

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

**Klinische Verbesserung bei einem ischämischen Schlaganfall
des vorderen Stromgebietes
in Abhängigkeit von Verschlusslokalisation und Art der Rekanalisationstherapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

Vorgelegt von Richard Franz Müller,
geboren am 05.09.1988 in Homburg/Saar

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

*Gewidmet in Liebe meinen Eltern,
Dr. med. Werner Müller und Dr. med. Monika Weber-Müller*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Zusammenfassung.....	8
1.1 Deutsch.....	8
1.2 Englisch.....	9
2 Einleitung.....	9
2.1 Definition.....	9
2.2 Epidemiologie.....	9
2.3 Finanzieller Faktor	10
2.4 Pathophysiologie	10
2.5 Prinzipien der Therapie des Schlaganfalles	12
2.5.1 Monitoring und Behandlung vitaler Parameter	12
2.5.1.1 Respiratorische Funktion und Atemwegshygiene.....	12
2.5.1.2 Kardiales Monitoring	12
2.5.1.3 Behandlung von Hyper- und Hypotonie.....	12
2.5.1.4 Behandlung von Blutzuckerentgleisungen	13
2.5.1.5 Senken einer erhöhten Körpertemperatur	13
2.5.1.6 Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts	14
2.5.2 Rekanalisierende Therapie	14
2.5.3 Frühe Sekundärprophylaxe	14
2.5.4 Vorbeugung und Verhinderung von Komplikationen	15
2.5.5 Rehabilitation	15
2.6 Akuttherapie.....	16
2.6.1 Thrombolytische Therapie.....	16
2.6.1.1 Das Fibrinolytikum rt-PA.....	16
2.6.1.2 Geschichtliches.....	16
2.6.1.3 Gefahr der zerebral hämorrhagischen Komplikationen.....	17
2.6.2 Mechanische Rekanalisation	18
2.7 Symptomatik des Schlaganfalles im vorderen Stromgebiet	19
2.8 Problematik dieser Arbeit	20
3 Methodik.....	21
3.1 Patienten	21
3.1.1 Probleme der Datenerhebung.....	21
3.2 Aufbau der Studie.....	21
3.2.1 Übersicht	21

3.2.2	Fragestellung	22
3.3	Untersuchungsmethode zur Beurteilung des klinischen Verlaufs	23
3.3.1	NIHSS	23
3.3.2	Modifizierte Rankin-Skala.....	23
3.3.3	Retrospektive Erhebung neurologischer Skalen	23
3.4	Apparative Diagnostik	24
3.4.1	Radiologische Verfahren	24
3.4.1.1	Kranielle Computertomographie.....	24
3.4.1.2	Magnetresonanztomographie.....	25
3.4.1.3	Angiographie	25
3.5	Rekanalisierende Therapie	26
3.5.1	Medikamentöse Thrombolyse.....	26
3.5.1.1	Intravenöse Thrombolyse.....	26
3.5.1.2	Intraarterielle Thrombolyse	26
3.5.2	Mechanische Rekanalisation	27
3.5.2.1	Penumbra System™	27
3.5.2.2	Solitaire™ FR Revascularization Device.....	28
3.6	Statistik.....	28
4	Ergebnisse.....	28
4.1	Übersicht Patientenzahl und Aufteilung in Subgruppen.....	28
4.2	Fragestellung 1: Klinische Verbesserung bei festgelegter Akuttherapie in Abhängigkeit vom embolisierten Gefäß.....	29
4.2.1	Intravenöse Lysetherapie	29
4.2.1.1	Ausgangsmerkmale	29
4.2.1.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	30
4.2.1.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	31
4.2.2	Bridging Therapie mit intravenöser Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation..	32
4.2.2.1	Ausgangsmerkmale	32
4.2.2.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	32
4.2.2.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	33
4.2.3	Bridging Therapie mit intravenöser Lyse, intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation	34
4.2.3.1	Ausgangsmerkmale	34
4.2.3.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	34
4.2.3.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	35

4.2.4	Alleinige mechanische Rekanalisation	36
4.2.4.1	Ausgangsmerkmale	36
4.2.4.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	36
4.2.4.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	37
4.2.5	Alleinige Lysetherapie (iv. und/oder ia.)	38
4.2.5.1	Ausgangsmerkmale	38
4.2.5.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	38
4.2.5.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	39
4.2.6	Medikamentöse Lysetherapie und mechanische Rekanalisation (iv.Lyse+mR/ia. Lyse+mR/iv.Lyse+ia.Lyse+mR).....	40
4.2.6.1	Ausgangsmerkmale	40
4.2.6.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	40
4.2.6.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	41
4.2.7	Intravenöse Lysetherapie und gleichzeitige intraarterielle Lyse und/oder mechanischer Rekanalisation	42
4.2.7.1	Ausgangsmerkmale	42
4.2.7.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	42
4.2.7.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	43
4.2.8	Alle Therapieverfahren ausgenommen systemische Lysetherapie.....	44
4.2.8.1	Ausgangsmerkmale	44
4.2.8.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	44
4.2.8.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	45
4.2.9	Alle Therapieverfahren.....	46
4.2.9.1	Ausgangsmerkmale	46
4.2.9.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	46
4.2.9.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	47
4.3	Fragestellung 2 Klinische Verbesserung bei einem bestimmten Gefäßverschluss in Abhängigkeit der Akuttherapie	48
4.3.1	Verschluss der ACI	48
4.3.1.1	Ausgangsmerkmale	48
4.3.1.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	48
4.3.1.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	49
4.3.2	Verschluss des MCA M1-Segmentes	51
4.3.2.1	Ausgangsmerkmale	51
4.3.2.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs.....	51
4.3.2.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	52

4.3.3	Verschluss des MCA M2-Segementes	54
4.3.3.1	Ausgangsmerkmale	54
4.3.3.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs	54
4.3.3.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	55
4.3.4	Alle Gefäßverschlüsse (Gefäßgruppe 1-3 zusammengefasst)	56
4.3.4.1	Ausgangsmerkmale	56
4.3.4.2	Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs	57
4.3.4.3	Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs	58
5	Diskussion	59
5.1	Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und okkludiertem Gefäß im vorderen Stromgebiet nach intravenöser Thrombolyse	59
5.2	Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und okkludiertem Gefäß im vorderen Stromgebiet nach endovaskulärer Behandlung	61
5.3	Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Art der Rekanalisationstherapie bei Verschluss des vorderen Stromgebietes	64
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Anhang	80
7.1	Komplette Tabellen	80
7.1.1	Fragestellung 1.1	80
7.1.2	Fragestellung 1.2	81
7.1.3	Fragestellung 1.3	81
7.1.4	Fragestellung 1.4	82
7.1.5	Fragestellung 1.5	83
7.1.6	Fragestellung 1.6	83
7.1.7	Fragestellung 1.7	84
7.1.8	Fragestellung 1.8	85
7.1.9	Fragestellung 1.9	85
7.1.10	Fragestellung 2.1	86
7.1.11	Fragestellung 2.2	87
7.1.12	Fragestellung 2.3	88
7.1.13	Fragestellung 2.4	89
7.2	Glossar	89
7.3	Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS	91
7.4	Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach mRs	94
8	Dank	94

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Der Schlaganfall ist eine sehr bedeutsame Erkrankung unserer Zeit, da er zum einen für den größten Teil einer erworbenen Behinderung im Erwachsenenalter verantwortlich ist und zum anderen als eine der häufigsten Todesursachen weltweit angesehen wird. Die einzig zugelassene kurative Therapie ist die intravenöse Thrombolyse in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden. Der Therapieerfolg ist allerdings bei manchen Patienten sehr dürftig, so dass das Verlangen nach alternativen Behandlungsmethoden groß ist und somit große Hoffnungen in die endovaskuläre Schlaganfalltherapie bestehend aus einer intraarteriellen Thrombolyse und einer mechanischen Thrombusextraktion gesetzt werden. Obwohl zwischenzeitlich eine Reihe von prospektiven Studien zur mechanischen Rekanalisation mit Stent-Retrievern eine Überlegenheit gegenüber der rein intravenösen Thrombolyse bei proximalen Verschlüssen von Hirnbasisgefäßen im vorderen Stromgebiet zeigen konnten, ist noch nicht abschließend geklärt, welche Gefäße bzw. Gefäßabschnitte am besten profitieren, da die Kriterien, was ein „proximales“ Gefäß ist, nicht für alle Studien einheitlich waren [7, 11, 36, 47, 76].

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie mit dem Ziel herauszufinden, welche Verschlusslokalisation einerseits mit der besten klinischen Verbesserung des Patienten bei einer bestimmten Therapie verbunden ist und andererseits welches Therapieverfahren mit der besten klinischen Verbesserung des Patienten bei einem bestimmten Gefäßverschluss verbunden ist. Wir erhoben hierfür retrospektiv die Daten von insgesamt 322 Patienten in dem Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2011. Um die klinische Verbesserung des Patienten zu evaluieren wurde auf die beiden gängigen Messskalen, die modifizierte Rankin Skala (=mRS) und die National Institut of Health Stroke Skala (=NIHSS), zur Bewertung der Schwere des Schlaganfalls zurückgegriffen und der jeweilige Wert bei Aufnahme und nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden erhoben. Auf diese Weise konnten wir nachvollziehen, bei welcher Gruppe sich das neurologische Defizit am besten zurückgebildet hatte. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass tendenziell ein weiter distal gelegener Verschluss mit einem größeren Therapieerfolg unabhängig des Therapieverfahrens verbunden ist, auch wenn bei der alleinigen intravenösen Lyse und der Kombination aus intravenöser Lyse, intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation das beste Ergebnis bei einem Verschluss der Arteria Carotis Interna erzielt worden ist. Weiterhin zeigten unsere Daten, dass die endovaskuläre Behandlung, insbesondere die Kombination aus intraarterieller Thrombolyse und mechanischer Rekanalisation mit vorangegangener intravenöser Thrombolyse, dem Patienten prinzipiell den größten Nutzen gebracht hatte. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und der teilweisen geringen Patientenzahl in den Subgruppen sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. Nichtsdestotrotz ist der Trend hin zur zusätzlich durchgeführten endovaskulären Behandlung bei einem Verschluss des vorderen Stromgebietes mit der heutigen Lehrmeinung konform, genauso wie die Tatsache, dass die alleinige iv. Lyse nachwievor fester Bestandteil der Schlaganfallbehandlung bleiben wird, da bei einem Großteil der Patienten kein „proximaler“ Gefäßverschluss nachgewiesen werden kann.

1.2 Englisch

Stroke is a very substantive disease, as it is the main cause of death worldwide and responsible for the biggest part of acquired disability in adults. The only approved therapy for stroke is using intravenous thrombolysis within 4.5 hours. Unfortunately, the therapeutic success can be pretty poor and the need for an improved treatment for patients who do not have a good response to intravenous treatment alone remains pressing. Recently, there is a promising endovascular therapy utilizing intra-arterial thrombolysis along with mechanical recanalization. Although there are now several RCTs, that showed a benefit of intra-arterial thrombectomy with Stent-Retrievers over standard treatment in patients with proximal large artery occlusions of the anterior circulation, it is still not clear, which arteries exactly belong to this “proximal group”, as the criteria of “proximal artery” were not uniform in those studies [7, 11, 36, 47, 76]

The aim of this retrospective study is to figure out, which site of occlusion is associated with the best clinical improvement depending on the therapy given, and which kind of therapy is associated with the best clinical improvement depending on the site of occlusion. To assess this, we collected the data of 322 patients treated in our hospital between January 2005 and October 2011. To evaluate the patients' outcome, we used two common stroke scales, the modified Rankin scale (=mRs) and the National Institute of Health Stroke Scale (=NIHSS). We ascertained the values at admission and after 6, 12, 24, 48 and 72 hours following treatment to determine which group had the biggest regress concerning the neurological deficits. We conclude that by trend the more distal the site of occlusion is, patients have improved outcome regardless of the kind of therapy given, even if the biggest success for the intravenous thrombolysis alone and for the combination of intravenous, intra-arterial thrombolysis and mechanical recanalization was achieved in the occluded Internal Carotid Artery. Furthermore we saw that the endovascular treatment, especially the combination of intra-arterial thrombolysis and mechanical recanalization with a preceded intravenous thrombolysis, tends to result in being the best therapy for stroke patients with an occlusion of the anterior circulation. Due to the retrospective character of this study and the small number of patients in some subgroups the results should be seen with caution. However the trend to an additional endovascular treatment of large artery occlusions of the anterior circulation is concurring with today's doctrine. Furthermore the fact, that sole intravenous thrombolysis will stay an essential element of stroke treatment, as there are no shown proximal artery occlusions on a major part of stroke patients.

2 Einleitung

2.1 Definition

Unter einem Schlaganfall versteht man ein akut auftretendes neurologisches Defizit, welches durch eine zentralnervöse Ischämie oder eine Hämorrhagie bedingt ist. Der zentralnervösen Ischämie als Unterpunkt des Schlaganfalls liegt ein lokales Sistieren der Blut- und damit der Sauerstoffversorgung zu Grunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen [19].

2.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall gilt als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz der Erkrankung wird in Deutschland auf 262.000 (2008) Neu-Erkrankungen pro Jahr geschätzt, wobei es hiervon 196.000 Patienten mit erstmaligem Ereignis sind und 66.000 Patienten mit wiederholtem

Schlaganfall [30]. Der Schlaganfall stellt aktuell hinter Herzerkrankungen, bösartigen Neubildungen und obstruktiven Lungenerkrankungen die vierthäufigste Todesursache in Deutschland mit einem Anteil von 2,8% dar, was einem absoluten Wert von 23.675 Verstorbenen im Jahr 2010 entspricht. Hierbei kann man innerhalb der letzten 10 Jahre einen deutlichen Rückgang der Mortalitätsrate verzeichnen. Waren im Jahr 2000 noch 43.035 Menschen in der BRD am Schlaganfall verstorben, so sind es im Jahr 2010 annähernd 20.000 weniger [4]. Desweiteren ist der Schlaganfall in Deutschland die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter. Ca. 25% der überlebenden Patienten weisen 3 Monate nach erstmaligem Schlaganfall schwere Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens (definiert als Barthel-Index < 60) auf [77] und ca. 17% haben mittelschwere bis schwere Funktionsstörungen (definiert als ein Wert von 4-5 auf der mRs) [62].

2.3 Finanzieller Faktor

Die lebenslangen Kosten zur Behandlung eines Schlaganfallpatienten belaufen sich durchschnittlich auf 43.129 €. Durch die demographische Entwicklung in Deutschland, die eine alternde Gesamtbevölkerung angibt, wird auch bis zum Jahr 2025 die Anzahl der Schlaganfallpatienten kontinuierlich steigen. Damit gehen natürlich auch steigende Kosten im Gesundheitswesen einher, welche durch die Behandlung von Schlaganfallpatienten entstehen. So geht Kolominsky-Rabas, Leiter des Erlanger Schlaganfall-Registers, von einer Summe von 108.600.000.000 € aus, die das deutsche Gesundheitswesen für die medizinische Behandlung der zu erwartenden 3.400.000 neu auftretenden, erstmals diagnostizierten Schlaganfälle im Zeitraum von 2006-2025 zu bezahlen hat [41]. Abgesehen von diesen direkten Behandlungskosten entstehen dem deutschen Staat noch weitere indirekte Kosten, welche durch den Ausfall von gesunden Arbeitskräften und damit Steuereinnahmen bedingt sind. Aus diesen Gründen und natürlich auch um solch schlimme Einzelschicksale zu lindern und zu verhindern bedarf es einer verstärkten Prävention und verbesserten Therapien, auf die die Gesundheitspolitik und Forschung ein besonderes Augenmerk richten sollte.

