 %	72 53,7 %	134 74,4 %
DUS (n, %)	20 43,5 %	10 21,7 %	16 34,8 %	46 25,6 %
Gesamt (n, %)	53 29,4 %	39 21,7 %	88 48,9 %	180 100,0 %
Signifikanz	$p = 0,016$	$p = 0,989$	$p = 0,027$	

Tabelle 3: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der initial durchgeführten Bildgebung. [n = 180]

(Abbildung 8)

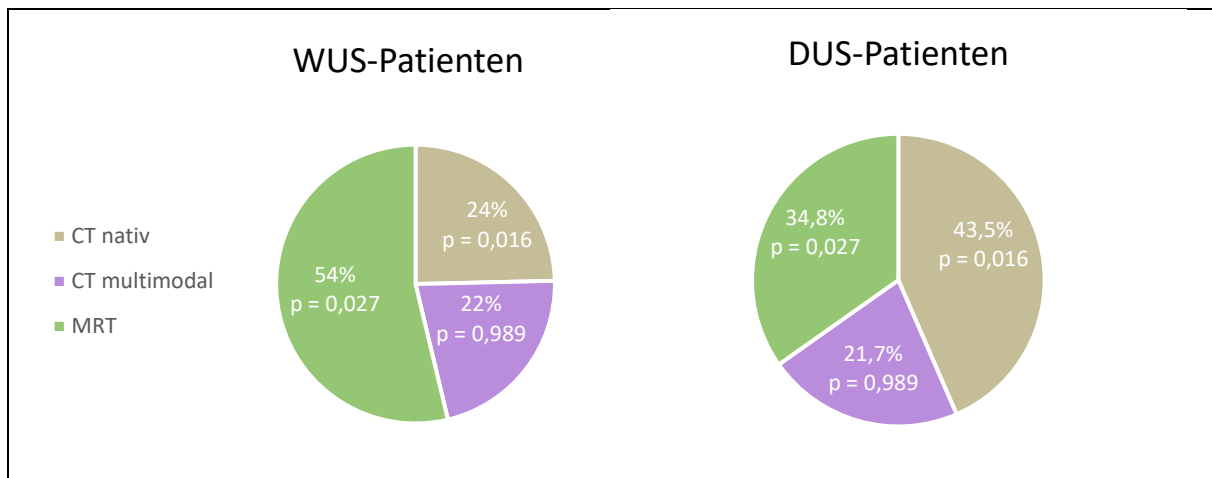


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Verteilung von WUS- und DUS-Patienten im Hinblick auf die initial erhaltene Bildgebung.

3.1.2 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Mismatch-Konzepten

Es wurde untersucht, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit eines Mismatch-Befundes zwischen WUS- und DUS-Patienten gibt. Da ein multimodales CT oder MRT Voraussetzung für die Feststellung eines Mismatch-Konzepts ist, wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die eines von beidem als Initialdiagnostik erhalten haben, sodass der Stichprobenumfang 127 Patienten beträgt. Davon hatten 101 Patienten (79,5 %) einen WUS und 26 Patienten (20,5 %) einen DUS.

Ein Patient wurde als Mismatch-positiv gewertet, sobald mindestens ein Mismatch (CBF-CBV-Mismatch, DWI-PWI-Mismatch, DWI-FLAIR-Mismatch) vorhanden war. Die Anzahl der Gesamt-Mismatch-Konzepte pro Patienten war für die Beantwortung dieser Fragestellung nicht relevant. Bezüglich der Art und Ausprägung des Mismatch-Konzepts wurde nicht unterschieden. Die Entscheidung wurde auf Grundlage des radiologischen Befundes getroffen.

Bei 25 (24,8 %) von 101 WUS-Patienten und 8 (30,8 %) von 26 DUS-Patienten wurde ein Mismatch befundet. Insgesamt hatten somit 33 (26,0%) der 127 Patienten ein Mismatch-positives Ergebnis. Statistisch ergab sich in Bezug auf die Häufigkeit eines Mismatch-Befundes kein Unterschied zwischen WUS- und DUS-Patienten ($p = 0,533$) (siehe Tabelle 4).

	Mismatch	Gesamt
WUS (n, %)	25 24,8 %	101 79,5 %
DUS (n, %)	8 30,8 %	26 20,5 %
Gesamt (n, %)	33 26,0 %	127 100,0 %
Signifikanz	$p = 0,533$	

Tabelle 4: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit multimodalem CT oder MRT als initiale Bildgebung bezüglich des Vorhandenseins von CBF-CBV-Mismatch oder DWI-PWI-Mismatch oder DWI-FLAIR-Mismatch. [$n = 127$]

3.1.3 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Lysetherapie

Die Option einer intravenösen Thrombolyse ergibt sich Patienten mit Schlaganfall in unklarem Zeitfenster bei Nachweis eines DWI-FLAIR-Mismatches in der MR-Bildgebung. Von dem gesamten Patientenkollektiv bekamen 88 (48,9 %) Patienten ein MRT als initiale Bildgebung. Es wurde verglichen, ob es unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen bei der Durchführung einer intravenösen Thrombolyse mit rtPA zwischen WUS- und DUS-Patienten gab, welche initial ein MRT erhielten.

Die Frage, ob eine Lysetherapie durchgeführt wurde oder nicht, ließ sich mit Hilfe der Patientenakten beziehungsweise des Arztbriefes beantworten.

Von den insgesamt 88 Patienten waren 72 (81,1 %) der WUS-Gruppe und 16 (18,2%) der DUS-Gruppe zuzuordnen. Insgesamt wurden 6 (6,8 %) der 88 Patienten mit einer Lysetherapie behandelt, wobei 3 (4,2 %) WUS- und 3 (18,8 %) DUS- Patienten waren. Zwar haben prozentual mehr DUS-Patienten eine Thrombolyse erhalten, der p-Wert für statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht (siehe Tabelle 5).

	Thrombolyse	Gesamt
WUS (n, %)	3 4,2 %	72 81,8 %
DUS (n, %)	3 18,8 %	16 18,2 %
Gesamt (n, %)	6 6,8 %	88 100,0 %
Signifikanz	p = 0,071	

Tabelle 5: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit MRT als initiale Bildgebung bezüglich der Durchführung einer intravenösen Thrombolyse mit rtPA. [n = 88]

3.1.4 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Thrombektomie

Die Indikation zur Thrombektomie bei Patienten mit Schlaganfall in unklarem Zeitfenster kann sich bei Nachweis eines proximalen Gefäßverschlusses und eines Mismatch-Befundes (DWI-PWI-Mismatch, Clinical-DWI-Mismatch, CBF-CBV-Mismatch, DWI-FLAIR-Mismatch) ergeben. Für die Fragestellung wurden daher 127 Patienten berücksichtigt, die als initiale Bildgebung ein multimodales CT oder MRT erhalten haben. 8 weitere Patienten bekamen als initiale Bildgebung ein natives CT und daraufhin weitere Bildgebung mit der Fragestellung nach der Eignung zur Thrombektomie, so dass insgesamt 26 (14,4 %) von 180 Patienten eine Thrombektomie erhielten.

Mit der folgenden Tabelle soll die Frage beantwortet werden, inwiefern sich WUS- und DUS-Patienten, die ein multimodales CT oder MRT erhalten haben, in der Häufigkeit einer durchgeführten interventionellen Thrombektomie unterscheiden.

Von den berücksichtigten 127 Patienten hatten 101 (79,5 %) einen WUS und 26 (20,5 %) einen DUS. Insgesamt bekamen 18 (14,2 %) der 127 Patienten eine Thrombektomie. Von den 101 WUS-Patienten bekamen 16 (15,8 %) eine Thrombektomie. Von den 26 DUS-Patienten waren es 2 (7,7 %). Mit einem p = 0,363 sind die Ergebnisse der Auswertung statistisch nicht signifikant. Es fällt jedoch auf, dass numerisch von den 127 Patienten mehr WUS- als DUS-Patienten eine Thrombektomie erhielten (15,8 % vs. 7,7 %) (siehe Tabelle 6).

	Thrombektomie	Gesamt
WUS (n, %)	16 15,8 %	101 79,5 %
DUS (n, %)	2 7,7 %	26 20,5 %
Gesamt (n, %)	18 14,2 %	127 100,0 %
Signifikanz	p = 0,363	

Tabelle 6: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit multimodalem CT oder MRT als initiale Bildgebung hinsichtlich der Durchführung einer interventionellen Thrombektomie. [n = 127]

3.1.5 Unterschiede in der Schwere des Schlaganfalls bei Aufnahme

Zur Beantwortung der Frage, inwiefern sich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich ihres anfänglichen Schlaganfall-Schweregrades unterscheiden, wurde der NIHSS-Score (siehe oben) bei Aufnahme herangezogen.

Der mittlere NIHSS-Score von WUS-Patienten bei Aufnahme betrug $8,6 \pm 7,6$, von DUS-Patienten $14,2 \pm 8,5$.

Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Anfangsschwere des Schlaganfalls zwischen WUS- und DUS-Patienten (Mittelwert $8,6$ vs. $14,2$, $p < 0,001$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 9), wobei DUS-Patienten ein schwereres Defizit bei Aufnahme aufwiesen.

3.1.6 Unterschiede im funktionellen Outcome

Zur Beurteilung des funktionellen Outcomes wurde der NIHSS-Score bei Entlassung herangezogen. Der mittlere NIHSS-Score von WUS-Patienten bei Entlassung betrug $8,1 \pm 10,8$, von DUS-Patienten $13,6 \pm 15,0$. Mit einem p-Wert von $0,026$ ergeben sich signifikante Unterschiede im Outcome.

Hierbei wiesen DUS-Patienten auch bei Entlassung eine höhere Beeinträchtigung (gemäß NIHSS-Einteilung) auf (siehe Tabelle 7 und Abbildung 9).

		Mittlere NIHSS	Signifikanz
NIHSS bei Aufnahme	WUS	$8,6 \pm 7,6$	$p < 0,001$
	DUS	$14,2 \pm 8,5$	
NIHSS bei Entlassung	WUS	$8,1 \pm 10,8$	$p = 0,026$
	DUS	$13,6 \pm 15,0$	
Delta-NIHSS	WUS	$-0,5 \pm 8,1$	$p = 0,954$
	DUS	$-0,6 \pm 11,0$	

Tabelle 7: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der NIHSS-Mittelwerte. [n = 180]

(Abbildung 9)

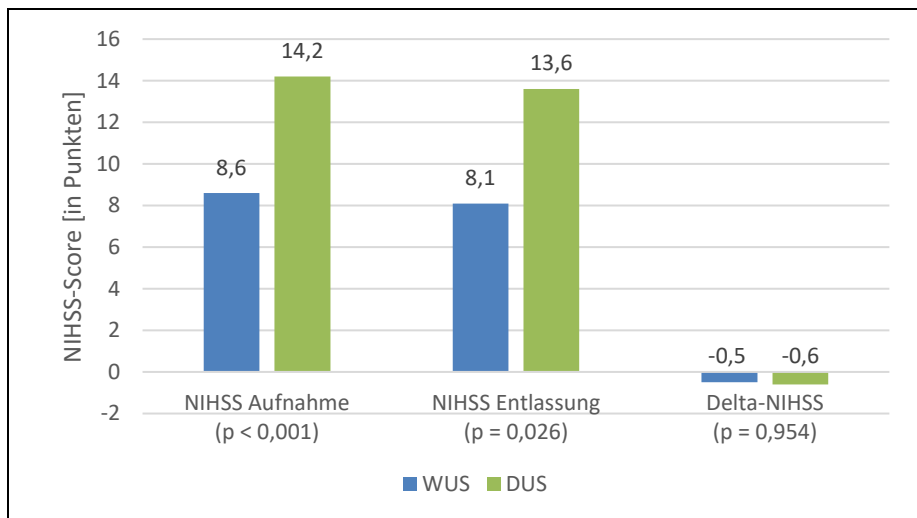


Abbildung 9: Schematische Darstellung der mittelwertigen NIHSS-Werte von WUS- und DUS-Patienten bei Aufnahme und Entlassung. Die daraus gebildete Differenz ist als Delta-NIHSS dargestellt.

3.1.7 Unterschiede im Verlauf der Schlaganfallsschwere

Für beide Patientengruppen wurde ein Delta aus dem NIHSS-Score bei Aufnahme und Entlassung als Maß der Erholung während des stationären Aufenthaltes berechnet. Die Differenz der NIHSS-Werte (Aufnahme und Entlassung) bei WUS-Patienten belief sich auf $-0,5 \pm 8,1$. In der DUS-Kohorte lag sie bei $-0,6 \pm 11,0$. Diese geringen Unterschiede haben keine statistische Relevanz ($p = 0,954$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 9).

3.1.8 Unterschiede in der Häufigkeit des stationär eingetretenen Todes

Von 180 Patienten sind insgesamt 16 (8,9 %) stationär verstorben, wovon jeweils 8 (6,0 %) zu der WUS- und 8 (17,4 %) zu der DUS-Patientengruppe gehörten. Patienten aus der DUS-Kohorte verstarben signifikant häufiger ($p = 0,019$) (siehe Tabelle 8).

	Stationäre Todesfälle	Gesamt
WUS (n, %)	8 6,0 %	134 74,4 %
DUS (n, %)	8 17,4 %	46 25,6 %
Gesamt (n, %)	16 8,9 %	180 100,0 %
Signifikanz	$p = 0,019$	

Tabelle 8: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich stationärer Todesfälle nach ischämischem Schlaganfall. [n = 180]

3.1.9 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der sICB

Im Folgenden soll anhand von 28 Patienten, welche eine Thrombolyse und/oder eine Thrombektomie als Therapie erhalten haben, verglichen werden, ob es einen Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von symptomatischen intrazerebralen Blutungen gab. Insgesamt haben 31 Patienten eine Thrombolyse und/oder Thrombektomie erhalten, die verwertbaren Daten beschränken sich auf 28 Patientendaten. Bei den übrigen drei Patienten wurde keine Verlaufsbildgebung durchgeführt, sie zeigten allerdings auch keine klinische Verschlechterung. Herausgekommen ist, dass 2 (7,1 %) der 28 Patienten eine sICB nach der Therapie erlitten haben. Beide gehörten zur Gruppe der WUS-Patienten (von 21 Patienten entsprechend 9,5 %) und hatten zuvor eine Thrombektomie erhalten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit, mit der eine sICB nach Therapie bei auftrat.

	sICB	Gesamt
WUS (n, %)	2 9,5 %	21
DUS (n, %)	0 0,00 %	7
Gesamt (n, %)	2 7,1 %	28 100,0 %
Signifikanz	p = 1,000	

Tabelle 9: Vergleich WUS- und DUS-Patienten, die als Therapie eine Thrombolyse und/oder Thrombektomie erhalten haben, in Bezug auf daraufhin eingetretene symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB). [n = 28]

3.2 Nebenergebnisse

Im Folgenden werden WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich weiterer klinischer Parameter gegenübergestellt. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten aller 180 Patienten berücksichtigt (siehe Tabelle 10).

		WUS	DUS	Gesamt	Signifikanz	N
Geschlecht	Weiblich (n, %)	53 39,6 %	30 65,2 %	83 46,1 %	p = 0,003	180
	Männlich (n, %)	81 60,4 %	16 34,8 %	97 53,9 %		
	Arterielle Hypertonie (n, %)	96 71,6 %	32 69,6 %	128 71,1 %	p = 0,789	180
	Diabetes mellitus (n, %)	42 31,6 %	9 19,6 %	51 28,5 %	p = 0,120	179
	Hyper- lipidämie (n, %)	18 13,4 %	4 8,7 %	22 12,2 %	p = 0,602	180
	Aktueller Nikotinabusus (n, %)	18 13,4 %	1 2,2 %	19 10,6 %	p = 0,047	180
	VHF (n, %)	44 32,8 %	13 28,3 %	57 31,7 %	p = 0,565	180
	KHK / Z. n. Myokardinfarkt (n, %)	28 20,9 %	5 10,9 %	33 18,3 %	p = 0,129	180
	Demenz (n, %)	12 9,0 %	6 13,0 %	18 10,0 %	p = 0,425	180
	Aktuelles Tumorleiden (n, %)	13 9,8 %	6 13,0 %	19 10,7 %	p = 0,546	178
	Anti- koagulation (n, %)	33 24,8 %	16 35,6 %	49 27,5 %	p = 0,163	178
Wohnsituation	Alleinlebend (n, %)	34 27,0 %	17 37,0 %	51 29,7 %	p = 0,059	172
	Mit Familie/Partner (n, %)	72 57,1 %	17 37,0 %	89 51,7 %		
	Sonstiges (n, %)	20 15,9 %	12 26,1 %	32 18,6 %		

Tabelle 10: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich klinischer Parameter.

3.2.1 Geschlecht

83 (46,1 %) Patienten waren weiblich und 97 (53,9 %) männlich. Unter den 134 WUS-Patienten sind 53 (39,6 %) Frauen und 81 (60,4 %) Männer. In der DUS-Kategorie (n = 46) befanden sich 30 (65,2 %) Frauen und 16 (34,8 %) Männer.

Männer sind häufiger mit einer Schlaganfallsymptomatik erwacht als Frauen, wohingegen Frauen aus dem Wachzustand heraus fast doppelt so oft einen Schlaganfall erlitten. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Unterschiede zufällig entstanden sind, beträgt mit einem $p < 0,010$ weniger als 1 %.

3.2.2 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist definiert als Blutdruckwerte höher als 140/90 mmHg (Grad I). Zwischen den einzelnen Schweregraden wurde nicht weiter unterschieden. Insgesamt litten 128 (71,1 %) Patienten unter Bluthochdruck. Von den 134 WUS-Patienten bekamen 96 (71,6 %) Patienten die Diagnose, von den 46 DUS-Patienten 32 (69,6 %). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Schlaganfallgruppen in Bezug auf das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie ($p > 0,050$).

3.2.3 Diabetes mellitus

Bei 179 Patienten war angegeben, ob sie einen Diabetes mellitus haben, was bei 51 (28,5 %) der Fall war. 42 (31,6 %) von 133 WUS-Patienten und 9 (19,6 %) von 46 DUS-Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. Die Unterschiede sind statistisch nicht eindeutig ($p > 0,050$), obwohl es unter den WUS-Patienten mehr Typ II Diabetiker gab.

3.2.4 Hyperlipidämie

22 Patienten hatten die Diagnose Hyperlipidämie, wobei 18 (13,4 % von 134) zur WUS- und 4 (8,7 % von 46) zur DUS-Gruppe gehörten. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.5 Aktueller Nikotinabusus

Bei Aufnahme hatten 19 (10,6 %) der Patienten angegeben, aktuell zu rauchen. Von den WUS-Patienten waren es 18 (13,4 % von 134), aus der Gruppe der DUS-Patienten war es nur eine Person (2,2 % von 46). Da $p < 0,050$ ist, kann man die Aussage treffen, dass unter den WUS-Patienten zum Zeitpunkt des Schlagfalls mehr Raucher waren.