2.4 Pathophysiologie

Etwa 80% aller Schlaganfälle werden durch eine fokale zerebrale Ischämie bedingt. Diese Ischämien wiederum entstehen gemäß der TOAST-Klassifikation zum einen durch kardiogen bedingte Embolien, die zu einem Gefäßverschluss der hirnversorgenden Gefäße führen, zum anderen durch Makroangiopathien. Diesen liegt eine autochthon-thrombotische, arterio-arteriell embolische oder hämodynamische Genese zu Grunde. Desweiteren werden noch mikroangiopathische Veränderungen als Grund einer zerebralen Ischämie angesehen, die zum Abbruch von kleinen zerebralen Gefäßen führen, als auch weitere sonstige, seltenere Ursachen wie Vasospasmen, Gerinnungsstörungen, Dissektionen, Vaskulitiden und andere Autoimmunkrankheiten [2]. Da jedoch vor allem die peripheren Äste über ein Kollateralsystem über Anastomosen mit den anderen Versorgungsgebieten verknüpft sind, ist die Durchblutungsstörung im Zentrum des Versorgungsgebietes am schwerwiegendsten und nimmt zur Peripherie hin ab. Infolge des erhöhten Gefäßwiderstandes und der beginnenden Hypoxie bzw. Ischämie erfolgt eine reflektorische Erweiterung der zerebralen Gefäße, so dass das Sauerstoffangebot erhöht wird und der Abtransport von toxischen Metaboliten beschleunigt wird. Diese Vasodilatation reicht jedoch beim klinisch manifesten Schlaganfall nicht aus um das Gewebe ausreichend zu versorgen. Das Gehirn wiegt in etwa 1600g und 16-18% des HZV fließen dorthin. Dies bedeutet, dass 100g Hirngewebe durchschnittlich mit 50-60ml Blut in der Minute perfundiert werden (weiße Substanz in etwa 16ml/100g/min und graue Substanz durchschnittlich 85ml/100g/min). Dies wiederum stellt

sicher, dass der Energiebedarf des Gehirns gedeckt wird. Das Gehirn ist fast ausschließlich auf den oxidativen Abbau von Glucose angewiesen, so dass es in Ruhe in der Minute etwa 3,3ml Sauerstoff und gleichsam 5,3g Glucose pro 100g Hirngewebe verbraucht. Kommt es nun zu einer abnehmenden Durchblutung unter einem Schwellenwert von 40-50% des Normalwertes treten erste funktionelle Störungen und somit fokale neurologische Defizite auf, die aber potentiell noch reversibel sind. Bei weiterer Abnahme der Durchblutung unter eine Schwelle von 25% des Normalwertes kommt es zum Ausfall des EEGs, zu einer Akkumulation exzitatorischer Aminosäuren und einer Zunahme des Wassergehaltes in dem minderperfundierten Gewebe. Sinkt die Durchblutung weiterhin ab und erreicht einen Wert <10% des Normalwertes kommt es zu einem irreversiblen Funktionsverlust der Neurone mit einem Anstieg des extrazellulären K^+ und des intrazellulären Na^+ und Ca^{2+} . Da nun im ischämischen Gebiet die hämodynamischen, metabolischen und Elektrolyt-Veränderungen unterschiedlich stark ausgeprägt sind, unterscheidet man einen Infarktkern (=Core) von der Penumbra. Der Infarktkern bildet das Zentrum des Perfusionsdefizites und ist aufgrund der massiven Reduktion des CBF mit dem damit einhergehenden Neuronenuntergang irreversibel geschädigt. Die Penumbra umfasst hingegen jenen Bereich des ischämischen Hirngewebes, der zwar funktionell geschädigt ist und klinisch neurologische Defizite bewirkt, jedoch strukturell noch lebensfähig ist und somit therapiert werden kann. Eine rechtzeitige Therapie hat zur Folge, dass dieses ischämische Gewebe vor einem Gewebeinfarkt bewahrt wird und sich die dadurch bereits verursachten neurologischen Defizite zurückbilden. Kommt es zu keiner zeitnahen rekanalisierenden Therapie, bedeutet dies, dass sich der Infarktkern mit zunehmender Dauer immer weiter in die Penumbra ausbreitet, bis diese vollends verschwunden ist und eine therapeutische Beeinflussung der ischämischen Zone nicht mehr erfolgen kann. Wesentliche Merkmale der zellulären Pathophysiologie der zerebralen Ischämie sind Energiemangel, Exzitotoxizität, freie Sauerstoffradikale, Ödeme, Entzündungen, Apoptose und eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Aufgrund des Sistierens des Blutflusses bzw. der Minderperfusion ist die ausreichende Versorgung des Gehirns mit energiereichen Substraten nicht mehr gewährleistet, was zur Folge hat, dass eine ausreichende ATP-Produktion nicht mehr erfolgen kann. Ist nun zu wenig ATP vorhanden, bringt dies mehrere Probleme für die Zelle mit sich. Zum einen wird nicht mehr ausreichend Ca^{2+} aus der Zelle entfernt bzw. im endoplasmatischen Retikulum gespeichert. Das erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} bewirkt seinerseits wieder eine Aktivierung von Proteasen, Phospholipasen, Lipasen und Endonukleasen. Diese Enzyme setzen einen autodestruktiven Prozess in Gang, der letztlich zum Tod der Zelle führt. Wichtig hierbei ist vor allem die Rolle der Phospholipase A2 und der Cyclooxygenase. Diese bewirken eine vermehrte Produktion freier (Sauerstoff-)Radikale, die ihrerseits wieder zu einer Schädigung der Mitochondrien und der Zellmembran führen. (Dies ist auch besonders wichtig in der Reperfusionphase.) Alles in allem kommt es dabei konkurrierend zur Nekrose, Apoptose und Entzündungsprozessen. Darüber hinaus wird auch die ATP abhängige Na^+-K^+ -Pumpe ihrer Aufgabe nicht mehr nachkommen können. So kann das Ruhemembranpotential der Neuronen und Gliazellen nicht mehr aufrecht erhalten werden bzw. nach synaptischer Erregung aufgebaut werden. Die hieraus erfolgende Depolarisation der Neuronen und Gliazellen führt zur Aktivierung von spannungsabhängigen Calciumkanälen, welche vor allem exzitatorische Aminosäuren -allen voran Glutamat- in den Extrazellularraum freisetzen. Glutamat bewirkt seinerseits über NMDA-, AMPA- und metabotrope Rezeptoren einen weiteren Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} . Desweiteren wird es zu einem Na^+ - und Cl^- -Einstrom in die Zelle zu kommen. Da dieser dem K^+ -Ausstrom aus der Zelle quantitativ überlegen ist, werden Wassermoleküle den Na^+ und Cl^- Ionen folgen und je nach Ausprägung dieses Vorgangs kommt es zur osmotischen Zellyse. Die Folge hiervon ist ein zuerst mikroskopisch und später auch makroskopisch sichtbares Ödem. Dieses perifokale zytotoxische

Ödem wirkt sich weiterhin negativ aus, da es einerseits dafür sorgt, dass sich die Durchblutung der Penumbra verschlechtert und es andererseits den intrazerebralen Druck erhöht, so dass es den venösen Abfluss behindert und es in extremen Fällen zu einer Herniation von entfernt gelegenem gesunden Hirngewebe kommt, woran der Patient versterben kann [64]. Dieser Vorgang wird weiterhin noch verschlimmert, da im späteren Verlauf nach dem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke zusätzlich noch ein vasogenes Ödem entsteht. Plasmabestandteile und damit osmotisch aktive Substanzen können nun ungehindert in das Hirngewebe einströmen, so dass es zu einem Flüssigkeitsübertritt aus der Blutbahn in den Inter- und Intrazellularraum kommt [46].

2.5 Prinzipien der Therapie des Schlaganfalles

Der ischämische Schlaganfall ist ein neurologischer Notfall, bei dem gemäß dem Leitsatz „time is brain“ jede Sekunde zählt. Das primäre Ziel besteht darin durch eine schnelle Rekanalisation das neurologische Defizit so gering wie möglich zu halten. Kurativ setzt sich die Behandlung des akuten Schlaganfalls aus 5 Bestandteilen zusammen [19].

1. Monitoring und Behandlung vitaler Parameter
2. Rekanalisierende Therapie
3. Frühe Sekundärprophylaxe
4. Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
5. Rehabilitation

2.5.1 Monitoring und Behandlung vitaler Parameter

Das Ziel hierbei ist optimale physiologische Parameter zu schaffen um zum einen mit den spezifischen Behandlungen beginnen zu können und zum anderen eine Erhöhung der Ischämie- bzw. Hypoxietoleranz der Neuronen in der Penumbra zu bewirken.

2.5.1.1 Respiratorische Funktion und Atemwegshygiene

Die DGN empfiehlt aus pathophysiologischen Erwägungen trotz fehlender gesicherter Daten aus prospektiven klinischen Studien in ihren Leitlinien Patienten mit ausgeprägten Symptomen 2-4 l O₂ in der Minute über eine Nasensonde zu geben [19]. Allerdings kann keine generelle Empfehlung zur Versorgung aller Schlaganfallpatienten gegeben werden [58]. Desweiteren sollten Patienten mit pathologischem Atemmuster oder erhöhter Gefahr eine Aspirationspneumonie zu entwickeln endotracheal intubiert werden, sofern dies möglich ist [68].

2.5.1.2 Kardiales Monitoring

Da der Schlaganfall häufig mit kardialen Arrhythmien und Endstreckenveränderungen vergesellschaftet ist, ist eine elektrokardiographische Untersuchung in der Routinediagnostik unverzichtbar.

2.5.1.3 Behandlung von Hyper- und Hypotonie

Die Blutdruckeinstellung nimmt in der Schlaganfallbehandlung eine wichtige Stellung ein. So ist nämlich die Autoregulation des CBF in den sich entwickelnden Infarktarealen aufgehoben und der CBF damit direkt abhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck. Aus diesem Grund gilt es starke Blutdruckabfälle in der Akutphase unbedingt zu vermeiden und erhöhte Drücke zu tolerieren, da ansonsten im ohnehin schon kritisch minderperfundierte Gewebe noch weniger Blut ankommt und die Gefahr einer weiteren Infarzierung des Gewebes steigt. Die DGN empfiehlt in ihren Leitlinien, dass Blutdruckentgleisungen bei einem systolischen Blutdruck von ≥ 220 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck von 120-140 mmHg langsam gesenkt werden sollten. Dabei kann als Zielwert

ein Blutdruck von 180 mmHg systolisch und 100-105mmHg diastolisch bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Bluthochdruck angestrebt werden. Bei Patienten, die keinen Bluthochdruck in der Vorgeschichte aufweisen, sollten Blutdruckwerte von 160-180/90-100 mmHg erreicht werden. Die medikamentöse Normalisierung des Blutdruckes kann nach 2-3 Tagen erfolgen. Wichtig hierbei ist zu beachten, dass etwa 80% aller Schlaganfallpatienten bei Aufnahme einen erhöhten Blutdruck aufweisen, welcher sich aber selbst nach einiger Zeit spontan wieder normalisiert [53]. Somit sollte auf jeden Fall eine Überprüfung der Indikation zur Dauermedikation im weiteren Verlauf überprüft werden. Die Indikation zu einer sofortigen Blutdrucksenkung während des akuten Schlaganfalls ergibt sich bei einem gleichzeitig auftretenden Myokardinfarkt, einem akuten Nierenversagen, einer hypertensiven Enzephalopathie bzw. einer bestehenden Herzinsuffizienz. Bei hypotonen Blutdruckwerten bedarf es einer Abklärung der möglichen Ursachen. Hypovolämien sollten durch Volumenersatz therapiert werden. Jedoch sollte zuvor eine kardiopulmonale Stauung ausgeschlossen werden. Eine Bilanzierung ist vor größerer Volumengabe zu empfehlen um eine Überwässerung zu verhindern. Letztlich können noch Pressoren wie Noradrenalin bzw. Dobutamin eingesetzt werden; diese jedoch erfordern einen ZVK und eine arterielle Blutdruckmessung.

2.5.1.4 *Behandlung von Blutzuckerentgleisungen*

Viele Schlaganfallpatienten sind Diabetiker. Außerdem findet man eine Hyperglykämie bei ungefähr 60% der Schlaganfallpatienten, bei denen vorher kein Diabetes mellitus bekannt war. Darüber hinaus kann sich eine bereits bestehende diabetische Stoffwechsellage während des Schlaganfalls massiv verschlechtern. Diese Aspekte haben insoweit große Bedeutung, da mehrere Studien gezeigt haben, dass sich Hyperglykämien ungünstig beim Patienten mit akutem Schlaganfall auswirken. Es gibt Hinweise darauf, dass durch die Hyperglykämie das Infarktareal vergrößert wird und das Outcome des Patienten schlussendlich schlechter ist [12, 39]. Desweiteren wurde in Studien auch ersichtlich, dass sich der erhöhte Blutzuckerspiegel ebenfalls bei der Behandlung des Schlaganfallpatienten mit rt-PA negativ auswirkt. So konnte man zum einen zeigen, dass diese hyperglykämischen Patienten unter rt-PA ein erhöhtes Risiko aufweisen eine symptomatische zerebrale Hämorrhagie zu erleiden im Bezug auf Patienten, die bei Aufnahme normoglykäm waren [72]. Zum anderen wurde gezeigt, dass bei diesen Patienten trotz rt-PA induzierter Rekanalisation mit einem vergrößertem Infarktareal zu rechnen ist und gleichsam mit einem schlechteren klinischem Outcome im Vergleich mit normoglykäm Schlaganfallpatienten [20]. Aus all diesen genannten Gründen sollte eine konsequente Therapie bei Blutglukosewerten > 200 mg/dl durchgeführt werden. Als Zielwerte sollten Spiegel zwischen 100 – 150 mg/dl angestrebt werden [19]. Bei einer Hypoglykämie sollte primär zwischen wachen und bewusstseinsgetrübten Patienten unterschieden werden. Bei wachen Patienten kann die Hypoglykämie durch Gabe von Traubenzucker oder gezuckertem Tee ausgeglichen werden. Bei bewusstseinsgetrübten Patienten bzw. bei Patienten mit Schluckstörungen oder Erbrechen kann der Ausgleich durch eine Infusion einer 10-20% Glukoselösung erfolgen [19].

2.5.1.5 *Senken einer erhöhten Körpertemperatur*

Bei einem akuten Schlaganfall treten gehäuft erhöhte Körpertemperaturen auf. Dies kann einerseits auf einen Infekt zurückgeführt werden, welcher selbst als Risikofaktor für einen Schlaganfall gilt [25]. Andererseits kann die Hyperthermie durch eine zentral bedingte Temperaturerhöhung erklärt werden, welche durch die ischämische Glutamatfreisetzung bedingt ist. Diese Temperaturerhöhung geht mit einer Erhöhung des Zellmetabolismus, einer gesteigerten Freisetzung von Neurotransmittern und einem Anstieg freier Radikale einher [1]. Aus diesen Gründen erscheint es auch nachvollziehbar, dass die Hyperthermie in experimentellen Studien das Infarktareal vergrößert und für den Patienten schließlich mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist [55]. Eine Meta-

Analyse mehrerer Studien zeigte auch, dass bei dem fieberhaften Schlaganfallpatienten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität zu rechnen ist [29]. Daher empfiehlt auch die DGN in ihren Leitlinien trotz fehlender randomisierter Studie, dass Körpertemperaturen $> 37,5^{\circ}\text{C}$ mit antipyretischen Mitteln wie Paracetamol gesenkt werden sollen [19]. Eine Hypothermie scheint neuroprotektiv zu wirken bei einer zerebralen Hypoxie. So könnte eine gezielt induzierte Hypothermie in Zukunft eine wichtige Rolle in der Schlaganfalltherapie einnehmen. Mehrere kleinere Studien haben schon positive Effekte einer solchen Behandlung dargelegt, allerdings bedarf es noch größerer Studien und es müssen noch wichtige Kernfragen geklärt werden, bis eine solche Therapie fester Bestandteil der Schlaganfallbehandlung wird [37].

2.5.1.6 Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts

Beim Schlaganfallpatienten sollte für einen ausgeglichenen Elektrolyt- und Wasserhaushalt gesorgt werden, der für eine normale Rheologie des Blutes verantwortlich ist. Besonderes Augenmerk sollte auf hypovoläme Patienten gelegt werden, da dieser Zustand thrombotische Prozesse begünstigt. Eine Kontrolle der Blutwerte sollte regelmäßig erfolgen und bei Bedarf eine entsprechende Substitution von Flüssigkeit oder Elektrolyten erfolgen [19].

2.5.2 Rekanalisierende Therapie

Wie schon zu Beginn der Arbeit erwähnt liegt dem ischämischen Schlaganfall meist ein partieller oder kompletter Gefäßverschluss zu Grunde, welcher zu einer Minderperfusion und folglich innerhalb weniger Minuten auch zu einer Sauerstoff-Unterversorgung und Infarzierung des Versorgungsgebietes führt. Ziel der spezifischen, rekanalisierenden Therapie ist es nun das Gefäß wiederzueröffnen, so dass das betroffenen Hirnareal ausreichend perfundiert wird. Damit erhofft man sich das zwar funktionell beeinträchtigte aber strukturell noch lebensfähige Gewebe - die Penumbra - zu retten und somit das neurologische Defizit und dementsprechend das infarzierte Areal so gering wie möglich zu halten. Um das okkludierte Gefäß wiederzueröffnen stehen dem Arzt prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Die eine Möglichkeit ist es den Thrombus medikamentös aufzulösen. Hierzu benutzt man heutzutage ein gentechnisch hergestelltes Enzym, den sogenannten recombinant tissue-type plasminogen activator (= Alteplase, rt-PA). Dieses Medikament bewirkt, dass das körpereigene Plasminogen in die aktive Form Plasmin umgewandelt wird, welches dafür sorgt, dass die Fibrinpolymere, die den Thrombus zusammenhalten, in kleine Fibrinabbauprodukte zersetzt werden und der Thrombus somit zerfällt (=Fibrinolyse). Das Medikament kann sowohl intravenös als auch intraarteriell appliziert werden, unterliegt aber in beiden Fällen einem Zeitfenster. Die andere Möglichkeit zur Wiedereröffnung ist den Thrombus aus dem Gefäß mechanisch zu extrahieren. Hierzu wird meist die Arteria femoralis punktiert und ein Führungsdraht eingeführt. Über diesen Führungsdraht wiederum führt man einen speziellen Katheter ein, mit Hilfe dessen man den Thrombus aus dem Gefäß herausziehen kann, so dass der Blutfluss wieder hergestellt ist.

2.5.3 Frühe Sekundärprophylaxe

Ziel der Sekundärprophylaxe ist es das erneute Auftreten eines Schlaganfalls zu verhindern. Besonders gefährdet hierfür sind vor allem Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall. Aus diesem Grund empfiehlt sich der frühzeitige Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers (Acetylsalicylsäure = ASS). So konnte in zwei großen randomisierten Studien gezeigt werden, dass innerhalb von 48h nach Symptombeginn gegebenes ASS die Mortalität und die Rezidivrate von Schlaganfällen senkt [13, 34]. Die tägliche Dosierung hierbei sollte laut Leitlinien der DGN bei 100 mg/d liegen, wobei zu beachten ist, dass ASS nicht gegeben werden sollte, falls eine

Thrombolysetherapie geplant ist bzw. in den ersten 24h nach einer Lysetherapie. Die Gabe von fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin bzw. Heparinanaloga ist umstritten. So konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass die Heparinisierung zwar das Risiko eines Rezidivs, einer TVT oder Lungenembolie verminderte, aber in gleichem Ausmaß stieg auch das Blutungsrisiko [60].

2.5.4 Vorbeugung und Verhinderung von Komplikationen

Wie alle längeren Krankenhausaufenthalte prädisponiert auch der akute Schlaganfall für zahlreiche Komplikationen. So kann aber bereits durch spezielle Lagerungstechniken, eine frühe Mobilisation und eine frühzeitige physiotherapeutische Behandlung Komplikationen wie Dekubitalgeschwüren, TVT, Lungenembolien und Aspirationspneumonien präventiv entgegengetreten werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine TVT oder Lungenembolie kann niedrig dosiert unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin angewandt werden. Bakterielle Infekte sollten gezielt antibiotisch behandelt werden. Darüber hinaus sollte bei Auftreten eines epileptischen Anfalles infolge des Insultes eine antiepileptische Therapie eingeleitet werden um wiederholte Krampfanfälle zu vermeiden [19].