3.2.6 Vorhofflimmern

57 (31,7 %) Patienten hatten Vorhofflimmern als relevante Nebendiagnose. Aus der Gruppe der WUS-Patienten waren es 44 (32,8 % von 134), aus der Gruppe der DUS-Patienten 13 (28,3 % von 46). Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.7 Koronare Herzerkrankung / Zustand nach Myokardinfarkt

33 (18,3 %) Patienten litten unter einer dokumentierten KHK oder hatten einen Myokardinfarkt in der Anamnese. Unter den WUS-Patienten waren es 28 (20,9 % von 134), aus der DUS-Gruppe mit 5 (10,9 % von 46) Patienten etwa halb so viele. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.8 Demenz

Insgesamt hatten 18 (10,0 %) Patienten eine diagnostizierte Demenz, wovon 12 (9,0 % von 134) auf die WUS- und 6 (13,0 % von 46) auf die DUS-Gruppe entfielen. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.9 Aktuelles Tumorleiden

Zum Zeitpunkt der Aufnahme, hatten 19 (10,7 %) von 178 Patienten eine Tumorerkrankung. Davon zählten 13 (9,8 % von 132) zur WUS- und 6 (13,0 % von 46) zur DUS-Gruppe. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.10 Antikoagulation

Zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 49 (27,5 %) von 178 Patienten ein Medikament zur Antikoagulation in ihrer aktuellen Medikation. 33 (24,8 % von 133) waren WUS-Patienten, die restlichen 16 (35,6 % von 45) waren DUS-Patienten. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

3.2.11 Wohnsituation

Bei 172 Patienten waren die Wohnverhältnisse aus den Akten zu entnehmen. Beachtet wurden zwar die aktuellen Wohnverhältnisse, nicht aber, ob die Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls allein etc. waren.

Insgesamt lebten 51 (29,7 %) Patienten allein, wovon 34 (27,0 % von 126) einen WUS und 17 (37,0 % von 46) einen DUS erlitten. Mit Partner oder Familie zusammen lebten 89 (51,7 %) Patienten, davon 72 (57,1 % von 126) der WUS-Patienten und 17 (37,0 % von 46) der DUS-Patienten. 32 (18,6 %) Patienten zählten zu Kategorie 3, wovon 20 (15,9 % von 126) zur WUS- und 12 (26,1 % von 46) zur DUS-Gruppe zählten. Obwohl die Ergebnisse formal die Signifikanz knapp verfehlt haben ($p = 0,059$), fällt doch auf, dass WUS-Patienten häufiger in Gesellschaft (Kategorie 2) lebten, wohingegen DUS-Patienten eher allein oder in einer Einrichtung lebten.

3.2.12 Alter

Erfasst wurde das Alter, welches die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten. In der Gruppe der WUS-Patienten (134) betrug das mittlere Lebensalter $73,8 \pm 12,0$ Jahre. Das mittlere Lebensalter der 46 DUS-Patienten lag mit $77,2 \pm 12,9$ ungefähr 3,4 Jahre darüber. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ($p > 0,050$).

		Mittleres Alter	Gesamt	Signifikanz
Alter	WUS	$73,8 \pm 12,0$	134	$p = 0,109$
	DUS	$77,2 \pm 12,9$	46	

Tabelle 11: Vergleich WUS- und DUS-Patienten bezüglich Lebensalter bei klinischer Aufnahme. [n = 180]

3.2.13 Zeitspanne zwischen LKNT und FFAT

Die Zeitspanne zwischen LKNT und FFAT definiert den maximal möglichen Zeitraum zwischen Symptombeginn und Auffindesituation. Bei 80 Patienten (62 WUS- und 18 DUS-Patienten) konnte das Intervall zwischen LKNT und FFAT berechnet, beziehungsweise annähernd genau bestimmt werden (siehe Tabelle 12 und 13).

Die mittlere Zeitspanne in der Gruppe der WUS-Patienten betrug $7,5 \text{ Std} \pm 3,3$. Bei den DUS-Patienten war diese mit $4,8 \pm 2,5$ Stunden circa 2,7 Stunden kürzer.

Das kürzeste Zeitintervall zwischen LKNT und FFAT betrug < 3 Stunden. Insgesamt lagen 5 (6,3 %) der 80 Patienten in diesem Intervall, wovon 1 (1,6 % von 62) aus der WUS-Gruppe stammte und 4 (22,2 % von 18) aus der DUS-Gruppe. In dem Zeitraum von 3-6 Stunden lagen 28 (35,0 %) der Patienten. 19 (30,6 %) davon waren WUS- und die übrigen 9 (50,0 %) DUS-Patienten. Im LKNT-FFAT-Intervall von 6-9 Stunden lagen

mit 29 (36,3 %) die meisten Patienten. Von ihnen gehörten 26 (41,9 %) zur WUS- und 3 (16,7 %) zur DUS-Gruppe. Die größten Differenzen zwischen den Gruppen im Zeitintervall gab es in der Kategorie 9-12 Stunden. 10 (12,5 %) Patienten gehörten in diese Kategorie, wovon 8 (12,9 %) der WUS- und 2 (11,1 %) der DUS-Gruppe angehörten. Zur letzten Kategorie gehörten alle Patienten, deren LKNT-FFAT-Zeitspanne > 12 Stunden beträgt. Insgesamt waren das 8 (10,0 %), wobei es sich ausschließlich um WUS-Patienten (12,9 % aller 62) handelte.

Mit einem $p < 0,010$ sind die Ergebnisse hochsignifikant.

Unabhängig der Gruppen konnte man beobachten, dass bei einem Großteil (71,3 %) der Patienten von der letzten unauffälligen Beobachtung bis zum Bemerkens der Symptome zwischen 3 und 9 Stunden vergangen sind. Außerdem zeigte sich, dass die DUS-Patienten eher in die früheren Zeiträume (< 3 Stunden und 3 - 6 Stunden) eingeteilt werden konnten, wohingegen bei den WUS-Patienten öfter mehr Zeit vergangen ist (6 - 9 Stunden, 9 - 12 Stunden, > 12 Stunden). Patienten, die unabhängig vom Nachtschlaf einen Schlaganfall erlitten haben, schienen die Symptome also entweder schneller selbst zu bemerken oder wurden schneller damit entdeckt.

LKNT bis FFAT	WUS	DUS	Gesamt
< 3 Stunden (n, %)	1 1,6 %	4 22,2 %	5 6,3 %
3 – 6 Stunden (n, %)	19 30,6 %	9 50,0 %	28 35,0 %
6 – 9 Stunden (n, %)	26 41,9 %	3 16,7 %	29 36,3 %
9 – 12 Stunden (n, %)	8 12,9 %	2 11,1 %	10 12,5 %
> 12 Stunden (n, %)	8 12,9 %	0 0,0 %	8 10,0 %
Gesamt	62	18	80

Tabelle 12: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich des Zeitraums zwischen LKNT und FFAT. [n = 80] [p = 0,005]

	Mittelwert Zeit LKNT - FFAT	Gesamt
WUS	7,5 ± 3,3	62
DUS	4,8 ± 2,5	18

Tabelle 13: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich Zeit (in Stunden) zwischen LKNT und FFAT. [n = 80] [p = 0,002]

4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede zwischen WUS- und DUS-Patienten festzustellen, die besonderen Charakteristika zu erkennen und folglich die medizinische Versorgung der Patienten optimieren zu können. Dazu wurden 180 Patienten, die mit unklarem Schlaganfall-Onset zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2018 in das Universitätsklinikum Mannheim eingeliefert wurden, retrospektiv analysiert.

4.1 Unterschiede in der Wahl der Bildgebung

Bei der Wahl der initialen Bildgebung müssen verschiedene Dinge wie der Zustand des Patienten und die individuelle Fragestellung beachtet werden (siehe Kapitel 2.4.1 – 2.4.3). Die Entscheidung darüber, welche Bildgebung die Patienten in den jeweiligen Kohorten primär erhalten sollten, wies Unterschiede auf. Das multimodale CT und das MRT sind qualitativ insgesamt hochwertiger und aussagekräftiger als das native CT, sodass sich die Patienten in zwei Gruppen einteilen lassen. In der Gruppe mit der grundsätzlich hochwertigeren Bildgebung (multimodales CT oder MRT) waren 75,4 % der WUS- und 56,5 % der DUS-Patienten. DUS-Patienten erhielten initial signifikant öfter nur ein natives CT (43,5 % vs. 24,6 %). Die Verteilung der multimodalen CT-Bildgebung war für beide Kohorten annähernd gleich (21,6 % WUS- vs. 21,7 % DUS-Patienten).

Signifikante Unterschiede waren auch bei der Verteilung der MRT-Bildgebung zu finden. Diese haben WUS-Patienten häufiger erhalten (53,7 % vs. 34,8 %). Eine Studie von Thomalla et al.¹⁴ hat ebenso wie diese Arbeit gezeigt, dass die radiologischen Befunde in Bezug auf die Häufigkeit eines Mismatch-Befundes von WUS- und DUS-Patienten ähnlich sind. Trotzdem bekommen DUS-Patienten häufiger die weniger hochwertigere Bildgebung und haben damit einen Nachteil bei der Indikationsstellung für eine Therapie. Kim et al.¹¹ haben zusätzlich herausgefunden, dass Patienten mit einem DUS insgesamt früher im Krankenhaus eintreffen (geringeres Intervall zwischen LKNT und Ankunft in der zentralen Notaufnahme). Vor diesem Hintergrund ist kritisch zu hinterfragen, warum DUS-Patienten initial signifikant häufiger kein multimodales CT oder MRT erhielten. Grund dafür könnte sein, dass ein natives CT schon nach wenigen Minuten Ergebnisse liefert und da DUS-Patienten sowohl in dieser als auch in anderen Studien (Thomalla et al.¹⁴, Kim et al.¹¹) primär ein höheres neurologisches Defizit aufwiesen, wurde möglicherweise eine schnellere Diagnostik zum Ausschluss einer Hämorrhagie bevorzugt. Die Tatsache, dass der Zeitpunkt der letzten gesunden Sichtung (LKNT) bei DUS-Patienten weniger oft bekannt war, könnte auch eine Rolle bei der ungleichen Verteilung der Bildgebungsarten spielen. Die unklare LKNT und die Auffindesituation mag überdies bei den DUS-Patienten einen lange zurückliegenden Symptombeginn nahegelegt haben, so dass diesen Patienten bereits vor Bildgebung keine oder geringe Chancen auf eine Therapieindikation eingeräumt wurden. Einige Patienten erhielten initial zwar ein natives CT, im Anschluss daran aber auch noch ein MRT. Auch dieses Vorgehen legt nahe, dass bei mutmaßlich fehlender oder geringer Ischämiedemarkation im Nativ-CT die Situation neu bewertet wurde und eine Folgebildgebung zur Auslotung von Therapieindikationen initiiert wurde. Des Weiteren könnte das Wissen um die Assoziation zwischen VHF und Schlaganfall vor allem in den frühen Morgenstunden (Thomalla et al.¹⁴) dazu geführt haben, dass WUS-Patienten häufiger ein MRT erhielten, da möglicherweise eher von einer Therapieeignung ausgegangen wurde.