Neurologische Komplikationen, die das Outcome des Patienten entscheidend beeinflussen, sind zerebrale Einblutungen und ein erhöhter Hirndruck. Die zerebralen Einblutungen sind weitestgehend auf die Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten zurückzuführen (Fibrinolyse, Sekundärprophylaxe mit ASS oder Heparin). Daher sollten alle gerinnungswirksamen Therapien einer strikten Nutzen-Risiko-Analyse unterzogen werden. Die Entwicklung eines Hirnödems nach einem Schlaganfall wird häufig beobachtet und geht mit einem erhöhten Hirndruck einher. Das Hirnödem beeinflusst negativ den weiteren Krankheitsverlauf und ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert [69]. Schlimmstenfalls kann es bei einem sehr ausgeprägten Hirnödem zu einer Einklemmung des Hirnstamms kommen, woran der Patient schließlich versterben kann. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck kann eine Osmotherapie mit Glycerol, Mannitol oder HyperHAES erfolgen, wobei der Nutzen dieser Behandlung nicht belegt ist [19]. Bei einem malignen raumfordernden Hemisphäreninfarkt ist die akute Gefahr einer Herniation gegeben. Um schwere Sekundärschäden zu vermeiden kann hier eine Dekompressionshemikraniektomie durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität beim malignen Mediainfarkt deutlich gesenkt wurde, ohne dass die Anzahl der Patienten mit schwerer Behinderung anstieg [67].

2.5.5 Rehabilitation

Die Rehabilitation nimmt einen wichtigen Stellenwert in der Schlaganfalltherapie ein. Man versteht darunter alle Maßnahmen, die zur Wiedererlangung beeinträchtigter Funktionen nach ihrer Störung beitragen. Aus diesem Grund besteht die effizienteste Therapie in einem systematischen Training aller ausgefallenen Funktionen. Dieses Training sollte so früh wie möglich begonnen werden um die Plastizität des Gehirns optimal auszunutzen. Desweiteren sollte diese Neurorehabilitation unter ärztlicher Anleitung von einem multidisziplinären Team ausgeübt werden. Hierzu zählen Krankengymnasten, Ergotherapeuten, Logopäden, Pflegepersonal, Neuropsychologen und andere. Bei den Patienten ist in den ersten Monaten nach dem Infarkt eine wesentliche Besserung der Symptome zu erwarten. 6–12 Monate nach dem Ereignis sind die Erfolge einer Reha schon geringer und nach einem Jahr gibt es nur noch sehr wenige Patienten mit einer messbaren Verbesserung [18, 83].

2.6 Akuttherapie

Wie oben bereits beschrieben dient die Akuttherapie dazu das funktionell beeinträchtigte aber strukturell noch lebensfähige Gewebe, die Penumbra, zu retten und somit zu einer Verkleinerung des infarzierten Gewebes und des neurologischen Defizites beizutragen. Dafür stehen dem Arzt mit der medikamentösen Thrombolyse und der mechanischen Rekanalisation zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung.

2.6.1 Thrombolytische Therapie

2.6.1.1 *Das Fibrinolytikum rt-PA*

Der Gewebs-Plasminogen-Aktivator ist ein körpereigener Faktor, der im Blut vorhanden ist und von Endothelzellen zahlreicher Organe bzw. Gewebe gebildet und auf bestimmte Stimuli hin sezerniert wird [3]. Der Aktivator fördert wie Urokinase die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin allerdings mit dem Unterschied, dass t-PA eine sehr hohe Fibrinspezifität besitzt. Dies bedeutet, dass t-PA eine ca. 400-mal höhere Affinität zu Plasminogen unter der Anwesenheit von Fibrin besitzt. Daher dürfte rt-PA einen entscheidenden Vorteil ggü. den anderen Fibrinolytika wie Streptokinase oder Urokinase haben, da sich vor allem die Fibrinpolymere in den Thromben lösen und nicht dagegen im Blut befindliches Fibrinogen gespalten wird [45]. Die Blutungskomplikationen sind unter rt-PA geringer als unter den anderen genannten Fibrinolytika. T-PA ist eine Serinprotease, welche aus 527 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von ca. 70.000 Dalton hat [16]. 1979 wurde er erstmals aus menschlichem Uterusgewebe isoliert [57] und heute kann er mittels rekombinanter DNA-Technologie (rt-PA) hergestellt werden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 4-5min, wobei die Plasmaclearance hepatisch erfolgt [45].

2.6.1.2 *Geschichtliches*

Sussmann et al. berichteten im Jahr 1958 erstmals über eine klinische Anwendung eines Fibrinolytikums bei 3 Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt. Bei diesen wurde bei Gefäßverschlüssen im Media-Stromgebiet erstmals Plasmin intravenös bzw. intraarteriell appliziert um somit eine Wiedereröffnung des okkludierten Gefäßes zu erreichen [70]. Die nachfolgenden klinischen Erfahrungen waren jedoch immer wieder von Rückschlägen geplagt. Auch durch die Tatsache, dass Plasmin ab 1964 zunehmend durch Streptokinase und Urokinase ersetzt wurde, konnte das Problem der hohen Blutungskomplikation nicht gelöst werden. Auf Grund dieser Tatsache und dem schlechten klinischen Outcome der Patienten wurde die Fibrinolyse erstmals als unsichere Methode mit nur geringem Nutzen eingestuft. Allerdings muss man bei diesen durchgeführten Studien Folgendes beachten. Auf der einen Seite wurde ungeachtet des Symptombeginns des Schlaganfalls lysiert. So wird berichtet, dass zwischen Symptombeginn und Therapie Zeitintervalle von bis zu einer Woche lagen. Auf der anderen Seite stand den damaligen Neurologen auch keine radiologische Schnittbildgebung zur Verfügung, so dass keine Unterscheidung zwischen einem ischämisch und hämorrhagisch bedingten Schlaganfall betrieben werden konnte. Schließlich wurde in den meisten Studien auch keine Angiographie zum Nachweis eines Gefäßverschlusses durchgeführt. Erst neue tierexperimentelle Erkenntnisse zur Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls, Weiterentwicklungen der Kathetersysteme und Fibrinolytika sowie die Erfolge der Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt als auch eine kritische Auseinandersetzung mit den bis dato durchgeführten Studien gaben in den 80er Jahren Anlass zur erneuten Anwendung und Studien zur fibrinolytischen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls. Trotz teilweise bemerkenswerter klinischer Erfolge bestand nach wie vor das Problem der hohen Inzidenz an hämorrhagischen Komplikationen, die das Nutzen-Risiko Verhältnis als inakzeptabel darstellten [31, 81, 82]. Den Durchbruch und damit eine

erstmalige Zulassung eines Fibrinolytikums erfolgte 1996 in den USA durch die US Food and Drug Administration (FDA) für den rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators rt-PA zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls im 3-Stunden-Fenster. Anlass hierfür gaben allen voraus die positiven Ergebnisse der National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Studie [50]. Diese plazebokontrollierte, randomisierte Studie zeigte einen signifikanten Behandlungseffekt für rt-PA im 3 Stunden-Fenster bei allen 4 3-Monats-Outcome-Parameter (BI, mRS, GOS, NIHSS). Die gleichsam durchgeführte ECASS I, ECASS II und ATLANTIS-Studien als auch große Meta-Analysen gaben dazu Anlass, dass im August 2000 auch in der BRD eine Zulassung für rt-PA intravenös im 3-Stunden-Fenster erfolgte und schließlich seit Ende 2002 dies europaweit [15, 26, 27, 28, 78]. Im Jahr 2008 wurden neue Empfehlungen der European Stroke Organisation (ESO) ausgegeben, so dass das Zeitfenster der intravenösen rt-PA Behandlung auf ein Zeitfenster bis 4,5h nach Symptombeginn erweitert wurde. Im Mai 2009 nahmen auch die DGN und die DGS diese Empfehlung in ihren Leitlinien auf. Ursächlich hierfür sind die Ergebnisse der ECASS III Studie, in der gezeigt werden konnte, dass durch die intravenöse Gabe von rt-PA auch im Zeitfenster zwischen 3h-4,5h das klinische Resultat der Patienten mit akut ischämischen Schlaganfall signifikant besser ist im Vergleich zum Placebo [79]. All diese Studien beziehen sich jedoch nur auf eine intravenöse Applikation des Fibrinolytikums. Sie war bis vor kurzem die einzige Therapieform beim akuten ischämischen Schlaganfall, deren klinischer Nutzen empirisch belegt ist.

Die lokale intraarterielle Applikation des Thrombolytikums am oder im Thrombus mit oder ohne mechanische Disruption des Gerinnsels bietet theoretisch mehrere Vorteile gegenüber der intravenösen Applikation. Man hat den Vorteil einer erhöhten Konzentration des Medikamentes direkt am Thrombus bei gleichzeitig weitestgehend minimaler systemischer Konzentration. Deswegen sollte die lokale Applikation eine größere Effektivität bei der Wiederöffnung des verschlossenen Gefäßes zeigen bei gleichzeitig niedrigerem Risiko einer ICB oder peripheren Blutung. Jedoch ist der Nachteil die zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns durch die dafür notwendige Angiographie [6]. Um diesen Sachverhalt zu untersuchen wurde die PROACT I Studie durchgeführt. Diese war die erste plazebokontrollierte, randomisierte Studie, die rekombinante Pro-Urokinase (pUK) nach ICB-Ausschluss bei 26 Patienten (Verum) vs. 14 Patienten (Plazebo) mit angiographisch dokumentiertem proximalem MCA-Verschluss testete. Die Studie zeigte eine signifikant häufigere Rekanalisation des Gefäßes bei Patienten mit pUK ggü. Plazebo. Jedoch trat bei den Patienten mit pUK häufiger eine symptomatische ICB auf [17]. Die Datenlage ermutigte dennoch zur Durchführung der PROACT II Studie. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, klinischen Studie mit geblinder Verlaufskontrolle wurde die Effektivität und Sicherheit einer intraarteriellen Thrombolysetherapie mit pUK bei Patienten mit akutem Schlaganfall durch Verschluss des Mediahauptstamms innerhalb von 6 Stunden untersucht. Es wurde ein deutlich besseres klinisches Outcome gezeigt, jedoch auf Kosten eines erhöhten sekundären Blutungsrisikos [22]. Die Ergebnisse haben jedoch nicht zu einer Zulassung dieser Therapie geführt. Trotzdem wird in den aktuellen Leitlinien der DGN die intraarterielle Thrombolyse für Patienten mit Verschlüssen der Arteria cerebri media im 6-Stunden-Zeitfenster für spezialisierte interventionell-angiographische Zentren noch als Option empfohlen.

2.6.1.3 Gefahr der zerebral hämorrhagischen Komplikationen

Die einzige derzeit zugelassene kausale Therapieform des ischämisch bedingten Schlaganfalls ist die Thrombolyse mit rt-PA. Die signifikante Reduktion von permanenter Behinderung und Abhängigkeit der Überlebenden geht jedoch auf Kosten eines ebenso signifikanten Anstiegs der 7-10 Tage Letalität, tödlicher und nicht tödlicher ICBs [78] Ausgehend von den Daten der NINDS-Studie kommt

es bei der Thrombolyse mit rt-PA im 3-Stunden-Fenster zu einem etwa 10fach gehäuften Auftreten einer symptomatischen ICB ggü. dem Spontanverlauf, mit dem bei etwa 6% der Patienten gerechnet werden muss [50]. Wardlaw et al. zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass mit zunehmender Dauer zwischen Symptom- und Therapiebeginn auch das Risiko einer ICB steigt [78]. Ebenso ergab sich in der ECASS II Studie ein erhöhtes Blutungsrisiko im Zeitfenster zwischen 4-6 Stunden [27]. Symptomatische intrakranielle Blutungen treten meist innerhalb von 36h auf und sind mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet (ca. $\frac{3}{4}$ der Patienten sterben innerhalb eines Monats). Bemerkenswert ist jedoch, dass viele Patienten mit einer Latenz von mehreren Stunden erst einbluten, wohingegen die Halbwertszeit von rt-PA bei ca. 5min liegt. Gegenwärtig ist dieses Phänomen noch nicht vollends aufgeklärt. Man geht aber davon aus, dass Sekundäreffekte des Thrombolytikums an der Blut-Hirn-Schranke dafür verantwortlich sind, die durch die Aktivierung von weiteren Proteasen vermittelt werden [49]. Weitere Ursache könnte der bereits angesprochene Reperfusionsschaden nach erfolgreicher Rekanalisation sein, bei dem das erneute O₂-Angebot sich als zelltoxisch erweist (siehe Kapitel 2.4 Pathophysiologie) [33]. Auch gibt es Hinweise auf eine mögliche Neurotoxizität von rt-PA in tierexperimentellen Studien [75]. Wünschenswert wären bildgebende Auswahlkriterien, mittels derer man die Patienten selektieren kann, die aufgrund eines erhöhten Risikos einer Thrombolyse-induzierten-ICB von der Therapie auszuschließen sind. Bislang geht man jedoch von einer allgemeinen Effektivität der systemischen Thrombolyse aus, ohne dass sich Untergruppen mit besonders ungünstigem Nutzen/Risikoverhältnis herauskristallisierten. Dennoch konnte man ausfindig machen, dass das Risiko einer Thrombolyse-induzierten-ICB größer ist bei Patienten mit einer besonders schweren Klinik, bereits ausgedehnten computertomographisch gesicherten Infarktfrühzeichen vor Behandlungsbeginn, bei Diabetes mellitus, erhöhter Glucosekonzentration i.S. sowie bei erniedrigter Thrombozytenkonzentration [71].

2.6.2 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation ist ein Verfahren zur Wiedereröffnung eines verschlossenen Gefäßes beim akuten Schlaganfall. Aufgrund des begrenzten Zeitfensters und der Vielzahl an Kontraindikationen der intravenösen Lyse, werden heutzutage große Hoffnungen in dieses moderne interventionelle Therapieverfahren gesetzt. Aktuelle Studien beschäftigen sich sowohl mit der Sicherheit und dem klinischen Nutzen dieses Verfahrens als auch mit einer möglichen Überlegenheit ggü. der erprobten iv. Thrombolyse [7, 10, 14, 40]. Die Entwicklung der Devices, die eine mechanische Rekanalisation ermöglichen, geht sehr schnell voran und steht im Blickpunkt der aktuellen Forschung. Die amerikanische FDA genehmigte 2004 die Zulassung des sogenannten MERCI® retrieval Device. Mehrere Studien untersuchten dessen Sicherheit in der Anwendung und Effektivität bzgl. Rekanalisierungsrate und klinischem Outcome der Patienten. Die Ergebnisse waren allerdings weniger gut als erwartet. Bei vergleichbarer Rekanalisationsrate wie für die ia. Lyse [22] hatten Patienten zwar ein vergleichbares Outcome nach 3 Monaten wie in der PROACT II Studie, allerdings lag aber eine erhöhte Mortalität nach 3 Monaten vor [65,66]. Eine Weiterentwicklung schien das Penumbra® Thrombus Perturbation and Aspiration Device zu sein, welches 2008 durch die FDA in den USA zugelassen wurde. In einer Multizenter single-arm Studie, der Penumbra Pivotal Stroke Trial [73], wurde zwar eine Rekanalisationsrate von 82% erreicht, allerdings zeigte die Studie keine klinische Verbesserung verglichen mit der PROACT II Kontrollgruppe. 2012 gewährte die amerikanische FDA die Zulassung des Solitaire Flow Restoration Device®, eine neue Generation der Rekanalisierungs-Devices, nachdem dieser signifikant bessere Ergebnisse bzgl. Rekanalisierungsrate und klinischem Outcome im Vergleich zum MERCI® Retriever gezeigt hatte [61]. Diese sogenannten „Stent-Retriever“ gelten heute als Mittel der Wahl zur mechanischen Rekanalisation. Zurzeit

untersuchen viele Studien, ob die endovaskuläre Behandlung der klassischen intravenösen Lyse überlegen ist und welche Gefäße besonders gut von einer solchen Behandlung profitieren. Zeigten die vor nicht allzu langer Zeit erschienenen Studien, IMS III [10], MR RESCUE [40] und SYNTHESIS [14] keine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung mit oder ohne Bridging ggü. der alleinigen intravenösen Lyse, so wurde Ende 2014 auf dem 9. Welt Schlaganfall Kongress eine randomisierte Multizenter Studie, MR CLEAN [7], vorgestellt, welche erstmals einen klaren Vorteil der endovaskulären Behandlung ggü. der klassischen iv. Lyse zeigte. 2015 folgten bislang vier weitere randomisierte, prospektive Studien, SWIFT-PRIME [36], EXTEND-IA [11], ESCAPE [47], REVASCAT [76], die zu dem gleichen Ergebnis gekommen sind, so dass die aktuelle Lehrmeinung dahingehend ist, dass die endovaskuläre Behandlung mit Stent-Retriever bei Patienten mit einem proximalen Verschluss des vorderen Stromgebietes zusätzlich zur iv. Lyse durchgeführt werden sollte.

2.7 Symptomatik des Schlaganfalles im vorderen Stromgebiet

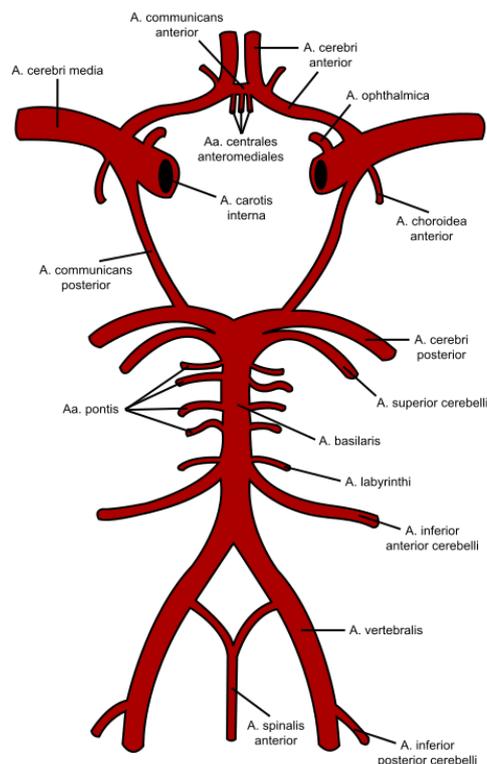


Abbildung 1: Darstellung des Circulus arteriosus Willisii

Das Gehirn wird aus 4 großen extrakraniellen Gefäßen mit Blut versorgt. Diese sind die rechte und linke Arteria carotis interna sowie die rechte und linke Arteria vertebralis. Jedem Gefäß kann man ein Versorgungsgebiet im Gehirn zuordnen, wobei zu beachten ist, dass diese Stromgebiete über einen Anastomosenkreis, den Circulus arteriosus Willisii, miteinander verbunden sind. Dies bedeutet, dass bei ungenügender Blutzufuhr einer Arterie deren Stromgebiet über Kollaterale der anderen Arterien mitversorgt wird. Aus dem jeweiligen Versorgungsgebiet der Arterie kann man auch Rückschlüsse auf das neurologische Defizit ziehen, welches bei einem Verschluss der jeweiligen Arterie entsteht [74].

1. Verschluss der Arteria carotis interna (=ACI)

Bevor sich die ACI in ihre Endäste (A.cerebri media + A.cerebri anterior) aufteilt, gibt sie noch die A. ophtalmica, die A. hypophysialis inferior und superior, die A. choroidea anterior und die A. communicans posterior ab. Daraus ergibt sich, dass es bei einem Verschluss der ACI schlimmstenfalls zu einem okulozerebralen Syndrom kommen kann. Dies bedeutet eine ipsilaterale monokuläre Sehstörung verbunden mit einer kontralateralen Hemisymptomatik und ggf. neuropsychologischen Defiziten.

2. Verschluss der Arteria cerebri media (=MCA)

Die MCA versorgt große Teile des Frontal- Parietal- und Temporallappens als auch die Basalganglien und einen Großteil der Capsula interna. Darunter fallen sehr viele wichtige funktionelle Zentren des Gehirns. Daraus erklärt sich, dass der Patient bei einem malignen Mediainfarkt eine arm- und gesichtsbetonte Hemisymptomatik erleidet. Dies bedeutet sowohl sensible als auch motorische Ausfälle. Darüber hinaus kommt es oftmals zur Hemi- oder Quadrantenanopsie und einer horizontalen Blickparese zur Gegenseite. Ist die sprachdominante Hemisphäre betroffen, kommt es zusätzlich noch zur Aphasie bzw. Apraxie. Bei der nicht sprachdominante Hemisphäre werden Störungen des Raumsinnes beschrieben.

3. Verschluss der Arteria cerebri anterior (=ACA)

Die ACA versorgt vorwiegend den medialen Anteil des Frontal- und Parietallappens. Folglich kommt es bei einem isolierten Verschluss dieser Arterie zu einer kontralateralen beinbetonten Hemisymptomatik. Das Ganze kann begleitet sein von ataktischen Störungen zur Gegenseite als auch einer Apraxie und neuropsychologischen Defizite [46].

2.8 Problematik dieser Arbeit

Wie in der Einleitung bereits beschrieben nimmt der akute ischämische Schlaganfall eine wichtige Stellung sowohl aus medizinischer, sozialer und ökonomischer Sicht in unserer Gesellschaft ein. Eine adäquate und zeitnahe Therapie ist dabei von äußerster Wichtigkeit. Der klassischen alleinigen intravenösen Lyse stehen hierbei zunehmend alternative Therapieverfahren wie die intraarterielle Lyse, die mechanische Rekanalisation oder die Kombination dieser drei Verfahren gegenüber. In der aktuellen Literatur finden sich nun mehrere randomisierte, prospektive Studien, die eine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung mit Stent-Retriever ggü. der alleinigen iv. Lyse bei Verschlüssen des vorderen Stromgebietes gezeigt haben [7, 11, 36, 47, 76]. Bislang ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, welche Verschlusslokalisationen letztlich genau dazugehören und ob eine vorangehende iv. Lyse bzw. ia. Lyse zwingend gegeben werden sollte. Außerdem wurde bisher auch nur unzureichend untersucht, welcher Gefäßverschluss bei einem Patienten mit einer bestimmten Akuttherapie mit dem besten Outcome verbunden ist.

In der Universitätsklinik Homburg/Saar wurde diesbezüglich eine retrospektive Studie durchgeführt um folgende Fragestellungen zu untersuchen:

Hinsichtlich der klinischen Verbesserung des Patienten ...

- I. ... lässt sich welcher Gefäßverschluss am besten mit dem jeweiligen Therapieverfahren behandeln?
- II. ... ist welches Therapieverfahren am besten geeignet für die jeweilige Verschlusslokalisation?

3 Methodik

3.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, in die alle Patienten eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von Februar 2007 bis einschließlich Oktober 2011 zur Akutbehandlung eines neu aufgetretenen Schlaganfalls in die Neurologie der Universitätsklinik Homburg/Saar kamen und deren Behandlung sich auf einen Schlaganfall bezog, der durch einen Verschluss der Arteria Carotis Interna, der Arteria Cerebri Media oder eines weiter distal befindlichen Astes der MCA bedingt war. Die Behandlung des Schlaganfalls umfasste eine intravenöse Thrombolyse, eine intraarterielle Thrombolyse, eine mechanische Rekanalisation mittels interventioneller Neuroradiologie oder eine Kombination dieser Verfahren. Um die entsprechenden Patientenfälle zu finden, wurde auf das im Uniklinikum verwendete Programm SAP® zurückgegriffen. Das System ermöglicht es anhand des OPS Prozedurenschlüssel diejenigen Patienten herauszufiltern, denen eine systemische Lysetherapie (OPS-Prozedurenschlüssel 8-020.8), eine arterielle intrakranielle Lysetherapie (OPS-Prozedurenschlüssel 8-836.70) oder eine mechanische intrakranielle Thrombektomie (OPS-Prozedurenschlüssel 8-836.80) zur Behandlung des Schlaganfalls zugekommen sind. Alle Patienten wurden mit Hilfe von Microsoft Windows Excel® in einer Tabelle zusammengefasst. Patienten, die iv. lysiert, ia. lysiert oder aber auch mechanisch rekanalisiert worden sind und daher mehrfach in der Tabelle vorkamen, konnten mit Hilfe der individuellen Fallnummer identifiziert werden und aus der Tabelle gestrichen werden, so dass letztlich kein Fall doppelt oder dreifach in die Wertung mit einging. Alle weiteren Informationen, die wir für unsere Studie benötigt haben, wie bspw. Verschlusslokalisation, NIHSS, mRs etc., konnten mit Hilfe der Patientenakte erhoben werden.

3.1.1 Probleme der Datenerhebung

Im SAP® wurden, wie bereits im vorherigen Kapitel erläutert, anhand des OPS-Prozedurenschlüssels alle Patienten aufgelistet, die im Neurozentrum der Uniklinik Homburg aufgrund eines Schlaganfalls eine Rekanalisationstherapie erhielten. Die Auflistung der Patienten beginnt ab Januar 2005 und endet im Oktober 2011. Insgesamt konnten somit 534 Patienten gefunden werden, die in diesem Zeitraum einen Schlaganfall erlitten und mittels iv., ia. Thrombolyse oder mechanischer Rekanalisation therapiert wurden. Von diesen 534 Patienten konnten 322 in die Studie aufgenommen werden. Somit fielen insgesamt 212 Patienten weg, was auf mehrere Gründe zurückzuführen ist. Zum einen konnten die Patienten, die zwischen Januar 2005 und Februar 2007 eine Behandlung erfuhren, nicht mit in die Studie aufgenommen werden, da in dieser Zeit nicht standardmäßig der NIHSS alle 6 Stunden erhoben wurde. Zum anderen entfielen alle Patienten, bei denen primär das hintere Stromgebiet betroffen ist bzw. isoliert die Arteria cerebri anterior im vorderen Stromgebiet. Schließlich entfielen noch weitere Patienten, die aufgrund der Schwere des Schlaganfalls über längere Zeit invasiv beatmet werden mussten und man somit keine Möglichkeit hatte den NIHSS zu erheben. Bei manchen von diesen Patienten war es jedoch möglich den NIHSS anhand von Arztbriefen, QS-Modul und weiteren Aktenunterlagen zu rekonstruieren bzw. den zuletzt ermittelten Wert weiterzuführen (LOCF=Last observation carried forward).

3.2 Aufbau der Studie

3.2.1 Übersicht

Alle Patienten in der Studie erlitten einen Schlaganfall, der aufgrund eines günstigen Zeitfensters mit einer Akuttherapie behandelt werden konnte. Dies bedeutet, dass von jedem Patienten der Zeitpunkt des Symptombeginns und des Therapiebeginns bzw. der erfolgten Rekanalisation bekannt

war und erhoben wurde. Des Weiteren wurde je ein Punktwert der modifizierten Rankinskala für den Patienten vor Ereignis, bei Aufnahme und bei Entlassung erfasst. Darüber hinaus wurde jeweils ein Wert des NIHSS bei Aufnahme, nach 6h - 12h - 24h - 48h und 72h erhoben. Schließlich erfolgte noch eine Zuteilung des Patienten zum jeweiligen Therapieverfahren und zum jeweiligen okkludierten Gefäß.

Bzgl. des Therapieverfahrens gibt es insgesamt 7 Gruppen:

- 1 = iv. Lyse
- 2 = ia. Lyse
- 3 = iv. Lyse + ia. Lyse
- 4 = iv. Lyse + mechanische Rekanalisation
- 5 = ia. Lyse + mechanische Rekanalisation
- 6 = iv. Lyse + ia. Lyse + mechanische Rekanalisation
- 7 = mechanische Rekanalisation

Bzgl. des okkludierten Gefäßes gibt es insgesamt 4 Gruppen:

- A = Arteria carotis interna
- B = Arteria cerebri media – M1 Segment
- C = Arteria cerebri media – M2 Segment
- D = Weiter peripher gelegener Ast der Arteria cerebri media

3.2.2 Fragestellung

1.) Welches Gefäß lässt sich am besten mit dem jeweiligen Therapieverfahren rekanalisieren?

Die klinische Verbesserung des Patienten wird erhoben mittels:

- Δ NIHSS bei Aufnahme (=0) zu jeweils : 6 – 12 – 24 – 48 – 72 Stunden
- Δ mRs bei Aufnahme zu Entlassung (ca. 5 Tage)

- | | |
|-------------------|-----------------|
| 1.) 1 | → A / B / C / D |
| 2.) 4 | → A / B / C |
| 3.) 6 | → A / B / C |
| 4.) 7 | → A / B / C |
| 5.) 1+2+3 | → A / B / C / D |
| 6.) 4+5+6 | → A / B / C |
| 7.) 3+4+6 | → A / B / C |
| 8.) 2+3+4+5+6+7 | → A / B / C |
| 9.) 1+2+3+4+5+6+7 | → A / B / C / D |

2.) Welches Therapieverfahren ist am besten geeignet für die jeweilige Verschlusslokalisation?

Die klinische Verbesserung des Patienten wird erhoben mittels:

- Δ NIHSS bei Aufnahme (=0) zu jeweils : 6 – 12 – 24 – 48 – 72 Stunden
- Δ mRs bei Aufnahme zu Entlassung (ca. 5 Tage)

- 1.) A → 1/2/3/4/5/6/7
- 2.) B → 1/2/3/4/5/6/7
- 3.) C → 1/2/3/4/5/6/7
- 4.) A+B+C → 1/2/3/4/5/6/7

3.3 Untersuchungsmethode zur Beurteilung des klinischen Verlaufs

Um den klinischen Verlauf bzw. das Outcome des therapierten Schlaganfallpatienten zu evaluieren, wurde in dieser Studie auf zwei weit verbreitete und in anderen Studien häufig benutzte Messinstrumente zurückgegriffen. Diese sind zum einen die Schlaganfall Skala des amerikanischen National Institut of Health (=NIHSS) und die modifizierte Rankin Skala (=mRs).

3.3.1 NIHSS

Der NIHSS ist ein bewährtes Messinstrument zur Quantifizierung der fokalneurologischen Defizite beim Schlaganfallpatienten. Dieser wurde in zahlreichen großen Schlaganfallstudien wie der NINDS, ECASS, ATLANTIS oder PROACT-Studie verwendet. Der Score reicht von 0 Punkte (= kein Defizit) bis 42 Punkte, wobei aber höchstens 40 Punkte erreicht werden können, da beim komatösen Patienten im Unterpunkt 7 („Extremitäten Ataxie“) per Festlegung „keine Ataxie“ (=0 Punkte) gescort wird. Der Score beinhaltet alle zentralen Aspekte der neurologischen Untersuchung wie den Grad des Bewusstseinszustandes, Blickbewegungen, Gesichtsfelder, Facialisparesse, Motorik von oberer und unterer Extremität, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Neglect. Die genau beschriebene und standardisierte Durchführung erlaubt eine hohe Reliabilität bei entsprechend geschultem Personal.

3.3.2 Modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala ist eine einfach zu erhebende Funktionskala bei Schlaganfallpatienten, welche eine Aussage darüber trifft, inwieweit der Patient durch seine Erkrankung bei seinen Alltagsaktivitäten eingeschränkt ist. In einer von 0 – 6 Punkten reichenden Skala wird somit der Beeinträchtigungsgrad des Patienten wiedergegeben, Alltagsaktivitäten wie Laufen und Körperpflege durchzuführen. Man trifft somit eine Aussage darüber, ob er diese vollkommen selbstständig oder eben mit Hilfe verrichten kann. 0 Punkte ist hierbei gleichbedeutend mit keiner Behinderung und 6 Punkte steht für den Tod des Patienten. Wie auch der NIHSS wurde die mRs bei allen großen Schlaganfallstudien wie NINDS, ATLANTIS, ECASS, PROACT zur Beurteilung des klinischen Outcomes verwendet. In der NINDS-Studie war ein Punktwert von ≤ 1 als gutes klinisches Outcome, ein Punktwert von 2-3 als moderates klinisches Outcome und ein Punktwert von 4-5 als schlechtes klinisches Outcome gewertet worden. Die mRs ist schnell und einfach zu erheben und es besteht eine gute Reproduzierbarkeit durch verschiedene Untersucher.

3.3.3 Retrospektive Erhebung neurologischer Skalen

In dieser klinischen Studie mussten zum Teil die neurologischen Skalen (NIHSS, mRs) retrospektiv mit Hilfe von Untersuchungsbefunden aus Arztbriefen bzw. Untersuchungsbefunden aus der Krankenakte rekonstruiert werden. Für beide Skalen jedoch ist nachgewiesen, dass auch die retrospektive Erhebung eine gute Validität und Reliabilität aufweist [38, 80].

3.4 Apparative Diagnostik

3.4.1 Radiologische Verfahren

3.4.1.1 *Kranielle Computertomographie*

Die kranielle Computertomographie (CCT) ist ein unverzichtbarer Bestandteil bei der Schlaganfalldiagnostik. Mit Hilfe dieser kann man primär zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Infarkt unterscheiden und bei einem ischämischen Infarkt sehen, ob dieser sich bereits demarkiert hat. All dies hat Konsequenzen bei der Therapie. Die CCT an sich ist ein digitales, computergestütztes Schichtverfahren, welches darauf basiert, dass ein schmales Fächerbündel von Röntgenstrahlen den Schädel aus wechselnden Richtungen transversal durchdringt. Ein bogen- oder kranzförmiges System an empfindlichen Detektoren registriert dann die resultierende Strahlenabschwächung. Die Röntgenstrahlen werden hierbei durch die verschiedenen Gewebe, Knochen und Liquorräume des Gehirns unterschiedlich stark geschwächt. Aus den Messdaten errechnet anschließend ein Computer die örtlichen Gewebedichten und die untersuchte Schicht erscheint als Analogbild auf dem Bildschirm. Im sichtbaren Bild ist jedem Dichtewert die entsprechende Stufe einer Grauskala zugeordnet. Bezugssystem ist die Hounsfield-Skala mit den Hounsfield-Einheiten, die von -1000HE bis +3000HE reicht. Wasser hat darin definitionsgemäß den Wert 0. Auf diese Weise werden pathologische Befunde entsprechend ihrer Dichte im Vergleich zum Hirnparenchym als hypo- iso- oder hyperdense Veränderung beschrieben. Folgende Befunde waren für die vorliegende Studie von Bedeutung:

- Infarkte
Diese stellen sich kurze Zeit nach Ereignis als unscharf begrenzte Areale mit eventuell schon verminderter Dichte dar. Mit zunehmender Zeit wird die Dichte weiterhin abnehmen und das betroffene Areal sich ggf. vergrößern. Der Infarkt demarkiert sich. Nach Wochen findet man dann ein scharf begrenztes hypodenses Areal im Hirnparenchym vor.
- Thromben
Diese finden sich in den Gehirngefäßen und stellen sich häufig hyperdens dar. Man bezeichnet das Vorkommen eines Thrombus im Gefäß auch als „dense artery sign“ (= Infarktfrühzeichen). Das Erkennen eines Thrombus im Gefäß erlaubt somit zum einen eine Zuordnung zur Infarktlokalisierung und zum anderen eine ggf. Therapieeskalation mittels neuroradiologischer Intervention zusätzlich zur reinen intravenösen Lyse.
- Hämorrhagische Infarkte/ Sekundäre Einblutungen
Frische Blutungen stellen sich in der CCT als hyperdense Areale dar.

3.4.1.1.1 CT-Angiographie

Die CT-Angiographie ist ein Spezialverfahren der Computer-Tomographie, mit deren Hilfe man den kranialen Gefäßstatus begutachten kann. Mittels einer Druckinfusion wird dem Patienten ein jodhaltiges KM (bis zu 100ml) intravenös appliziert, welche sich nun sowohl im venösen als auch im arteriellen Schenkel der Hirngefäße unter optimalen Kontrastbedingungen verfolgen lässt. Der Computer ist dabei fähig aus den errechneten Daten ein 3D-Bild zu erstellen, welches den Gefäßstatus im Gehirn plastisch darstellt und mit Hilfe dessen man etwaige Stenosen oder Gefäßverschlüsse sicher beurteilen kann.