Die Ergebnisse legen nahe, dass es sinnvoll ist, Patienten mit unklarem Symptombeginn unabhängig von der Einteilung in WUS oder DUS direkt einer aussagekräftigeren Bildgebung zuzuführen.

4.2 Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Mismatch-Konzepten

Patienten, die ein multimodales CT oder MRT erhielten, konnten radiologisch auf das Vorhandensein eines oder mehrerer Mismatch-Konzepte hin untersucht werden. Etwa ein Viertel (26,0 %) der Patienten waren demnach Mismatch-positiv. Der prozentuale Anteil in den jeweiligen Kohorten wies keine signifikanten Unterschiede auf (24,8 % der WUS- und 30,8 % der DUS-Patienten, $p = 0,533$). Auch andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In der Studie von Thomalla et al.¹⁴ wurden 1005 Patienten mit unbekanntem Onset auf ein DWI-FLAIR-Mismatch hin untersucht. Bei insgesamt 48 % der Patienten konnte ein Mismatch festgestellt werden. Die Frequenz, mit der Mismatches auftraten war jedoch in beiden Gruppen ähnlich (48,7 % WUS- vs. 43,7 % DUS-Patienten, $p = 0,300$). Bücke et al.³⁰ hatten insgesamt 293 Patienten in ihre Studie eingeschlossen, wovon 128 zur WUS- und 165 Patienten zur DUS-Kohorte gehörten. Die Häufigkeit, mit der ein DWI-FLAIR-Mismatch gefunden werden konnte, war auch hier in beiden Gruppen ähnlich (76,5 % WUS- vs. 73,0 % DUS-Patienten). Die Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass WUS- und DUS-Patienten zwar Unterschiede in Symptomen, Pathomechanismus und Zeit zwischen LKNT und FFAT haben, jedoch die Zeitspanne zwischen Onset und radiologischer Befundung vergleichbar groß sein könnte. Vereinfacht lässt sich sagen, dass die Therapieeignung in beiden Kohorten mutmaßlich prinzipiell gleich ist. Einen stärkeren Kontrast der Mismatch-Unterschiede findet sich bei Kim et al.¹¹: DUS-Patienten wiesen in der Studie deutlich häufiger ein DWI-FLAIR-Mismatch (35,1 % vs. 21,9 %, $p = 0,02$) und DWI-PWI-Mismatch (54,3 % vs. 31,9 %, $p = 0,001$) auf als WUS-Patienten. Allerdings könnte der Unterschied auch durch Unterschiede im Patientenkollektiv zustande gekommen sein, denn es wurde keine Mindestzeitspanne zwischen LKNT und Klinikankunft beschrieben (in dieser Arbeit $> 4,5$ Stunden).

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird dadurch limitiert, dass für diese Beurteilung naturgemäß nur Patienten mit erfolgter multimodaler CT-Bildgebung oder MRT-Bildgebung berücksichtigt werden konnten, nicht jedoch der bei DUS-Patienten signifikant höhere Anteil an Patienten mit ausschließlichem Nativ-CT. Zur weiteren Evaluation wäre eine prospektive Studie mit einheitlicher Bildgebung (multimodales CT oder MRT) wünschenswert. Außerdem gab es bei der Auswertung keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Mismatch-Arten.

4.3 Unterschiede in den Therapien

Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA gilt als Standardtherapie bei Schlaganfällen im 4,5-Stunden-Zeitraum. Die PRE-FLAIR-Studie²⁸ von 2011 hat gezeigt, dass die Therapieindikation bei Vorhandensein eines Mismatch-Befundes zwischen DWI und FLAIR auch bei unbekanntem Onset gestellt werden kann. Im Gegensatz zu den Core-Penumbra-Mismatch-Konzepten nutzt das DWI-FLAIR-Mismatch die fehlende Demarkation in den FLAIR-Aufnahmen als Surrogatparameter für einen Symptombeginn $\leq 4,5$ h.

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich Patienten, die einen WUS oder DUS hatten und initial ein MRT bekamen, hinsichtlich der Häufigkeit einer durchgeführten Thrombolyse unterschieden. Hier zeigten sich deutliche, wenn auch nicht signifikante Unterschiede in der Verteilung. Mit 18,8 % erhielten DUS-Patienten häufiger eine

Thrombolyse als WUS-Patienten (4,2 %, $p = 0,071$), obwohl WUS-Patienten öfter ein MRT bekamen (53,7 % vs. 34,8 %, $p = 0,027$). Kim et al.¹¹ stellten fest, dass 42,3 % der DUS-Patienten in ihrer Studie eine intravenöse Thrombolyse erhielten, wohingegen nur 28,6 % der WUS-Patienten mit einer Lysetherapie behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studie lassen sich mit dieser Arbeit nicht direkt vergleichen, da die Einschlusskriterien in der Studie von Kim et al.¹¹ bezüglich der Zeiträume, wie oben bereits geschildert, verschieden sind. Infolgedessen lagen einige Studienteilnehmer in der Arbeit von Kim et al.¹¹ nachgewiesen im 4,5 Stunden-Zeitraum. Dennoch legt die bei DUS-Patienten tendenziell häufiger fehlende FLAIR-Demarkation in unserer Kohorte nahe, dass der unklare Symptombeginn auch in unserer Studie bei DUS-Patienten häufiger weniger als 4,5 h vor Bildgebung betrug. Die Tatsache, dass DUS-Patienten durchschnittlich schneller in die zentrale Notaufnahme gelangen, könnte diesen Befund erklären.

Der Vergleich zwischen WUS- und DUS-Patienten, welche ein multimodales CT oder MRT erhielten, bezogen auf die Häufigkeit einer durchgeführten Thrombektomie ergab keine signifikanten Unterschiede. WUS-Patienten erhielten numerisch fast doppelt so oft eine Thrombektomie (15,8 % vs. 7,7 %). Aufgrund des hohen p-Wertes lassen sich allerdings keine Zusammenhänge schlussfolgern. Es ist möglich, dass WUS-Patienten häufiger einer Thrombektomie zugeführt wurden, weil sie initial direkt eine Bildgebung bekamen, welche eine Indikationsstellung dazu zulässt. Da man bei WUS-Patienten davon ausgeht, dass der Schlaganfall kurz vor dem Erwachen eintritt, würde man erwarten, dass sie häufiger MRT-Befunde aufweisen, die zu einer Thrombektomie führen, jedoch konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden, dass diese Patienten häufiger ein Mismatch in der Bildgebung aufwiesen.

Diese Auswertung erfährt durch die sehr geringen Fallzahlen in den Untergruppen Limitationen. Es ist nicht auszuschließen, dass die Unterschiede bei einer größeren Fallzahl signifikant würden.

4.4 Unterschiede im stationären Krankheitsverlauf und Komplikationen

Mit Hilfe des NIHSS-Scores lässt sich die symptomatische Schwere des Schlaganfalls objektivieren. Dieser wurde dazu genutzt, um die initiale Anfallsschwere von WUS- und DUS-Patienten zu vergleichen. Die Patienten der WUS-Kohorte hatten mittelwertig einen NIHSS-Wert von $8,6 \pm 7,6$, in der DUS-Kohorte lag der Mittelwert bei $14,2 \pm 8,5$ ($p < 0,001$). Der DUS ging also bei diesen Patienten mit einem initial schwereren klinischen Bild einher. Auch in der Studie von Kim et al.¹¹ wiesen die DUS-Patienten bei der Erstuntersuchung in der Klinik einen höheren Schweregrad auf (NIHSS $10,3 \pm 6,6$ vs. $6,9 \pm 5,8$, $p < 0,001$). Es wurde dokumentiert, bei welchen Parametern die Hauptunterschiede lagen. Vor allem die Prävalenz der Aphasie und ein veränderter Mentalstatus waren bei DUS-Patienten mehr als doppelt so häufig zu finden. Neglect, Gesichtsfeldeinschränkungen, motorische Störungen, Fazialisparesen, Dysarthrie und Schwindel waren bei DUS-Patienten geringfügig häufiger. Kopfschmerzen und Ataxie hingegen, hatten vor allem WUS-Patienten. Thomalla et al.¹⁴ verglichen ebenfalls hinsichtlich initialen NIHSS-Werten und erfassten auch höhere NIHSS-Werte unter den DUS-Patienten (Mittelwert 8 vs. 6, $p < 0,001$). Eine Aphasie trat auch dort mit einer höheren Prävalenz in der DUS-Kohorte auf (72,5 % vs. 34,0 %, $p < 0,001$).