3.4.1.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz basiert. So passiert es, dass Protonen im Wasser- und Fettanteil der zu untersuchenden Areale des menschlichen Körpers durch ein Magnetfeld hoher Feldstärke und in gepulster Form eingestrahelte Radiowellen (im Megahertzbereich) zu eben dieser Kernspinresonanz angeregt werden. Schaltet man nun die Anregungsfrequenz ab, werden von Empfängerspulen die entsprechenden MR-Signale detektiert. Das Signal an sich ist von der Dichte an Wasserstoffionen (= Protonen) und der Relaxationszeit des Gewebes abhängig. Der Computer kann mittels komplexer Rechenoperationen aus diesen Informationen ein Schichtbild (Tomogramm) erstellen, welches jeweils die verschiedenen Gewebe in unterschiedlichen Grautönen (oder anderen Farbkodierungen) wiedergibt. Die unterschiedlichen Signalintensitäten werden jeweils als hyperintens bzw. hypointens bezeichnet. Hyperintens entspricht einer höheren Signalintensität und äußert sich als ein hellerer Grauton bis hin zu weiß und hypointens entspricht einer niedrigeren Signalintensität und äußert sich als dunklerer Grauton bis zu schwarz.

3.4.1.2.1 DWI-MRT und PWI-MRT

Die DWI-MRT (= diffusion weighted imaging) spielt eine entscheidende Rolle in der Infarkt Diagnostik. Die DWI-Sequenz misst die Diffusion von Wassermolekülen. So kommt es dazu, dass bereits Infarkt areale dargestellt werden können, obwohl sie sich in der nativen CCT noch nicht demarkiert haben. Da vermehrte Diffusion von Wasserstoffmolekülen mit einem dunkleren Signal einhergeht, erscheinen frische Infarktgebiete als hyperintense Areale, weil in diesem Bereich Wasser schlechter diffundiert. Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch das Minderangebot an Nährstoffen der zelleigene Stoffwechsel zusammenbricht und es folglich, wie in Kapitel 2.4. ausführlich erläutert, zu einem zytotoxischen Ödem kommt, wobei Wassermoleküle sich weniger frei bewegen können. Die PWI-MRT (= perfusion weighted imaging) spielt ebenso wie die DWI-MRT eine entscheidende Rolle in der Infarkt Diagnostik. Bei der PWI-MRT wird ein KM-Bolus iv. injiziert und beim Durchgang durch das Hirngewebe mit einer T2*w Sequenz verfolgt. Aus der Stärke des Signalabfalls kann auf die relative Konzentration des KM im Gehirn rückgeschlossen werden und hieraus wieder auf die zerebrale Perfusion. Betrachtet man nun sowohl die DWI- als auch die PWI-MRT lässt sich eine Aussage darüber treffen, wie viel Hirngewebe schon irreversibel geschädigt ist und wie viel Gewebe akut bedroht ist aber durch eine schnelle Therapie noch gerettet werden kann.

3.4.1.2.2 TOF-MRA

Die TOF-MRA (= Time-of-flight Magnetresonanzangiographie) ist das häufigste verwendete MRA-Verfahren. Sie stellt einen Kontrast zwischen stationärem Gewebe und fließendem Blut dar. Dies lässt sich dadurch erklären, dass frisch einströmendes Blut im Untersuchungsvolumen eine höhere Magnetisierung aufweist als stationäres Gewebe. Mit dieser Untersuchung können somit akute Gefäßverschlüsse dargestellt werden. Allerdings gilt es zu beachten, dass es durch turbulenten Blutfluss, wie es hinter Stenosen der Fall ist, zu einer ganzen Signalauslöschung kommen kann, wodurch Stenosen oft enger wirken als sie in Wirklichkeit sind und ggf. ein Gefäßverschluss vorgetäuscht werden kann.

3.4.1.3 Angiographie

Der diagnostische Stellenwert der Angiographie ist bei der Darstellung der supraaortalen Gefäße durch die angiographischen Varianten der modernen Schnittbildverfahren (MRA und CTA) in den Hintergrund gedrängt worden. Das invasivere Vorgehen bzw. die Dauer, die mit der Untersuchungsmethode verknüpft sind, unterliegen dem einfacheren und schnelleren Vorgehen bei

der MRA bzw. vor allem der CTA. Allerdings spielt die Angiographie beim Vorgehen der intraarteriellen Thrombolyse bzw. der mechanischen Rekanalisation des Schlaganfallpatienten eine Rolle, da beide Verfahren in einer Sitzung mit der Angiographie durchgeführt werden können. Nachdem der Patient gelagert worden ist, wird die Einstichregion an der Arteria femoralis steril gewaschen und dann mittels eines Lochtuches abgedeckt. Anschließend erfolgt die Infiltration mit einem Lokalanästhetikum. Die Arteria femoralis wird nun mit einer Punktionskanüle punktiert. Bei korrekter Punktion des Gefäßes wird der Mandrin nun entfernt und über die Kanüle ein Führungsdraht in das Gefäß eingebracht und vorgeschoben. Dies geschieht unter Röntgen-Durchleuchtung um die richtige Lage des Drahtes kontrollieren zu können. Nachdem der Führungsdraht nun vorgeschoben ist, wird dieser fixiert und die Einstichkanüle entfernt. Über den Führungsdraht ist es nun möglich den Katheter in das Gefäß einzuführen und an die entsprechende Stelle vorzuschieben. Mittels eines speziellen Katheters ist es nun möglich die Gefäße zu sondieren und Kontrastmittel zu applizieren um die Gefäße und eventuelle Gefäßverschlüsse darzustellen.

3.5 Rekanalisierende Therapie

3.5.1 Medikamentöse Thrombolyse

3.5.1.1 Intravenöse Thrombolyse

Bei der intravenösen Thrombolyse wird dem Patienten das Medikament rt-PA über einen peripheren Venenverweilkatheter appliziert. Die Dosierung beträgt 0,9 mg/kg Körpergewicht, wobei 90mg die maximale Dosis darstellt. Dem Patienten wird 10% der Gesamtdosis als Bolus sofort verabreicht. Die restlichen 90% der Dosis werden anschließend dem Patient über einen Perfusor mit einer Flussgeschwindigkeit von 99ml/h infundiert, so dass letztlich die iv. Therapie in 30min verabreicht wird.

3.5.1.2 Intraarterielle Thrombolyse

Die intraarterielle Applikation des Medikamentes rt-PA ist Bestandteil der interventionellen Neuroradiologie. Hierbei wird wie bei der Angiographie (siehe Kapitel 3.4.1.3.) ein transfemoraler Zugang geschaffen, über den man in Seldinger-Technik einen Katheter einbringt. Mittels dieses Katheters ist es nun möglich das Medikament intraarteriell direkt am Thrombus zu applizieren. Die Dosierung ist mit 0,9mg/kg KG dieselbe wie bei der iv. Applikation, allerdings ist in der lokalen Verfahrensanweisung die Maximaldosis auf 40mg begrenzt. Der Neuroradiologie appliziert 1mg/min.

3.5.1.2.1 Indikationen zur medikamentösen Thrombolyse

Für die Indikation zur medikamentösen Thrombolyse werden gefordert:

- Ein akut anhaltendes oder rasch progredientes, ischämisches neurologisches Defizit
 - Beginn der Therapie für eine intravenöse Applikation in einem Zeitfenster bis 4,5h, wenn eine Arterie des vorderen Stromgebietes betroffen ist bzw. mit MRT bis 6h als individueller Heilversuch.
 - Beginn der Therapie für eine intraarterielle Applikation in einem Zeitfenster bis 6h, wenn eine Arterie des vorderen Stromgebietes betroffen ist.
 - Bei einer Basilaristhrombose besteht als individueller Heilversuch kein Zeitfenster aufgrund der sonst infausten Prognose.
- Qualitativ gute CCT ohne relevante Ischämiezeichen
- Fehlen von Kontraindikationen

3.5.1.2.2 Kontraindikationen zur medikamentösen Thrombolyse

Eine intraarterielle oder intravenöse Thrombolyse ist gemäß Zulassung Actilyse® beim Schlaganfall kontraindiziert bei:

- Bestehende, anamnestisch vorbekannte oder Verdacht auf eine intrakranielle Blutung oder SAB
- Weniger als 10 Tage zurückliegende traumatische externe Herzmassage, Entbindung, kurz zurückliegende Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes, z.B. Subclavia Punktion
- Unkontrollierbare schwere Hypertonie > 185mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch bzw. aggressive Maßnahmen zur Senkung notwendig (z.B. Perfusor Nipruss)
- Bakterielle Endokarditis/Perikarditis
- Pankreatitis
- Nachgewiesene ulzerative Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt innerhalb der vergangenen 3 Monaten, bekannte Ösophagusvarizen, arterielle Aneurysmata, arterio-venöse Missbildungen
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Schwere Lebererkrankung einschließlich Leberversagen, Zirrhose oder Pfortaderhochdruck
- Größere Operation oder schwere Traumen innerhalb der vergangenen drei Monate
- Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls (Lyse dann nur nach cMRT Infarktnachweis)
- Thrombozytopenie < 100.000/mm³
- Antikoagulation (INR > 1,4)
- Erhöhte PTT (oberhalb des Normalwertes) bei Heparintherapie in den letzten 48h
- Manifeste oder kurz zurückliegende Blutung
- Hämorrhagische Diathese
- Alter > 80 Jahre (relative Kontraindikation)
- Infarktfrühzeichen > 1/3 der Hemisphäre oder NIHSS>25
- Schlaganfall in den letzten drei Monaten oder früherer Schlaganfall + Diabetes Mellitus (relative Kontraindikation)
- Rückgang der klinischen Symptome bzw. nur geringgradige Symptome
- Blutglucosespiegel unter 50mg/dl oder über 400mg/dl (relative Kontraindikation)

3.5.2 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation ist eine relativ neue Interventionsmöglichkeit der akuten Schlaganfalltherapie, die bislang nur von einigen wenigen Zentren in der BRD angewandt wird. Ziel dieser Behandlung ist es den okkludierenden Thrombus mittels eines speziellen Devices aus dem Gefäß zu extrahieren, so dass eine ausreichende Perfusion des ischämischen Hirngewebes wieder hergestellt wird. In der hiesigen Klinik für diagnostische und interventionellen Neuroradiologie wurde dafür sowohl das Penumbra System™ als auch das Solitaire™ FR Revascularization Device verwendet.

3.5.2.1 Penumbra System™

Bevor man mit der mechanischen Wiedereröffnung beginnen kann, wird zunächst eine DSA durchgeführt um die Gefäßarchitektur des betroffenen Stromgebietes darzustellen. Ist dies geschehen, wird ein geeigneter Führungskatheter in das betroffene Stromgebiet vorgeschoben um über diesen den Reperfusionskatheter in die passende Position proximal des Thrombus zu bringen. Ist dies geschehen, wird der Führungsdraht des Reperfusionskatheters zurückgezogen und der Separator™ vorgeschoben. Daraufhin wird die Aspirationspumpe eingeschaltet um die

Rekanalisation zu beginnen. Die Aspirationspumpe erzeugt einen negativen Druck von ca. -500 bis -650 mmHg. Optimalerweise wird auf diesem Weg bereits der komplette Thrombus aspiriert und das Gefäß wird wieder vollständig durchflossen. Sollte jedoch der komplette Thrombus oder ein Teil von diesem weiterhin im Gefäß verharren, wird dieser versucht über direktes mechanisches Zurückziehen mittels des „thrombus removal ring“ entfernt zu werden um das Ergebnis der Rekanalisation zu verbessern [9].

3.5.2.2 *Solitaire™ FR Revascularization Device*

Das Solitaire™ FR Revascularization Device gehört zu der Gruppe der sogenannten „Stent-Retriever“. Die Einführung dieser Stent-Retriever zählt zu den neuen großen Errungenschaften im Bereich der endovaskulären Schlaganfallbehandlung. Diese nutzen einen temporären Stent, welcher den Thrombus erfasst und diesen an die Gefäßwand drückt, so dass der Blutfluss wiederhergestellt ist. Aufgrund der besonderen Beschaffenheit des Stents, haftet der Thrombus nun an diesem und in einem zweiten Schritt kann der Katheter dann samt Stent und Thrombus zurückgezogen werden [5].

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Herrn Dipl.-Phys. Martin Lesmeister im Institut für Neurologie des Universitätsklinikums Homburg Saar. Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm „R: A Language and Environment for Statistical Computing, Autor: R Core team, Organisation: R Foundation for Statistical Computing, URL: <http://www.R-project.org>, Wien “ in der Version 3.1.0 verwendet. Als statistischen Verfahren wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Zusätzlich genutzte Packages waren „xtable“ (Version 1.7-1) für die Tabellenerzeugung (reine Optik ohne Datenauswertung) und „Cairo“ (Version 1.5-5) für den Graphik-Export (reine Optik ohne Datenauswertung). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ gesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht Patientenanzahl und Aufteilung in Subgruppen

Tabelle 4.1 Übersicht Patientenanzahl und Aufteilung in Subgruppen

	iv. Lyse	ia. Lyse	iv. + ia. Lyse	iv. Lyse + mech.Rek.	ia. Lyse + mech.Rek.	iv. + ia. Lyse + mech.Rek.	mech. Rek.	Gesamtzahl
ACI	9	0	1	23	5	14	15	67
M1	15	2	1	18	6	20	14	76
M2	13	1	2	5	2	6	5	34
Per. Ast	144	0	1	0	0	0	0	144
Gesamtzahl	181	3	5	46	13	40	34	322

Tabelle 4.1 zeigt die Aufteilung der Patienten in die verschiedenen Subgruppen. Die Zeilen stehen jeweils für das verschlossene Gefäß und die Spalten für die Art der Rekanalisationstherapie, die die Patienten bekommen haben. Dies bedeutet, dass beispielsweise 18 Patienten einen Verschluss des M1-Segmentes der MCA erlitten haben und mittels einer iv. Lyse und mechanischer Rekanalisation therapiert worden sind. Die größte Subgruppe mit 144 Fällen bilden die Patienten, die einen Verschluss eines peripheren Gefäßes des vorderen Stromgebietes erlitten haben und daraufhin systemisch lysiert worden sind. Am häufigsten kam es auch zu einem Verschluss eines peripheren

Gefäßes (144), gefolgt von einem Verschluss des M1-Segmentes (76), der ACI (67) und des M2-Segmentes (34). Die am häufigsten angewandte Akuttherapie war die systemische Lysetherapie (181), gefolgt von der iv. Lyse + mech. Rek. (46), der iv. Lyse + ia. Lyse + mech. Rek. (40) und der alleinigen mechanischen Rekanalisation (34). Insgesamt umfasst die Studie 322 Patienten.

4.2 Fragestellung 1: Klinische Verbesserung bei festgelegter Akuttherapie in Abhängigkeit vom embolisierten Gefäß

4.2.1 Intravenöse Lysetherapie

4.2.1.1 Ausgangsmerkmale

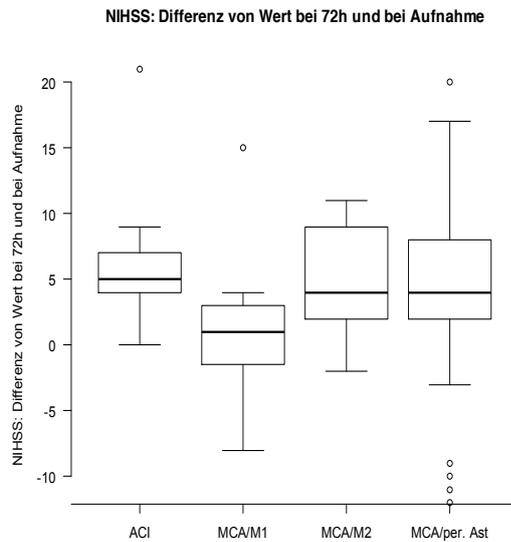
Tabelle 4.2.1.1 Deskriptive Werte bei intravenöser Lysetherapie

Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	1	4	5	5	5	107 min	70	9
NIHSS		0	7	9	11	23			
mRs	M1	3	4,5	5	5	5	134 min	76	15
NIHSS		3	7,5	14	18,5	25			
mRs	M2	4	4	5	5	5	139 min	75	13
NIHSS		5	10	11	13	17			
mRs	Per. Ast	1	3,75	4	5	5	127 min	72	144
NIHSS		1	5	9	12	28			

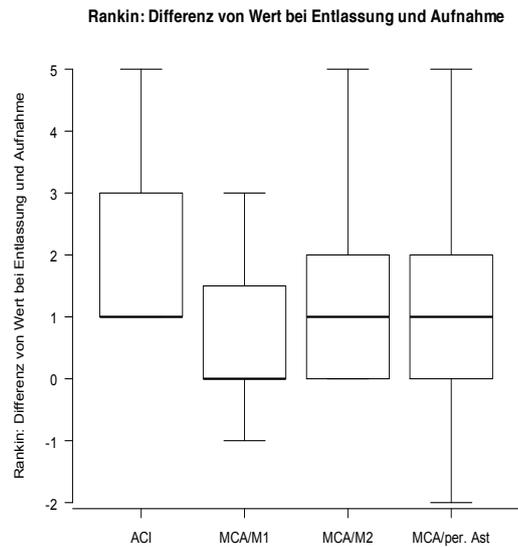
Tabelle 4.2.1.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten dar, denen eine intravenöse Lysetherapie zuteilwurde in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß. Das größte Ausgangsdefizit hatten Patienten mit einem MCA M1-Segment Infarkt (im Median 14 Punkte beim NIHSS), gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Segment Infarkt (im Median 11 Punkte beim NIHSS). Die Patienten, die einen Verschluss der ACI oder eines peripheren Astes erlitten hatten, haben im Median ein NIHSS von 9 Punkten. Die Zeit, die zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn verstrichen ist, variiert von 107min (ACI-Verschluss) und 139min (M2-Segment-Verschluss). Insgesamt sind 181 Patienten systemisch lysiert worden.

4.2.1.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.1.2.1



Graphik 4.2.1.2.2

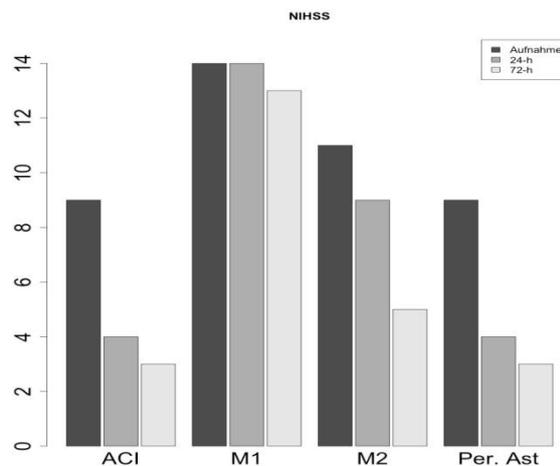


Graphik 4.2.1.2.1 umfasst 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten bei systemischer Lysetherapie anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 5 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA M2-Segmentes (4 Punkte) und einem Verschluss eines weiter peripher gelegenen Astes (4 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss von der Therapie. Diese verbesserten sich im Median nur um einen Punkt. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0203 statistisch signifikant.

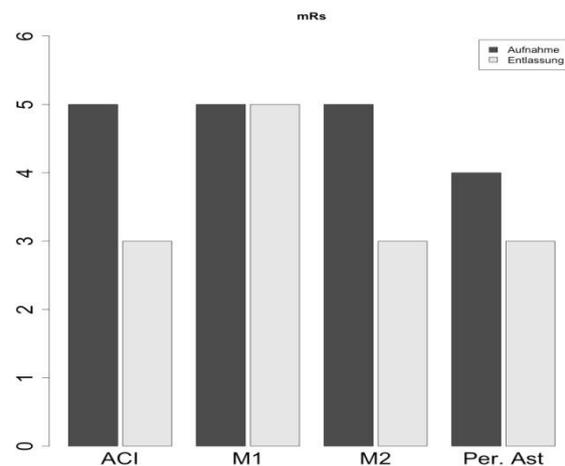
Graphik 4.2.1.2.2 umfasst analog dazu 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss der ACI, des MCA M2-Segmentes oder eines peripheren Gefäßes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten mit einem MCA M1-Verschluss sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0408 statistisch signifikant.

4.2.1.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.1.3.1



Graphik 4.2.1.3.2.



Das in Graphik 4.2.1.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, denen eine intravenöse Lysetherapie zuteilwurde. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte) bzw. einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 3 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 11 Punkte, 24h Wert 9 Punkte, 72h Wert 5 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 14 Punkte, 24h Wert 14 Punkte, 72h Wert 13 Punkte).

Das in Graphik 4.2.1.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem ACI-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5), einem MCA M2-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) bzw. einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (mRs bei Aufnahme 4) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 3 Punkten das beste Outcome. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.2 Bridging Therapie mit intravenöser Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation

4.2.2.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.2.1. Deskriptive Werte bei Bridging Therapie mit intravenöser Lyse und mech. Rekanalisation

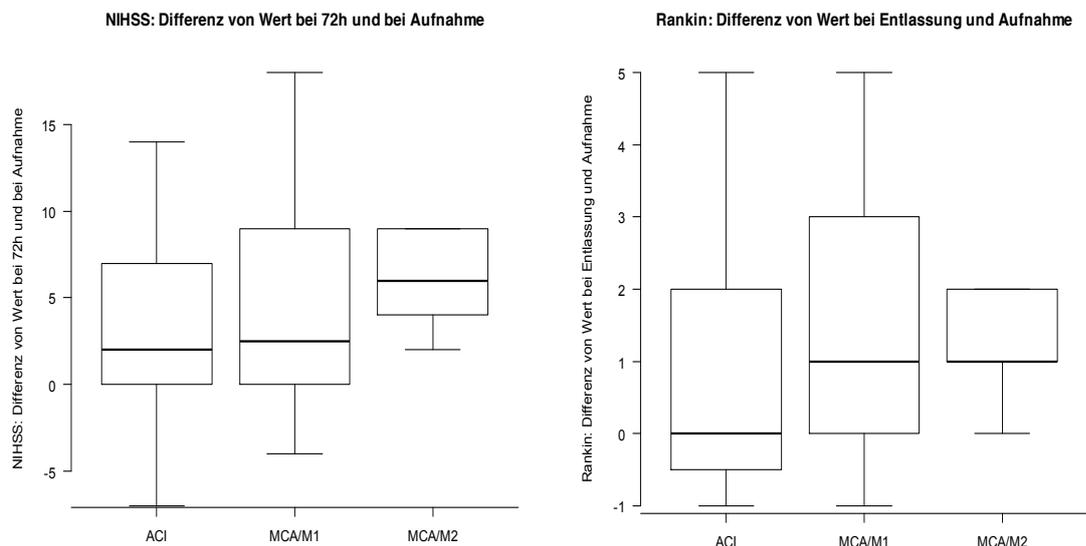
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	4	5	5	5	5	135 min	71	23
NIHSS		10	14	15	18,5	32			
mRs	M1	3	5	5	5	5	117 min	70	18
NIHSS		5	12,5	15,5	17,75	30			
mRs	M2	4	4	4	5	5	129 min	65	5
NIHSS		5	6	9	15	20			
mRs	Per. Ast								
NIHSS									

Tabelle 4.2.2.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv.) im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die systemisch lysiert und gleichzeitig mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem M1-Verschluss hatten mit einem NIHSS von 15,5 Punkten im Median das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von Patienten mit einem Verschluss der ACI (15 Punkte) und einem Verschluss des M2 Segmentes (9 Punkte). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 117min bei einem M1-Verschluss, 129min bei einem M2-Verschluss und 135min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 46 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.2.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.2.2.1

Graphik 4.2.2.2.2



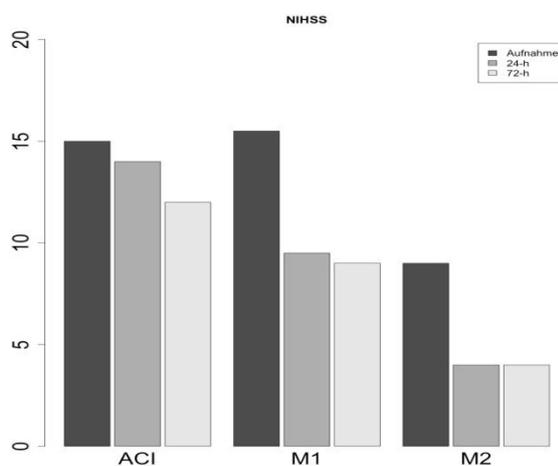
Graphik 4.2.2.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten bei systemischer Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem MCA M2-

Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 6 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (2,5 Punkte) und einem ACI-Verschluss (2 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,4687 statistisch nicht signifikant.

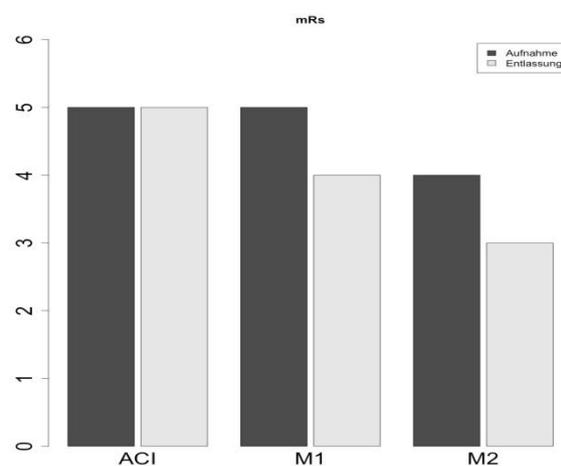
Graphik 4.2.2.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M1- oder M2-Segmentes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten mit einem ACI-Verschluss sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,3635 statistisch nicht signifikant.

4.2.2.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.2.3.1



Graphik 4.2.2.3.2



Das in Graphik 4.2.2.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die systemisch lytiert und gleichzeitig mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem MCA M2-Verschuss (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 4 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M1-Verschuss (Ausgangswert 15,5 Punkte, 24h Wert 9,5 Punkte, 72h Wert 9 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschuss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 14 Punkte, 72h Wert 12 Punkte).

Das in Graphik 4.2.2.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem MCA M2-Verschuss (mRs bei Aufnahme 5) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 3 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschuss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.3 Bridging Therapie mit intravenöser Lyse, intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation

4.2.3.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.3.1. Deskriptive Werte bei Bridging Therapie mit intravenöser Lyse, intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation

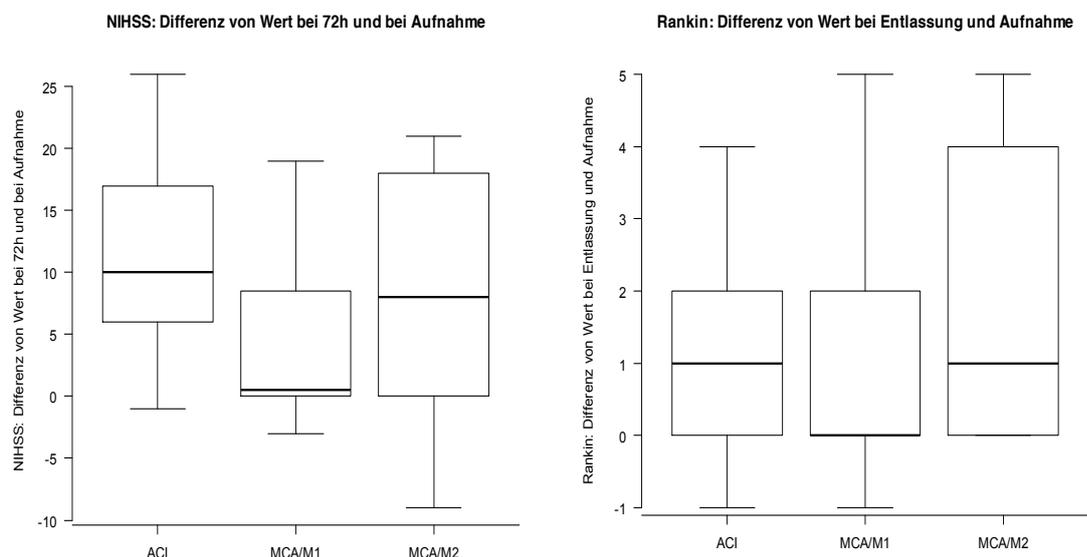
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	4	5	5	5	5	123 min	64	14
NIHSS		9	13,5	18	22,75	28			
mRs	M1	4	5	5	5	5	130 min	70	20
NIHSS		9	11	16,5	20,5	32			
mRs	M2	5	5	5	5	5	105 min	70	6
NIHSS		15	17,5	19	20,5	24			
mRs	Per. Ast								
NIHSS									

Tabelle 4.2.3.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv.) im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die systemisch und intraarteriell lysiert und gleichzeitig mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem M2-Verschluss hatten im Median mit 19 Punkte beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem ACI-Verschluss (18 Punkte) und einem M1-Verschluss (16,5 P). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 105min bei einem M2-Verschluss, 123min bei einem ACI-Verschluss und 130min bei einem M1-Verschluss. Insgesamt haben 40 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.3.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.3.2.1

Graphik 4.2.3.2.2



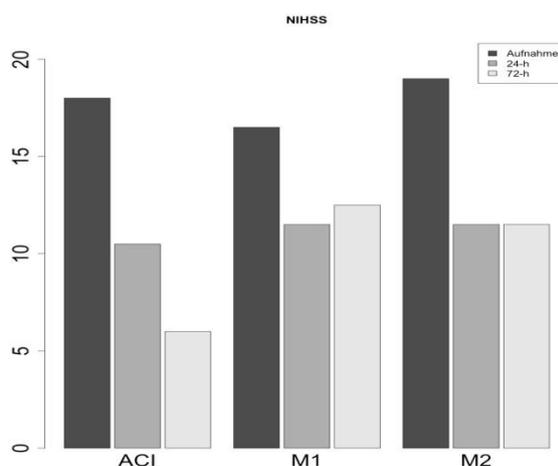
Graphik 4.2.3.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten bei iv. + ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss. Diese

verbesserten sich im Median um 10 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA M2-Segmentes (8 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (0,5 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,1805 statistisch nicht signifikant.

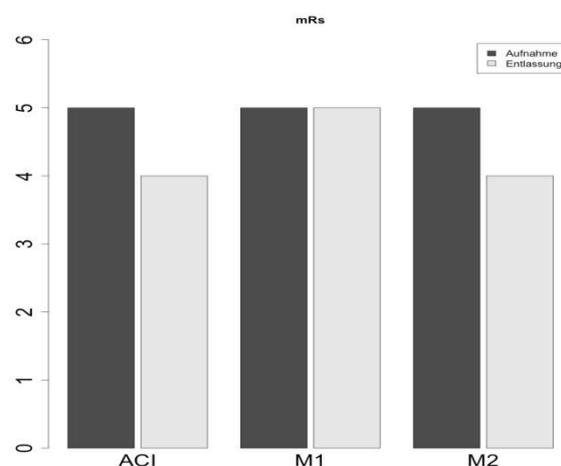
Graphik 4.2.3.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss der ACI oder des MCA M2-Segmentes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten mit einem MCA M1-Verschluss sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,5792 statistisch nicht signifikant.

4.2.3.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.3.3.1



Graphik 4.2.3.3.2



Das in Graphik 4.2.3.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die systemisch und intraarteriell lysiert und gleichzeitig mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 18 Punkte, 24h Wert 10,5 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 6 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 19 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte, 72h Wert 11,5 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 16,5 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte, 72h Wert 12,5 Punkte).

Das in Graphik 4.2.3.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem ACI-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) bzw. einem MCA M2-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 4 Punkten das beste Outcome. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.4 Alleinige mechanische Rekanalisation

4.2.4.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.4.1 Deskriptive Werte bei alleiniger Rekanalisation

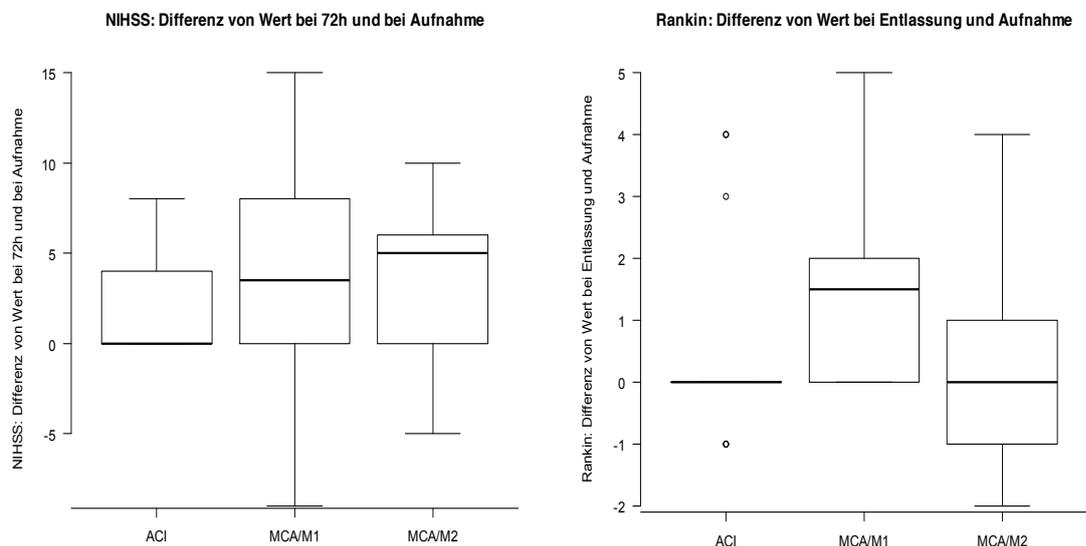
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	2	4	5	5	5	358 min	67	15
NIHSS		4	8	13	17	20			
mRs	M1	4	4	4,5	5	5	306 min	68	14
NIHSS		6	8,25	12,5	14,75	18			
mRs	M2	2	4	5	5	5	275 min	75	5
NIHSS		4	7	15	15	24			
mRs	Per. Ast								
NIHSS									

Tabelle 4.2.4.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem M2-Verschluss hatten im Median mit 15 Punkte beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem ACI-Verschluss (13 Punkte) und einem M1-Verschluss (12,5 Punkte). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 275min bei einem M2-Verschluss, 306min bei einem M1-Verschluss und 358min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 34 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.4.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.4.2.1

Graphik 4.2.4.2.2



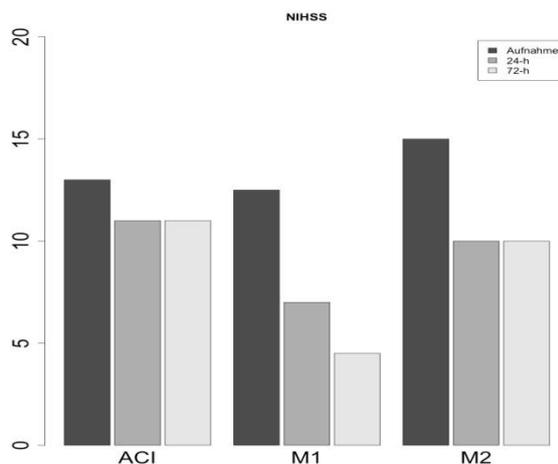
Graphik 4.2.4.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten bei mechanischer Rekanalisation anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem MCA M2 Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 5 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (3,5 Punkte). Am

wenigstens profitierten Patienten mit einem Verschluss der ACI (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,3842 statistisch nicht signifikant.

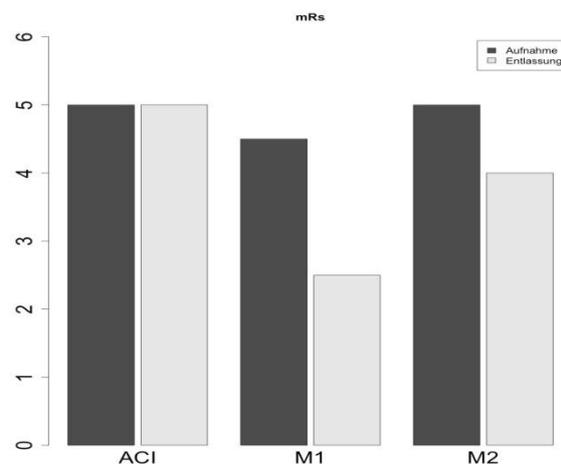
Graphik 4.2.4.2.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M1 -Segmentes verbesserten sich im Median um 1,5 Punkte, wohingegen Patienten mit einem ACI- oder MCA M2-Verschluss sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,1073 statistisch nicht signifikant.

4.2.4.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.4.3.1



Graphik 4.2.4.3.2



Das in Graphik 4.2.4.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 12,5 Punkte, 24h Wert 7 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 4,5 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 10 Punkte, 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 13 Punkte, 24h Wert 11 Punkte, 72h Wert 11 Punkte).