In allen drei Arbeiten konnte beobachtet werden, dass DUS-Patienten mit schwereren Symptomen aufgenommen werden. Die Tatsache, dass sich ein ähnliches

Symptomprofil abzeichnet, könnte darauf hindeuten, dass die Ursachen für die unterschiedliche Anfallsschwere in unterschiedlichen Pathomechanismen liegen. Grundsätzlich wurde angenommen, WUS-Patienten litten durch die Korrelation mit VHF häufiger unter kardioembolischen Schlaganfällen. Jedoch sind diese statistisch die schwersten Schlaganfälle mit einer hohen Mortalitätsrate³¹. In dieser Studie wiesen WUS-Patienten jedoch im Durchschnitt niedrigere NIHSS-Werte auf als DUS-Patienten. Dafür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Unter den WUS-Patienten waren in diesem Kollektiv mehr Raucher. Durch Rauchen begünstigte mikroangiopathische Schlaganfälle sind durchschnittlich milder als kardioembolische³¹. Folglich könnte ein größerer Teil der WUS-Patienten eine mikroangiopathische Genese des Schlaganfalls gehabt und so den durchschnittlichen NIHSS-Wert in dieser Gruppe vermindert haben. Des Weiteren könnte ein großer Anteil der DUS-Patienten einen kardioembolischen Schlaganfall erlitten haben. Die Ergebnisse untermauern die These von Thomalla et al.¹⁴, dass es Unterschiede im Risikoprofil und der Pathogenese der WUS und DUS gibt. Ein weiterer Grund könnten Unterschiede im Patientenkontext sein, denn DUS-Patienten waren im Durchschnitt älter und hatten ein anderes Risikoprofil.

Die milderen Symptome, die beim WUS auftreten, bedingen womöglich, dass Patienten häufiger abwarten, bevor sie die Klinik aufsuchen oder führen dazu, dass Patienten öfter erst den Hausarzt aufsuchen, sodass Zeit verloren geht. Für diese Vermutung spricht, dass DUS-Patienten eher im Klinikum eintreffen^{11, 14}, etwas öfter ein Mismatch in der Bildgebung aufweisen und somit häufiger für eine Thrombolyse infrage kommen.

Nicht auszuschließen ist allerdings, dass die unterschiedliche Gewichtung einzelner Symptome im NIHSS-Score zu einer Verzerrung in der Einschätzung der Schlaganfallsschwere führt. So fällt eine bei DUS-Patienten häufiger nachgewiesene schwere Aphasie mit NIHSS-Punkten in den Items „Sprache“, „Orientierung“, „Befolgung von Aufforderungen“ und ggf. „Dysarthrie“ ins Gewicht und führt bei globaler Aphasie allein zu 9 NIHSS-Punkten.

Zur Verlaufsbeurteilung wurde die Differenz (Delta) aus dem NIHSS-Wert bei Aufnahme und Entlassung gebildet. Beim Vergleich der NIHSS-Werte bei Entlassung zeigte sich das gleiche Verhältnis wie bei Aufnahme. DUS-Patienten wurden im Durchschnitt in einem signifikant schlechteren neurologischen Zustand entlassen als WUS-Patienten (Mittelwert $13,6 \pm 15,0$ vs. $8,1 \pm 10,8$, $p = 0,026$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Kohorten beim Vergleich der Delta-NIHSS-Werte ($-0,5 \pm 8,1$ WUS vs. $-0,6 \pm 11,0$ DUS, $p = 0,954$). Anhand der größeren Standardabweichungen lässt sich erkennen, dass eine erhebliche Variabilität in Bezug auf Erholung im Verlauf der neurologischen Defizite während ihres Aufenthaltes in der Neurologischen Klinik besteht.

Trotz der grundsätzlich verschiedenen Schweregrade der Schlaganfälle, scheint jedoch der klinische Verlauf, beziehungsweise der Grad der klinischen Erholung oder Verschlechterung bei WUS- und DUS-Patienten gleich zu sein.

Unabhängig von der erhaltenen Therapie wurde verglichen, ob sich WUS- und DUS-Patienten in der Häufigkeit des stationär eingetretenen Todes unterschieden. DUS-Patienten verstarben signifikant häufiger während ihres Aufenthaltes auf der neurologischen Station als die Patienten der WUS-Gruppe (17,4 % vs. 6,0 %, $p = 0,019$). Bücke et al.³⁰ verglichen 128 WUS- und 165 DUS-Patienten hinsichtlich des stationär eingetretenen Todes. Patienten der DUS-Gruppe verstarben mit 23,3 % ebenfalls häufiger im Klinikum als WUS-Patienten (12,6 %, $p = 0,067$). Diese

Ergebnisse könnten unter anderem durch die Tatsache erklärt werden, dass die DUS-Patienten im Durchschnitt älter waren. Wie oben dargestellt, wiesen DUS-Patienten allerdings grundsätzlich einen höheren Schweregrad und damit stärkere neurologische Defizite auf als WUS-Patienten. Mittal et al.³² untersuchten, inwiefern unter Anderem der NIHSS als prädiktiver Wert für das Versterben auf Station gewertet werden kann. Heraus kam, dass ein NIHSS > 15 mit einer erhöhten Mortalität einhergeht ($p = 0,0001$). Auffallend ist, dass die Patienten der WUS-Gruppe häufiger Hauptrisikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Herzerkrankungen und Nikotinabusus aufwiesen. Zu beachten ist aber, dass nur die Auswertung bezüglich des aktuellen Nikotinabusus statistisch signifikant ist. Insgesamt würde man also aufgrund der Menge an Komorbiditäten von einer erhöhten Sterblichkeit der WUS-Patienten ausgehen. Vor diesem Hintergrund wäre die Erhebung der 90-Tage-Sterblichkeit interessant. Relevant für diese Studie war jedoch die Sterberate im Verlauf der stationären Behandlung.

Nach einer Schlaganfall-Therapie im Sinne einer Thrombolyse oder Thrombektomie wird in der Regel eine Verlaufsbildgebung durchgeführt, um den Therapieerfolg zu begutachten und nachfolgende symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB) zu erkennen. Von 31 Patienten, die eine Therapie (Thrombolyse und/oder Thrombektomie) erhalten haben, wurde bei 28 Patienten eine Verlaufsbildgebung angefertigt. Bei den übrigen drei Patienten ist aufgrund einer fehlenden klinischen Verschlechterung zumindest nicht von einer sICB auszugehen. Es wurde verglichen, ob sich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der Häufigkeit einer sICB nach Therapie unterschieden. Bei zwei Patienten (7,1 %) wurde eine sICB radiologisch festgestellt ($p = 1,000$). Beide gehörten zur WUS-Gruppe, so dass entsprechend 9,5 % von 21 WUS-Patienten nach einer Therapie eine sICB erlitten. In der Studie von Bücke et al.³⁰ trat eine sICB hingegen häufiger bei DUS- als bei WUS-Patienten auf (6,3 % vs. 2,4 %, $p = 0,292$). In beiden Fällen wurde jedoch nicht die statistische Signifikanz erreicht, so dass keine Schlussfolgerungen hergeleitet werden können. Kim et al.¹¹ verglichen WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der Rate an sICB nach Reperfusionstherapie und kamen zu dem Ergebnis, dass es diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Trotz der niedrigen Fallzahl in unserer Kohorte kann somit von einer vergleichbar hohen Therapiesicherheit bei DUS und WUS ausgegangen werden, wenn die Therapie nach den etablierten Mismatch-Konzepten durchgeführt wurde.

4.5 Unterschiede in weiteren klinischen Parametern

WUS- und DUS-Patienten wurden anhand der Ausprägung weiterer klinischer Parameter miteinander verglichen. Grundsätzlich kann man sagen, dass man es bei WUS- und DUS-Patienten nicht nur mit unterschiedlichen Schlaganfallcharakteristika, sondern auch mit zum Teil verschiedenen Patientencharakteristika zu tun hat.

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme waren die Patienten der DUS-Gruppe durchschnittlich $77,2 \pm 12,9$ Jahre alt und damit rund 3,4 Jahre älter als die WUS-Patienten ($73,8 \pm 12,0$ Jahre, $p = 0,109$). Im Patientenkollektiv von Dekker et al.³³ sind die Patienten der DUS-Kohorte ebenfalls älter (Median 78 vs. 70 Jahre, $p = 0,06$). Ein geringerer Altersunterschied und ein insgesamt geringeres Alter finden sich in der Studie von Kim et al.¹¹ (WUS $69,3 \pm 11,9$ vs. DUS $70,2 \pm 12,6$ Jahre, $p = 0,56$), ebenso in der Studie von Thomalla et al.¹⁴. Für letztgenannte Studie erklärt sich der Altersunterschied durch die Einschlusskriterien der Studie, die auf Patienten unter 80 Jahre beschränkt waren.