Das in Graphik 4.2.4.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (mRs bei Aufnahme 4,5) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 2,5 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.5 Alleinige Lysetherapie (iv. und/oder ia.)

4.2.5.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.5.1 Deskriptive Werte bei alleiniger Lysetherapie (iv. und/oder ia)

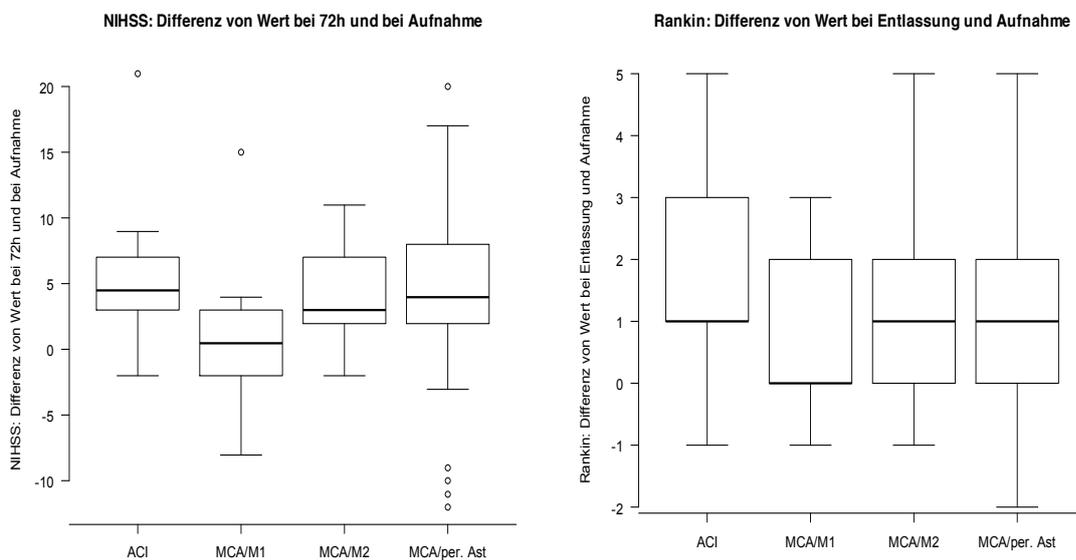
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	1	4,25	5	5	5	116 min	70	10
NIHSS		0	7	9,5	13,25	23			
mRs	M1	3	4	5	5	5	136 min	72	18
NIHSS		3	5,5	13,5	17,75	25			
mRs	M2	4	4	5	5	5	138 min	73	16
NIHSS		5	9,75	11,5	13	31			
mRs	Per. Ast	1	4	4	5	5	127 min	72	145
NIHSS		1	5	9	12	28			

Tabelle 4.2.5.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv/ia) im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die systemisch und/oder intraarteriell lysiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem M1-Verschluss hatten im Median mit 13,5 Punkte beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem M2-Verschluss (11,5 Punkte), einem ACI- Verschluss (9,5 Punkte) und einem Verschluss eines peripheren Astes (9 Punkte). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 116min bei einem ACI-Verschluss, 127min bei einem Verschluss eines peripheren Astes, 136min bei einem M1-Verschluss und 138min bei einem M2-Verschluss. Insgesamt haben 189 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.5.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.5.2.1

Graphik 4.2.5.2.2



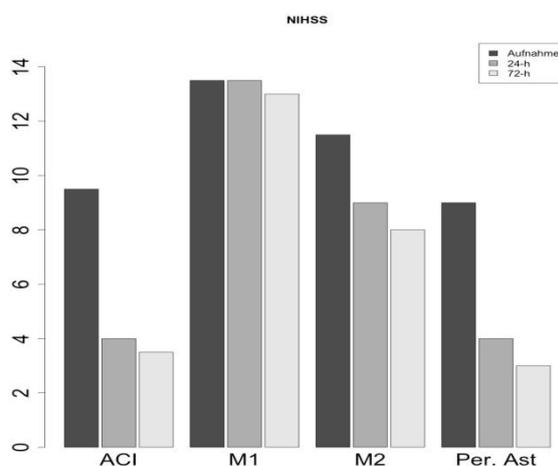
Graphik 4.2.5.2.1 umfasst 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten bei alleiniger Lysetherapie (iv. und/oder ia.) anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 4,5 Punkte, gefolgt von einem Verschluss eines peripheren Astes (4

Punkte) und einem MCA M2-Verschluss (3 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss von der Therapie. Diese verbesserten sich im Median um 0,5 Punkte. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0107 statistisch signifikant.

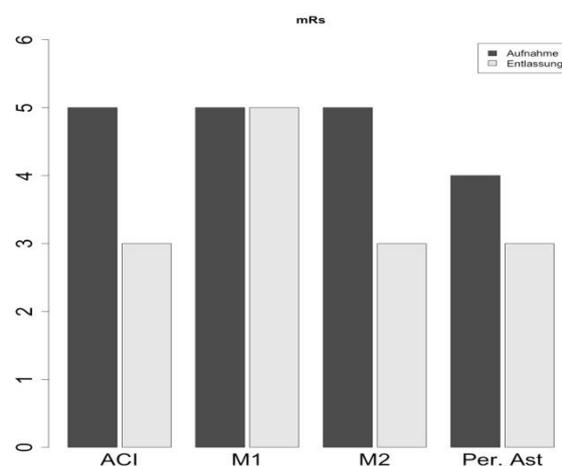
Graphik 4.2.5.2 umfasst analog dazu 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss der ACI, des MCA M2-Segmentes oder eines peripheren Gefäßes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten mit einem MCA M1-Verschluss sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0502 statistisch signifikant.

4.2.5.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.5.3.1



Graphik 4.2.5.3.2



Das in Graphik 4.2.5.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die systemisch und/oder intraarteriell lysiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 3 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 9,5 Punkte, 24h Wert 4 Punkte, 72h Wert 3,5 Punkte). Patienten mit einem MCA M2-Verschluss hatten (Ausgangswert 11,5 Punkte, 24h Wert 9 Punkte) nach 72h noch ein Defizit von 8 Punkten. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 13,5 Punkte, 24h Wert 13,5 Punkte, 72h Wert 13 Punkte).

Das in Graphik 4.2.5.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem ACI-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5), einem MCA M2-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) bzw. einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (mRs bei Aufnahme 4) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 3 Punkten das beste Outcome. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.6 Medikamentöse Lysetherapie und mechanische Rekanalisation (iv.Lyse+mR/ia.Lyse+mR/iv.Lyse+ia.Lyse+mR)

4.2.6.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.6.1. Deskriptive Werte bei medikamentöser Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation

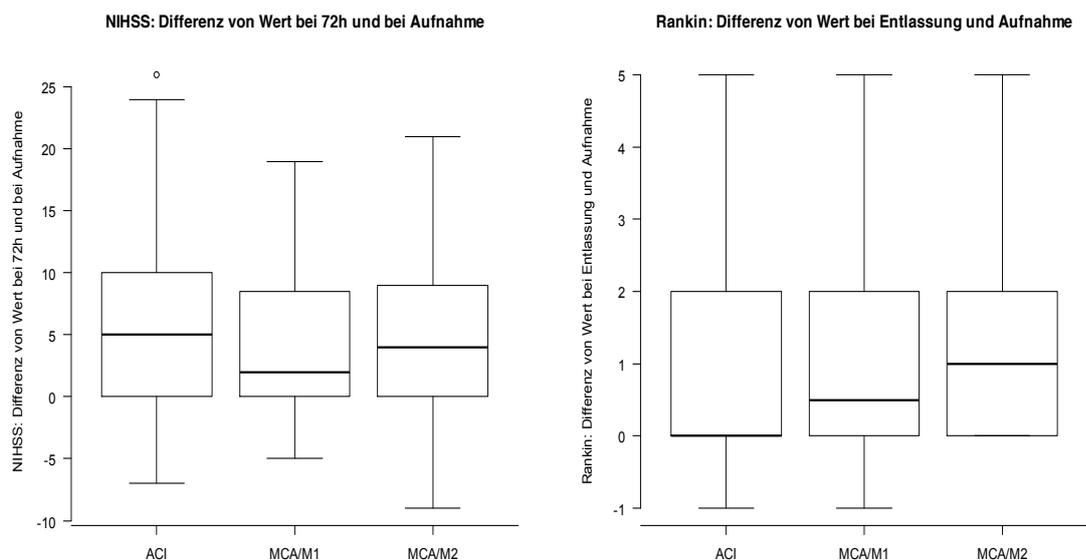
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	4	5	5	5	5	141 min	68	41
NIHSS		7	13,25	16	20,75	32			
mRs	M1	3	5	5	5	5	123 min	69	44
NIHSS		5	11	16	20	32			
mRs	M2	4	5	5	5	5	121 min	68	13
NIHSS		5	9	15	19	24			
mRs	Per. Ast								
NIHSS									

Tabelle 4.2.6.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die sowohl medikamentös lysiert (iv. und/oder ia.) als auch mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem MCA M1- bzw. ACI-Verschluss hatten im Median mit 16 Punkte beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem MCA M2-Verschluss (15 Punkte). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 121min bei einem MCA M2-Verschluss, 123min bei einem M1-Verschluss und 141min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 98 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.6.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.6.2.1

Graphik 4.2.6.2.2



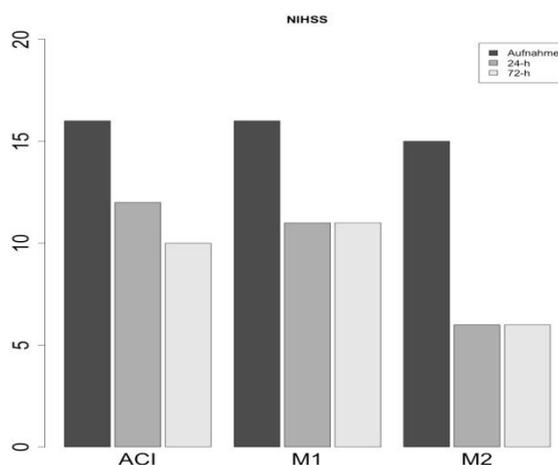
Graphik 4.2.6.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten mit medikamentöser Lysetherapie (iv. und/oder ia.) und mechanischer Rekanalisation anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die

verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 5 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA M2-Segmentes (4 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (2 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,6114 statistisch nicht signifikant.

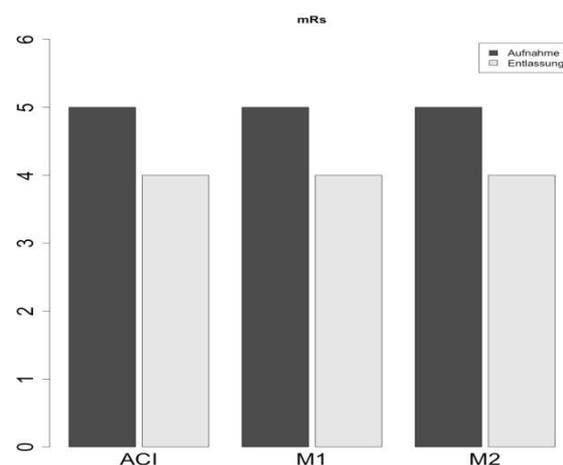
Graphik 4.2.6.2.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M2-Segmentes verbesserten sich im Median um einen Punkt und Patienten mit einem MCA M1-Verschluss um 0,5 Punkte. Bei einem ACI-Verschluss haben sich die Patienten im Median nicht verbessert (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,6414 statistisch nicht signifikant.

4.2.6.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.6.3.1



Graphik 4.2.6.3.2



Das in Graphik 4.2.6.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die sowohl medikamentös lysiert (iv. und/oder ia.) als auch mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 6 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 6 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 16 Punkte, 24h Wert 12 Punkte, 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 16 Punkte, 24h Wert 11 Punkte, 72h Wert 11 Punkte).

Das in Graphik 4.2.6.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Bei allen Patienten in dieser Gruppe zeigte sich bei Aufnahme ein mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung ein mRs-Wert von 4 Punkten.

4.2.7 Intravenöse Lysetherapie und gleichzeitige intraarterielle Lyse und/oder mechanischer Rekanalisation

4.2.7.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.7.1 Deskriptive Werte bei iv. Lysetherapie und gleichzeitig ia. Lyse und/oder mech. Rekanalisation

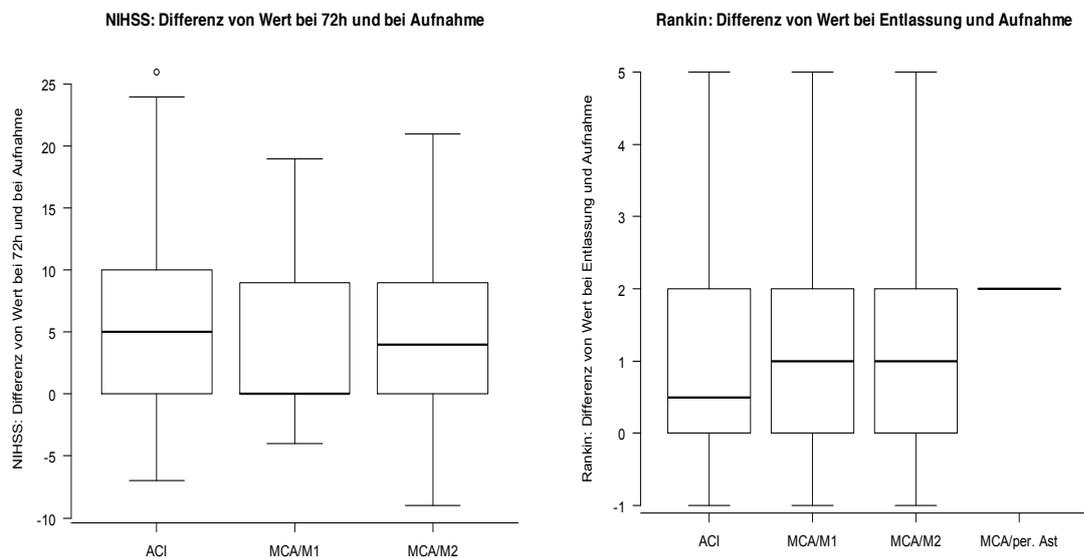
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	4	5	5	5	5	131 min	68	38
NIHSS		9	14	16	19,75	32			
mRs	M1	3	5	5	5	5	120 min	69	39
NIHSS		5	11	16	19,5	32			
mRs	M2	4	5	5	5	5	113 min	68	13
NIHSS		5	15	19	21	31			
mRs	Per. Ast	5	5	5	5	5		69	1
NIHSS		9	9	9	9	9			

Tabelle 4.2.7.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv.) im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die systemisch lysiert und intraarteriell und/oder mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem MCA M2-Verschluss hatten im Median mit 19 Punkten beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem ACI- und M1-Verschluss mit jeweils 16 Punkten. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 113min bei einem M2-Verschluss, 120min bei einem M1-Verschluss und 131min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 91 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.7.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.7.2.1

Graphik 4.2.7.2.2



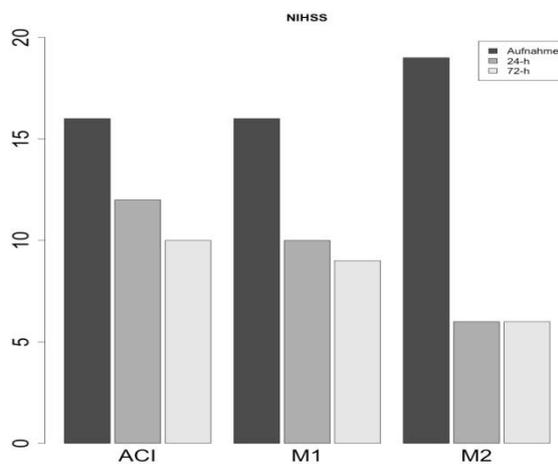
Graphik 4.2.7.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten mit systemischer Lysetherapie und gleichzeitig ia. und/oder mechanischer Rekanalisation anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 5 Punkte, gefolgt von

einem Verschluss des MCA M2-Segmentes (4 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,6926 statistisch nicht signifikant.

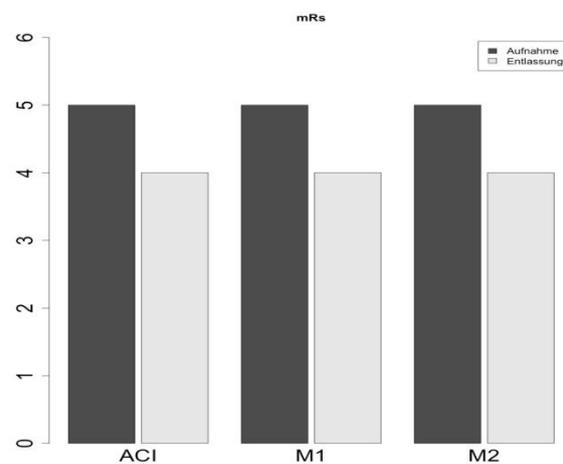
Graphik 4.2.7.2.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M1- oder M2-Segmentes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten mit einem ACI-Verschluss sich im Median um 0,5 Punkte verbesserten. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,7077 statistisch nicht signifikant. Aufgrund der Fallzahl von nur einem Patienten wurde die Gruppe 4 („peripheres Gefäß“) nicht näher erläutert.

4.2.7.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.7.3.1



Graphik 4.2.7.3.2



Das in Graphik 4.2.7.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die systemisch lysiert und intraarteriell und/oder mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 19 Punkte, 24h Wert 6 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 6 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 16 Punkte, 24h Wert 10 Punkte, 72h Wert 9 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 16 Punkte, 24h Wert 12 Punkte, 72h Wert 10 Punkte).

Das in Graphik 4.2.7.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Bei allen Patienten in dieser Gruppe zeigte sich bei Aufnahme ein mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung ein mRs-Wert von 4 Punkten.