Bei der Geschlechterverteilung gab es zwischen WUS- und DUS-Patienten signifikante Unterschiede. In der WUS-Gruppe dominierten die Männer (60,4 % vs. 39,6 %), in der DUS-Gruppe die Frauen (65,2 % vs. 34,8 %). Insgesamt gab es jedoch mehr männliche als weibliche Patienten (53,9 % vs. 46,1 %, $p = 0,003$). Die höhere Anzahl der Frauen in der DUS-Gruppe unterschied sich zum Teil von anderen Studien. Kim et al.¹¹ hatten eine andere Geschlechterverteilung. Dort waren mit 57,7 % mehr Männer unter den DUS-Patienten (Frauen 42,3 %, $p = 0,87$). Allerdings befanden sich ebenfalls mehr Männer in der WUS-Gruppe (58,7 %, $p = 0,87$). In der Studie von Thomalla et al.¹⁴ befanden sich ebenfalls mehr Männer in beiden Kohorten (WUS: 62,2 %, DUS: 55,1 %, $p = 0,13$). Mehr Frauen unter den DUS-Patienten gab es wiederum auch bei Dekker et al.³³ (63,0 %, $p = 0,59$). Ein Erklärungsansatz für die stets hohe Anzahl von männlichen Patienten in der WUS-Kohorte könnte der Zusammenhang zwischen WUS und Vorhofflimmern sein. Männer haben im höheren Alter fast doppelt so häufig ein Vorhofflimmern im Gegensatz zu Frauen³⁴. Zusätzlich leiden Männer öfter unter obstruktiver Schlafapnoe³⁵, welche ebenfalls in Assoziation mit WUS steht. Aus epidemiologischer Sicht erleiden Männer häufiger einen Schlaganfall³⁶. Das signifikante Überwiegen von Frauen in unserer DUS-Kohorte bleibt hingegen unklar. Denkbar ist ein Zusammenhang mit der Lebenssituation: Frauen in höherem Lebensalter sind häufiger alleinstehend als Männer, so dass bei Auftreten oder Bemerkung von Schlaganfallsymptomen möglicherweise seltener zeitnah Hilfe geholt werden kann. Passend zu dieser Hypothese wies die DUS-Kohorte einen höheren Anteil an alleinstehenden Patienten auf (s.u.).

In Bezug auf die Prävalenz klassischer zerebrovaskulärer Risikofaktoren fanden sich zwischen den WUS- und DUS-Patienten lediglich hinsichtlich eines aktiven Nikotinkonsums signifikante Unterschiede (13,4 % vs. 2,2 %, $p = 0,047$). Laut dem epidemiologischen Suchtsurvey 2018³⁷ rauchen Männer in allen Altersklassen durchschnittlich häufiger, sodass der höhere Männeranteil in der WUS-Gruppe das Ergebnis erklären könnte. In der Studie von Kim et al.¹¹ waren die Raucher mit jeweils 26,7 % ($p = 0,75$) in den WUS- und DUS-Gruppen gleich häufig verteilt. Allerdings war auch der Männeranteil in den beiden Gruppen gleich hoch (siehe oben). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Thomalla et al.¹⁴ und Kim et al.¹¹ unterschieden sich in unserer Kohorte die Prävalenzen von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie nicht zwischen den Gruppen.

Auch der Vergleich bezüglich der Häufigkeit von Vorhofflimmern zwischen den Patientengruppen ergab, dass WUS-Patienten nicht signifikant öfter ein Vorhofflimmern hatten (32,8 % vs. 28,3 %, $p = 0,565$). Eine ähnliche Ergebniskonstellation ist in der Studie von Thomalla et al.¹⁴ zu finden. Dort hatten 7,7 % der WUS-Patienten und 6,6 % der DUS-Patienten ein diagnostiziertes Vorhofflimmern ($p = 0,86$). Es fällt auf, dass der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern insgesamt deutlich geringer ist als in dieser Arbeit. Allerdings liegt der Altersdurchschnitt der Patienten in der Arbeit von Thomalla et al. auch um etwa zehn Jahre unter dem unserer Kohorte, so dass die Differenz mutmaßlich schon allein über die mit zunehmendem Alter höhere Prävalenz von Vorhofflimmern erklärt ist. Passend zu dem ausgeglichenen Verhältnis in Bezug auf Vorhofflimmern zwischen DUS- und WUS-Patienten trat der Schlaganfall in beiden Gruppen mit nicht-signifikantem Unterschied unter einer bereits bestehenden Antikoagulation auf (35,6 % vs. 24,8 %, $p = 0,163$). Fast ein Drittel (27,5 %) aller Patienten beider Kohorten erlitt einen Schlaganfall trotz Antikoagulation.

Bei der Wohnsituation der Patienten wurde unterschieden zwischen „allein-“, mit „Familie/Partner“ und in einer „Einrichtung“ z. B. Pflegeheim/betreutes Wohnen lebend. Bei der Auswertung wurde die statistische Signifikanz knapp verfehlt ($p = 0,059$), dennoch fallen Unterschiede zwischen WUS- und DUS-Patienten auf. Der größte Anteil der WUS-Patienten lebte mit dem Partner oder der Familie zusammen (57,1 %). Bei den DUS-Patienten waren das hingegen nur 37,0 %. Genauso viele DUS-Patienten lebten allein (37,0 %), deutlich weniger (27,0 %) waren das bei den WUS-Patienten. In einer pflegerischen oder betreuten Einrichtung lebten 26,1 % der DUS-Patienten und nur 15,9 % aus der WUS-Gruppe. Die Gründe, warum der Onset eines Schlaganfalls unbekannt ist, sind bei WUS- und DUS-Patienten zum Teil unterschiedlich. Bei alleinlebenden Patienten können die Schlaganfallsymptome nicht durch eine weitere Person im Onset erkannt werden und aufgrund der zusätzlich hohen Aphasie-Rate unter den DUS-Patienten erklärt das möglicherweise, warum die Prozentzahl der alleinlebenden DUS-Patienten in dieser Arbeit so hoch ist. Diese Behauptung wird von den Ergebnissen der Studie von Kim et al.¹¹ gestützt. In der Studie waren die DUS-Patienten im Zeitraum zwischen LKNT und FFAT häufiger allein als Patienten der WUS-Gruppe ($p < 0,001$). Nur in 18,3 % (WUS 59,6 %) der Fälle konnten DUS-Patienten als erstes selbst über die Symptome Auskunft geben.

Bei 80 Patienten wurde die Zeit zwischen letzter gesunder Sichtung (LKNT) und Auffinden mit Symptomen (FFAT) erfasst. Von den WUS-Patienten waren es 62 Patienten (46,3 % von 134 WUS-Patienten), aus der Gruppe der DUS-Patienten war der Zeitraum bei 18 Patienten (39,1 % von 46 DUS-Patienten) bekannt. Die Tatsache, dass WUS-Patienten seltener allein lebten, mag dazu beigetragen haben, dass die LKNT häufiger bekannt war. Interessant ist jedoch, dass bei WUS-Patienten im Durchschnitt trotzdem mehr Zeit zwischen LKNT und FFAT vergangen ist ($7,5 \pm 3,3$ vs. $4,8 \pm 2,5$ Stunden, $p = 0,002$). Die Zeitspanne könnte bei WUS-Patienten größer sein, weil die Symptome erst beim Erwachen offensichtlich wurden, viel Zeit also „verschlafen“ wurde. Bei mildereren Symptomen wurden diese eventuell nicht gleich von den Betroffenen selbst wahrgenommen. Auch in der Studie von Kim et al.¹¹ verging bei den WUS-Patienten durchschnittlich mehr Zeit bis die Symptome bemerkt wurden (7,5 vs. 2,7 Stunden). In der Studie von Thomalla et al. hingegen ergaben sich zwischen WUS- und DUS-Patienten keine Unterschiede in Bezug auf die Zeit zwischen LKNT und FFAT (Median 7,5 vs. 8,0 Stunden, $p = 0,33$).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der rekanalisierenden Therapien beim akut-ischämischen Schlaganfall ist die Rettung der Penumbra jenseits des Infarktkerns. Für den Einsatz der Thrombolyse und Thrombektomie zur Reperfusion der Penumbra wurden Zeiträume festgelegt, in denen die Therapie mit großer Sicherheit den dauerhaften Gewebeschaden minimieren kann (Thrombolyse $\leq 4,5$ Stunden, Thrombektomie ≤ 6 Stunden). Für Patienten, bei denen der Onset des Schlaganfalls nicht bekannt ist, ist dieser Weg der Indikationsstellung nachteilig. Neue Studien haben zum einen gezeigt, dass oben genannte Therapien auch in einem größeren Zeitfenster noch wirksam sein können und zum anderen, dass die Indikation zur Therapie nicht nur auf Grundlage des Zeitfensters zwischen Onset und Therapieeinleitung gestellt werden kann, sondern auch mittels bestimmter radiologischer Befunde. Mittels aussagekräftiger Bildgebung (multimodale Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) kann über sogenannte Mismatch-Konzepte festgestellt werden, ob ein Patient von einer Reperfusionstherapie profitieren würde, indem das Ausmaß der Penumbra sichtbar gemacht wird oder das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Vorstellung bildmorphologisch eingeschätzt wird. Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Schlaganfalls nicht bekannt ist, können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Manche Patienten wachen mit der Schlaganfallsymptomatik auf („Wake Up Stroke“, WUS), bei anderen ist der Onset nicht bekannt, obwohl der Schlaganfall im Wachzustand auftrat („Daytime Unwitnessed Stroke“, DUS). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Unterschiede zwischen WUS- und DUS-Patienten herauszuarbeiten und dadurch zu einer optimierten Therapie dieser Patientengruppen beizutragen. Hierzu wurde untersucht, ob sich Patienten mit WUS und DUS hinsichtlich der initial durchgeführten Bildgebung, der Ergebnisse der Bildgebung sowie der daraus abgeleiteten Therapiemaßnahmen unterscheiden. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Unterschiede zwischen WUS- und DUS-Patienten in Bezug auf Patientencharakteristika, Schlaganfallsschwere und Outcome unterscheiden.

Hierzu wurden im Rahmen dieser Dissertation mittels Stroke-Datenbank und Patientenakten der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mannheim eine Liste der Schlaganfallpatienten erstellt, die im Zeitraum vom 1. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018 in dieser Klinik mit Schlaganfall bei unbekanntem Onset versorgt wurden. Die Patienten wurden in WUS- und DUS-Kohorten eingeteilt und die Daten wurden mittels IBM® SPSS® Statistics (Version 25) ausgewertet. Anhand der radiologischen Befunde wurden die initiale Bildgebung (CT nativ, CT multimodal, MRT) und das Vorhandensein von Mismatch-Konzepten (CBF-CBV-Mismatch, DWI-PWI-Mismatch, DWI-FLAIR-Mismatch) erfasst.

Mit statistischer Signifikanz erhielten mehr DUS-Patienten initial lediglich eine native Computertomografie, wohingegen WUS-Patienten öfter eine Magnetresonanztomografie und damit die qualitativ höherwertige, da informativere radiologische Diagnostik bekamen. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Mismatch-Häufigkeit und der erhaltenen Akuttherapie mittels Thrombolyse oder mechanischer Thrombektomie. Deutliche Unterschiede gab es hingegen bei der Schlaganfallsschwere. WUS-Patienten hatten sowohl initial bei Aufnahme als auch bei Entlassung signifikant mildere neurologische Defizite und verstarben seltener während des stationären Aufenthalts. Überraschend sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund, dass bei DUS-Patienten durchschnittlich signifikant weniger Zeit zwischen letzter gesunder Sichtung und Auffinden mit

Schlaganfallsymptomatik verging. Allerdings war der Zeitpunkt der letzten gesunden Sichtung bei DUS-Patienten seltener bekannt, so dass diesen Patienten möglicherweise weniger Therapiechancen mit folgendem Verzicht auf eine Mismatch-orientierte Bildgebung eingeräumt wurden. Auch die höhere Schlaganfallsschwere der DUS-Patienten mag eine negative Einschätzung der Therapiechancen unterstützt haben.

Zusammenfassend unterscheiden sich Patienten mit Wake Up Stroke und Daytime Unwitnessed Stroke hinsichtlich verschiedener schlaganfallbezogener und patientenbezogener Eigenschaften und das Wissen darüber ist wichtig, um die individuell beste Behandlung ermöglichen zu können. Zumindest in unserer retrospektiven Kohortenanalyse ergab sich jedoch kein rechtfertigender Grund, die Wahl der initialen Bildgebung von der Klassifizierung als WUS oder DUS abhängig zu machen. Interessant wäre eine prospektive Studie mit Vergleich zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich der Häufigkeit einer durchgeführten Reperfusionstherapie und ihres Outcomes nach standardisierter Bildgebung, um genauere Vergleichsdaten bezüglich der Bildbefunde, der Therapieindikation und des Outcomes zu erhalten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kolominsky-Rabas, PL, Heuschmann, PU, Marschall, D, Emmert, M, Baltzer, N, Neundorfer, B, Schoffski, O, Krobot, KJ: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37: 1179-1183, 2006.
2. Hatano, S: Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*, 54: 541-553, 1976.
3. (DGN), DS-GDuDGfN: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. *S3-Leitlinie Teil 1 Langversion*. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), 2015.
4. Andersen, KK, Olsen, TS: Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants: results from a Danish quality-control registry of 22,179 patients with ischemic stroke. *Stroke*, 38: 259-263, 2007.
5. Adams, HP, Jr., Bendixen, BH, Kappelle, LJ, Biller, J, Love, BB, Gordon, DL, Marsh, EE, 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35-41, 1993.
6. Busch, MA, Schienkiewitz, A, Nowossadeck, E, Gößwald, A: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56: 656-660, 2013.
7. Malik, R, Chauhan, G, Traylor, M, Sargurupremraj, M, Okada, Y, Mishra, A, Rutten-Jacobs, L, Giese, AK, van der Laan, SW, Gretarsdottir, S, Anderson, CD, Chong, M, Adams, HHH, Ago, T, Almgren, P, Amouyel, P, Ay, H, Bartz, TM, Benavente, OR, Bevan, S, Boncoraglio, GB, Brown, RD, Jr., Butterworth, AS, Carrera, C, Carty, CL, Chasman, DI, Chen, WM, Cole, JW, Correa, A, Cotlarciuc, I, Cruchaga, C, Danesh, J, de Bakker, PIW, DeStefano, AL, den Hoed, M, Duan, Q, Engelter, ST, Falcone, GJ, Gottesman, RF, Grewal, RP, Gudnason, V, Gustafsson, S, Haessler, J, Harris, TB, Hassan, A, Havulinna, AS, Heckbert, SR, Holliday, EG, Howard, G, Hsu, FC, Hyacinth, HI, Ikram, MA, Ingelsson, E, Irvin, MR, Jian, X, Jimenez-Conde, J, Johnson, JA, Jukema, JW, Kanai, M, Keene, KL, Kissela, BM, Kleindorfer, DO, Kooperberg, C, Kubo, M, Lange, LA, Langefeld, CD, Langenberg, C, Launer, LJ, Lee, JM, Lemmens, R, Leys, D, Lewis, CM, Lin, WY, Lindgren, AG, Lorentzen, E, Magnusson, PK, Maguire, J, Manichaikul, A, McArdle, PF, Meschia, JF, Mitchell, BD, Mosley, TH, Nalls, MA, Ninomiya, T, O'Donnell, MJ, Psaty, BM, Pulit, SL, Rannikmae, K, Reiner, AP, Rexrode, KM, Rice, K, Rich, SS, Ridker, PM, Rost, NS, Rothwell, PM, Rotter, JI, Rundek, T, Sacco, RL, Sakaue, S, Sale, MM, Salomaa, V, Sapkota, BR, Schmidt, R, Schmidt, CO, Schminke, U, Sharma, P, Slowik, A, Sudlow, CLM, Tanislav, C, Tatlisumak, T, Taylor, KD, Thijs, VNS, Thorleifsson, G, Thorsteinsdottir, U, Tiedt, S, Trompet, S, Tzourio, C, van Duijn, CM, Walters, M, Wareham, NJ, Wassertheil-Smoller, S, Wilson, JG, Wiggins, KL, Yang, Q, Yusuf, S, Consortium, AF, Cohorts for, H, Aging Research in Genomic Epidemiology, C, International Genomics of Blood Pressure, C, Consortium, I, Starnet, Bis, JC, Pastinen, T, Ruusalepp, A, Schadt, EE, Koplev, S, Björkegren,

- JLM, Codoni, V, Civelek, M, Smith, NL, Tregouet, DA, Christophersen, IE, Roselli, C, Lubitz, SA, Ellinor, PT, Tai, ES, Kooner, JS, Kato, N, He, J, van der Harst, P, Elliott, P, Chambers, JC, Takeuchi, F, Johnson, AD, BioBank Japan Cooperative Hospital, G, Consortium, C, Consortium, E-C, Consortium, EP-I, International Stroke Genetics, C, Consortium, M, Neurology Working Group of the, CC, Network, NSG, Study, UKYLD, Consortium, M, Sanghera, DK, Melander, O, Jern, C, Strbian, D, Fernandez-Cadenas, I, Longstreth, WT, Jr., Rolfs, A, Hata, J, Woo, D, Rosand, J, Pare, G, Hopewell, JC, Saleheen, D, Stefansson, K, Worrall, BB, Kittner, SJ, Seshadri, S, Fornage, M, Markus, HS, Howson, JMM, Kamatani, Y, Debette, S, Dichgans, M: Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*, 50: 524-537, 2018.
8. Johnson, W, Onuma, O, Owolabi, M, Sachdev, S: Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*, 94: 634-634A, 2016.
9. Lücke, C: Schlaganfall. Pschyrembel, 2020.
10. Neurologie, DGf: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2012.
11. Kim, YJ, Kim, BJ, Kwon, SU, Kim, JS, Kang, DW: Unclear-onset stroke: Daytime-unwitnessed stroke vs. wake-up stroke. *Int J Stroke*, 11: 212-220, 2016.
12. Kwiatkowski, TG, Libman, RB, Frankel, M, Tilley, BC, Morgenstern, LB, Lu, M, Broderick, JP, Lewandowski, CA, Marler, JR, Levine, SR, Brott, T: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 340: 1781-1787, 1999.
13. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587, 1995.
14. Thomalla, G, Boutitie, F, Fiebach, JB, Simonsen, CZ, Nighoghossian, N, Pedraza, S, Lemmens, R, Roy, P, Muir, KW, Ebinger, M, Ford, I, Cheng, B, Galinovic, I, Cho, TH, Puig, J, Thijs, V, Endres, M, Fiehler, J, Gerloff, C, Investigators, W-U: Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke*, 48: 770-773, 2017.
15. Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, Toni, D, Lesaffre, E, von Kummer, R, Boysen, G, Bluhmki, E, Hoxter, G, Mahagne, MH, et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 274: 1017-1025, 1995.
16. Diener, H-C: Ein- und Ausschlusskriterien für die systemische Thrombolyse mit rt-PA. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 18: 12-12, 2016.
17. 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, RF, Marks, MP, Investigators, MT: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*, 36: 1432-1438, 2005.
18. Gore, JM, Sloan, M, Price, TR, Randall, AM, Bovill, E, Collen, D, Forman, S, Knatterud, GL, Sopko, G, Terrin, ML: Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study.

- Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. *Circulation*, 83: 448-459, 1991.
19. Hamann, GF, Okada, Y, del Zoppo, GJ: Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16: 1373-1378, 1996.
 20. Etherton, MR, Barreto, AD, Schwamm, LH, Wu, O: Neuroimaging Paradigms to Identify Patients for Reperfusion Therapy in Stroke of Unknown Onset. *Front Neurol*, 9: 327, 2018.
 21. Albers, GW, Amarenco, P, Easton, JD, Sacco, RL, Teal, P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126: 483S-512S, 2004.
 22. Nogueira, RG, Jadhav, AP, Haussen, DC, Bonafe, A, Budzik, RF, Bhuva, P, Yavagal, DR, Ribo, M, Cognard, C, Hanel, RA, Sila, CA, Hassan, AE, Millan, M, Levy, EI, Mitchell, P, Chen, M, English, JD, Shah, QA, Silver, FL, Pereira, VM, Mehta, BP, Baxter, BW, Abraham, MG, Cardona, P, Veznedaroglu, E, Hellinger, FR, Feng, L, Kirmani, JF, Lopes, DK, Jankowitz, BT, Frankel, MR, Costalat, V, Vora, NA, Yoo, AJ, Malik, AM, Furlan, AJ, Rubiera, M, Aghaebrahim, A, Olivot, JM, Tekle, WG, Shields, R, Graves, T, Lewis, RJ, Smith, WS, Liebeskind, DS, Saver, JL, Jovin, TG, Investigators, DT: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, 378: 11-21, 2018.
 23. Schwamm, LH, Wu, O, Song, SS, Latour, LL, Ford, AL, Hsia, AW, Muzikansky, A, Betensky, RA, Yoo, AJ, Lev, MH, Boulouis, G, Lauer, A, Cougo, P, Copen, WA, Harris, GJ, Warach, S, Investigators, MW: Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. *Ann Neurol*, 83: 980-993, 2018.
 24. Kurz, MW, Advani, R, Behzadi, GN, Eldoen, G, Farbu, E, Kurz, KD: Wake-up stroke-Amendable for thrombolysis-like stroke with known onset time? *Acta Neurol Scand*, 136: 4-10, 2017.
 25. 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: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359: 1317-1329, 2008.
 26. von Kummer, R, Meyding-Lamade, U, Forsting, M, Rosin, L, Rieke, K, Hacke, W, Sartor, K: Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR Am J Neuroradiol*, 15: 9-15; discussion 16-18, 1994.
 27. Schaefer, PW, Barak, ER, Kamalian, S, Gharai, LR, Schwamm, L, Gonzalez, RG, Lev, MH: Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke*, 39: 2986-2992, 2008.
 28. Thomalla, G, Cheng, B, Ebinger, M, Hao, Q, Tournias, T, Wu, O, Kim, JS, Breuer, L, Singer, OC, Warach, S, Christensen, S, Treszl, A, Forkert, ND, Galinovic, I, Rosenkranz, M, Engelhorn, T, Kohrmann, M, Endres, M, Kang, DW, Dousset, V, Sorensen, AG, Liebeskind, DS, Fiebach, JB, Fiehler, J, Gerloff, C, Stir, Investigators, VI: DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 10: 978-986, 2011.
 29. Rhein-Neckar, FS: Modified Rankin Scale. Universitätsklinikum Heidelberg, 2017.
 30. Bucke, P, Perez, MA, Hellstern, V, AlMatter, M, Bazner, H, Henkes, H: Endovascular Thrombectomy in Wake-Up Stroke and Stroke with Unknown Symptom Onset. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39: 494-499, 2018.

31. Ferro, JM: Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*, 2: 177-188, 2003.
32. Mittal, SH, Goel, D: Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain Circ*, 3: 29-34, 2017.
33. Dekker, L, Hund, H, Lemmens, R, Boiten, J, van den Wijngaard, I: Unknown onset ischemic strokes in patients last-seen-well >4.5 h: differences between wake-up and daytime-unwitnessed strokes. *Acta neurologica Belgica*, 117: 637-642, 2017.
34. Schnabel, RB, Yin, X, Gona, P, Larson, MG, Beiser, AS, McManus, DD, Newton-Cheh, C, Lubitz, SA, Magnani, JW, Ellinor, PT, Seshadri, S, Wolf, PA, Vasan, RS, Benjamin, EJ, Levy, D: 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 386: 154-162, 2015.
35. Punjabi, NM: The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 136-143, 2008.
36. Bushnell, CD, Chaturvedi, S, Gage, KR, Herson, PS, Hurn, PD, Jimenez, MC, Kittner, SJ, Madsen, TE, McCullough, LD, McDermott, M, Reeves, MJ, Rundek, T: Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*, 38: 2179-2191, 2018.
37. Seitz, N-N, John, L., Atzendorf, J., Rauschert, C. & Kraus, L.: Tabakkonsum und Hinweise auf Konsumabhängigkeit nach Geschlecht und Alter im Jahr 2018. *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2018 Tabellenband*. München: IFT Institut für Therapieforschung, 2018.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1: National Institutes of Stroke Scale orientiert an der Vorlage der Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen (GQH), zitiert am 25.05.2020, https://www.gqhnet.de/leistungsbereiche/schlaganfall/sa_dokumentationsboegen/sa_reha_nihss	17
Tabelle 2: Modified Rankin Scale orientiert an der Vorlage des FAST Schlaganfallkonsortiums Rhein-Neckar, zitiert am 16.05.2020, https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/FAST/Modified_Rankin_Scale.pdf	18
Tabelle 3: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der initial durchgeführten Bildgebung. [n = 180]	19
Tabelle 4: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit multimodalem CT oder MRT als initiale Bildgebung bezüglich des Vorhandenseins von CBF-CBV-Mismatch oder DWI-PWI-Mismatch oder DWI-FLAIR-Mismatch. [n = 127]	20
Tabelle 5: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit MRT als initiale Bildgebung bezüglich der Durchführung einer intravenösen Thrombolyse mit rtPA. [n = 88]	21
Tabelle 6: Vergleich WUS- und DUS-Patienten mit multimodalem CT oder MRT als initiale Bildgebung hinsichtlich der Durchführung einer interventionellen Thrombektomie. [n = 127]	22
Tabelle 7: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich der NIHSS-Mittelwerte. [n = 180]	22
Tabelle 8: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich stationärer Todesfälle nach ischämischem Schlaganfall. [n = 180]	23
Tabelle 9: Vergleich WUS- und DUS-Patienten, die als Therapie eine Thrombolyse und/oder Thrombektomie erhalten haben, in Bezug auf daraufhin eingetretene symptomatische intrazerebrale Blutungen (sICB). [n = 28]	24
Tabelle 10: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich klinischer Parameter..	25
Tabelle 11: Vergleich WUS- und DUS-Patienten bezüglich Lebensalter bei klinischer Aufnahme. [n = 180]	27
Tabelle 12: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich des Zeitraums zwischen LKNT und FFAT. [n = 80] [p = 0,005]	28
Tabelle 13: Vergleich WUS- und DUS-Patienten hinsichtlich Zeit (in Stunden) zwischen LKNT und FFAT. [n = 80] [p = 0,002]	28

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Versorgungsgebiete von Hirnarterien....	4
Abbildung 2: Darstellung der Thrombektomie mittels Stent Retriever.	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung unterschiedlicher Regionen bei akuter zerebraler Ischämie. Zentral gelegen der Infarktkern (rot), umgeben von der Penumbra (grün). Außen begrenzt durch die benigne Oligämie (gelb).	7
Abbildung 4: Unauffälliges natives CT eine Stunde nach Onset. b) Infarktdemarkierung nach 24 Stunden im linken Gyrus frontalis inferior und lateralen Gyrus precentralis.	13
Abbildung 5: CT-Perfusion eines frischen MCA-Verschlusses rechts mit CBF-CBV-Mismatch. b) zeigt einen verminderten CBF. c) CBV-Verminderung nur an Stellen, auf die die Pfeile zeigen.	14
Abbildung 6: MRT-Bilder eines Mediainfarkts links. a) Diffusionsläsion hinterer Kapselschenkel. b) Perfusionsminderung im Medialstromgebiet. c) Proximaler Verschluss A. cerebri media in der MRA. d) Endgültige Läsion nach i.v. Thrombolyse mit rtPA.	15
Abbildung 7: MRT eines frontotemporalen Infarkts rechts (a) und eines temporalen Infarkts links (b) mit FLAIR und diffusionsgewichteter Sequenz. a) 282 Minuten nach Onset im FLAIR bereits demarkiert. b) 125 Minuten nach Onset noch "FLAIR-negativ". Quelle: Georg Thieme Verlag KG "Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall ", Thomalla, DOI 10.1055/s-0029-1220430, Akt Neurol 2009; 36: 354-367, Abb. 6.....	16
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Verteilung von WUS- und DUS-Patienten im Hinblick auf die initial erhaltene Bildgebung.....	20
Abbildung 9: Schematische Darstellung der mittelwertigen NIHSS-Werte von WUS- und DUS-Patienten bei Aufnahme und Entlassung. Die daraus gebildete Differenz ist als Delta-NIHSS dargestellt.	23

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Vedder, Katharina
Geburtsdatum: 23.05.1996
Geburtsort: Gießen
Familienstand: ledig
Vater: Friedrich-Wilhelm Vedder
Mutter: Ulrike Vedder

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 – 2015 Wetzsbachtalschule Nauborn, Carl-Kellner-Schule Braunfels,
Goethe-Oberstufengymnasium Wetzlar
24.06.2015 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2015/16 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
an der Philipps Universität Marburg
27.03.2018 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
ab WS2018/19 Hauptstudium an der Ruprecht-Karls-Universität zu
Heidelberg (Fakultät Mannheim)

10 DANKSAGUNG

Meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Angelika Alonso möchte ich herzlich für das Überlassen des Promotionsthemas und die ständige Hilfsbereitschaft im Verlauf der Bearbeitung danken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Anne Ebert. Sie hat mit mehrfacher Hilfe bei der Auswertung der Daten zur Fertigstellung der Dissertation beigetragen und sich stets Zeit für meine Anliegen genommen.

Rebekka, Friedrich-Wilhelm und Ulrike Vedder danke ich dafür, dass sie mich in allen Lebenslagen bedingungslos unterstützen und mein Studium ermöglichen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Nicklas Konstantin Kniese, dessen Motivation und Rückhalt mich auf meinem bisherigen Weg stets begleitet haben.