4.2.8 Alle Therapieverfahren ausgenommen systemische Lysetherapie

4.2.8.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.8.1 Deskriptive Werte bei der Zusammenfassung aller Therapieverfahren mit Ausnahme der iv. Lysetherapie

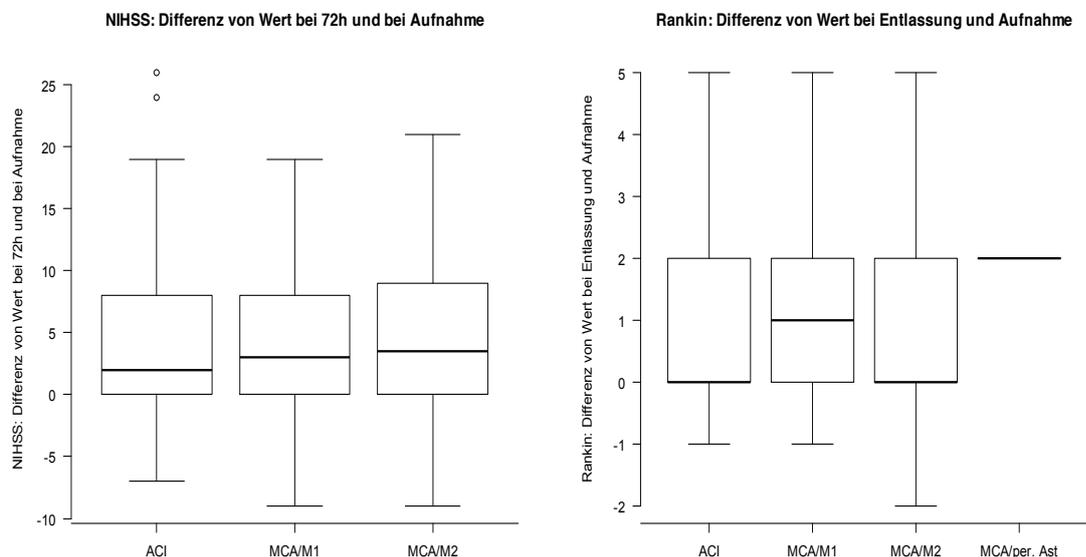
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	2	5	5	5	5	200 min	68	57
NIHSS		4	13	15	19	32			
mRs	M1	3	4	5	5	5	161 min	68	61
NIHSS		5	9	15	18	32			
mRs	M2	2	4	5	5	5	162 min	69	21
NIHSS		4	9	15	20	31			
mRs	Per. Ast	5	5	5	5	5		69	1
NIHSS		9	9	9	9	9			

Tabelle 4.2.8.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei den Patienten, die eine Therapie mit Ausnahme der systemisch Lyse erhalten haben in Bezug auf das jeweilige verschlossene Gefäß dar. Alle Gefäßverschlüsse zeigten hierbei ein Ausgangsdefizit im Median von 15 Punkten beim NIHSS. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 161min bei einem M1-Verschluss, 162min bei einem M2-Verschluss und 200min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 140 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.8.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.8.2.1

Graphik 4.2.8.2.2



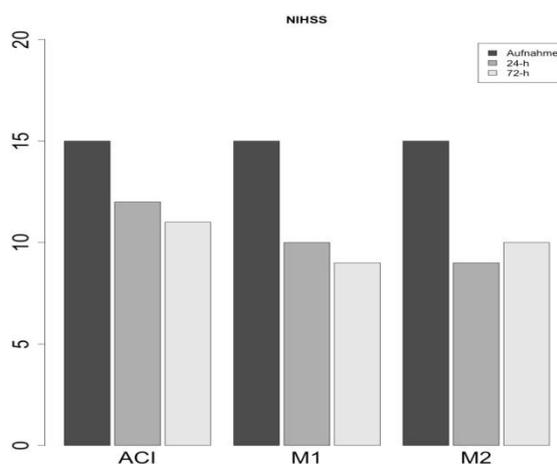
Graphik 4.2.8.2.1 umfasst 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die eine Therapie mit Ausnahme der alleinigen iv. Lysetherapie erhielten, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem MCA M2-Verschluss. Diese verbesserten sich im Median um 3,5 Punkte, gefolgt von einem Verschluss des MCA

M1-Segmentes (3 Punkte). Am wenigstens profitierten Patienten mit einem Verschluss der ACI (2 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,9447 statistisch nicht signifikant.

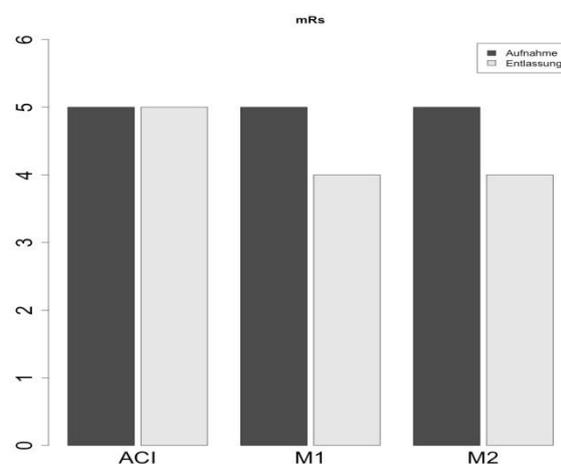
Graphik 4.2.8.2.2 umfasst analog dazu 3 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen sich Patienten mit einem ACI oder MCA M2 Verschluss im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,3756 statistisch nicht signifikant. Aufgrund der Fallzahl von nur einem Patienten wurde die Gruppe 4 (peripheres Gefäß) nicht näher erläutert.

4.2.8.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.8.3.1



Graphik 4.2.8.3.2



Das in Graphik 4.2.8.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die systemisch lysiert und intraarteriell und/oder mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 10 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 9 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 9 Punkte, 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 12 Punkte, 72h Wert 11 Punkte).

Das in Graphik 4.2.8.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) bzw. einem MCA M2-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 4 Punkten das beste Outcome. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 5).

4.2.9 Alle Therapieverfahren

4.2.9.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.2.9.1 Deskriptive Werte bei der Zusammenfassung aller Therapieverfahren

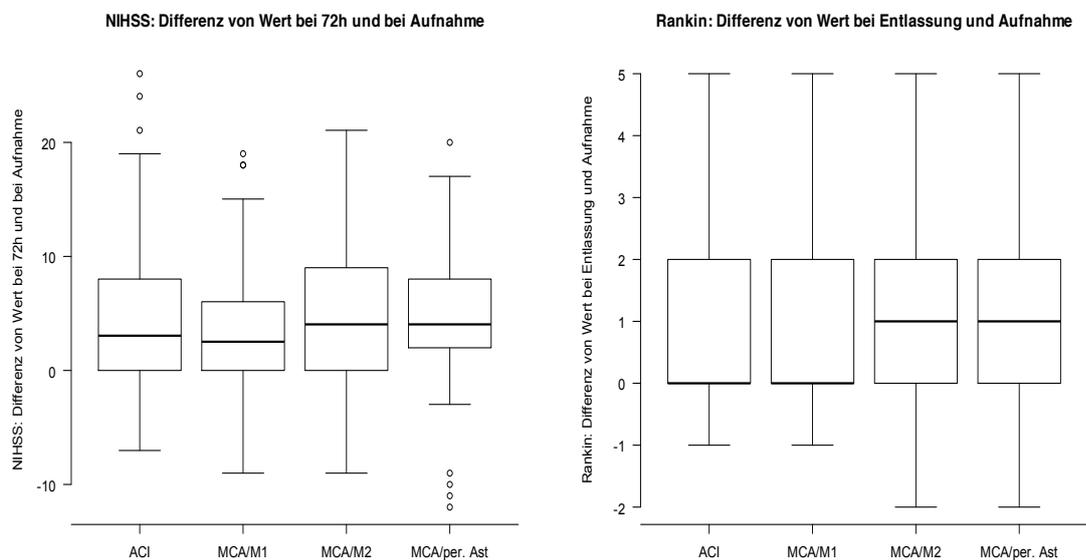
Aufnahmewert	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	ACI	1	5	5	5	5	186 min	68	66
NIHSS		0	11	15	19	32			
mRs	M1	3	4	5	5	5	154 min	70	76
NIHSS		3	9	14,5	18	32			
mRs	M2	2	4	5	5	5	153 min	72	34
NIHSS		4	9	13	17	31			
mRs	Per. Ast	1	4	4	5	5	127 min	72	145
NIHSS		1	5	9	12	28			

Tabelle 4.2.9.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei allen Patienten, die medikamentös und/oder mechanisch rekanalisiert worden sind in Bezug auf das jeweils verschlossene Gefäß dar. Patienten mit einem ACI-Verschluss hatten im Median mit 15 Punkte beim NIHSS das größte Ausgangsdefizit, gefolgt von einem M1-Verschluss (14,5 Punkte), einem M2 Verschluss (13 Punkte) und einem Verschluss eines peripheren Astes (9 Punkte). Die Symptom-Therapie Zeit beträgt 127min bei einem Verschluss eines peripheren Astes, 153min bei einem M2-Verschluss, 154min bei einem M1-Verschluss und 186min bei einem ACI-Verschluss. Insgesamt haben 322 Patienten diese Art der Akuttherapie erhalten.

4.2.9.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.9.2.1

Graphik 4.2.9.2.2



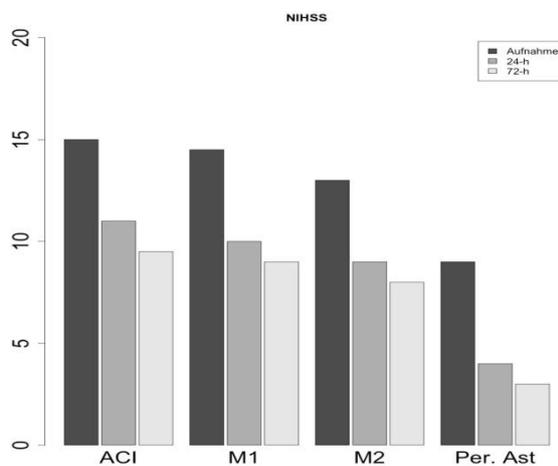
Graphik 4.2.9.2.1 umfasst 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die medikamentös und/oder mechanische rekanalisiert worden sind, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Den größten Nutzen hatten Patienten mit einem Verschluss des MCA M2-Segmentes oder eines weitere peripher gelegene Astes. Diese verbesserten sich im

Median um 4 Punkte, gefolgt von einem Verschluss der ACI (3 Punkte). Patienten mit einem Verschluss des MCA M1-Segmentes verbesserten sich im Median um 2,5 Punkte. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0844 statistisch nicht signifikant.

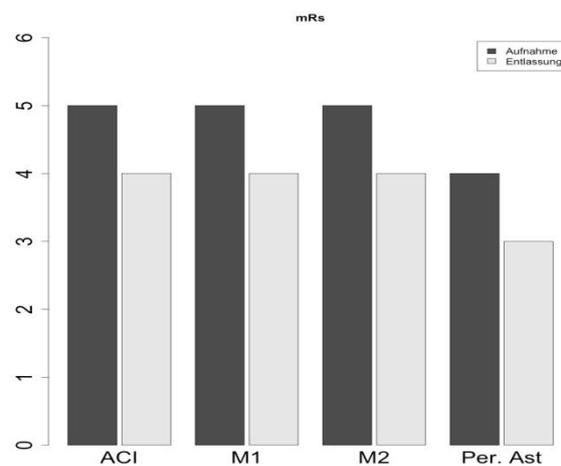
Graphik 4.2.9.2.2 umfasst analog dazu 4 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten mit einem Verschluss des MCA M2-Segmentes oder eines weiter peripher gelegenen Gefäßes verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen sich Patienten mit einem ACI- oder MCA M1-Verschluss im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0160 statistisch signifikant.

4.2.9.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.2.9.3.1



Graphik 4.2.9.3.2



Das in Graphik 4.2.9.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die medikamentös und/oder mechanisch rekanalisiert worden sind. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten mit einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte) hatten nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 3 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (Ausgangswert 13 Punkte, 24h Wert 9 Punkte, 72h Wert 8 Punkte). Patienten mit einem MCA M1-Verschluss hatten (Ausgangswert 14,5 Punkte, 24h Wert 10 Punkte) nach 72h noch ein Defizit von 9 Punkten. Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 11 Punkte, 72h Wert 9,5 Punkte).

Das in Graphik 4.2.9.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die verschiedenen Gefäße und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten mit einem Verschluss eines peripheren Gefäßes (mRs bei Aufnahme 4) hatten bei Entlassung mit einem mRs-Wert von 3 Punkten das beste Outcome. Patienten mit einem ACI-Verschluss, einem MCA M1-Verschluss bzw. einem MCA M2-Verschluss hatten allesamt bei Aufnahme einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung einen medianen mRs-Wert von 4 Punkten.

4.3 Fragestellung 2 Klinische Verbesserung bei einem bestimmten Gefäßverschluss in Abhängigkeit der Akuttherapie

4.3.1 Verschluss der ACI

4.3.1.1 Ausgangsmerkmale

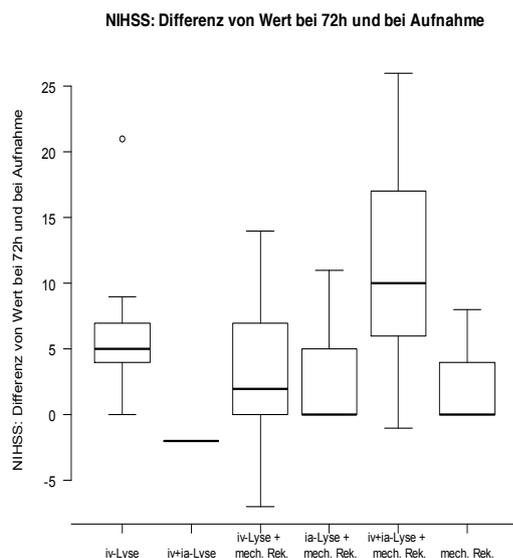
Tabelle 4.3.1.1 Deskriptive Werte bei Verschluss der ACI

Aufnahmewert	Akuttherapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	1	1	4	5	5	5	107 min	70	9
NIHSS		0	7	9	11	23			
mRs	2								
NIHSS									
mRs	3	5	5	5	5	5	150 min	70	1
NIHSS		14	14	14	14	14			
mRs	4	4	5	5	5	5	135 min	71	23
NIHSS		10	14	15	18,5	32			
mRs	5	5	5	5	5	5	261 min	67	4
NIHSS		7	13	15	21	21			
mRs	6	4	5	5	5	5	123 min	64	14
NIHSS		9	13,5	18	22,75	28			
mRs	7	2	4	5	5	5	358 min	67	15
NIHSS		4	8	13	17	20			

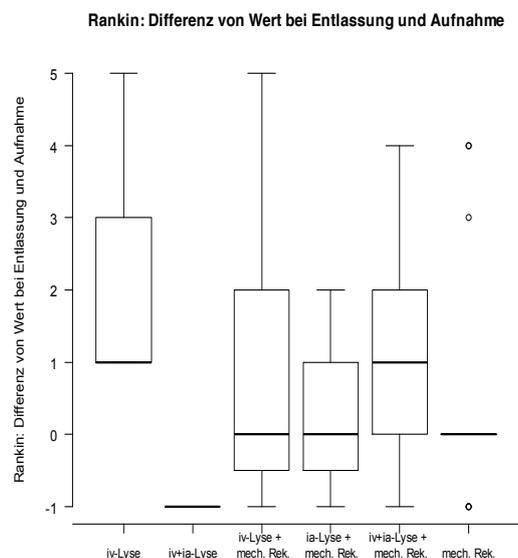
Tabelle 4.3.1.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei allen Patienten, die einen Verschluss der ACI erlitten haben in Bezug auf die jeweils angewandte Akuttherapie dar. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt bei Patienten, die eine iv. Lyse erhalten haben 107-135min (aufgrund der niedrigen Fallzahl (1 Patient) wird die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ nicht berücksichtigt), wohingegen die Zeit bei Patienten mit einer ia. Lyse bzw. mech. Rekanalisation im Schnitt 261-358min beträgt.

4.3.1.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.3.1.2.1



Graphik 4.3.1.2.2



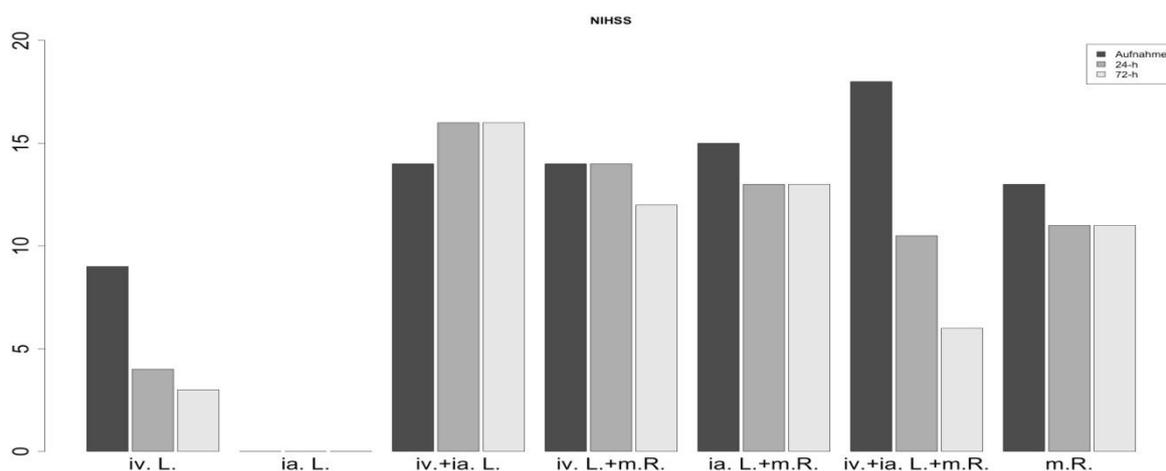
Graphik 4.3.1.2.1 umfasst 6 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die einen Verschluss der ACI erlitten haben, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Am meisten profitierten diejenigen Patienten, denen gleichsam eine intravenöse, intraarterielle Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation zu Teil wurden. Diese Patienten verbesserten sich im Median um 10 Punkte, gefolgt von Patienten, bei denen eine alleinige intravenöse Lysetherapie durchgeführt wurde (5 Punkte). Patienten, die eine iv. Lyse und zusätzlich eine mech. Rekanalisation erhielten, verbesserten sich im Median um 2 Punkte. Sowohl die intraarterielle Lyse in Kombination mit der mech. Rekanalisation als auch die alleinige mech. Rekanalisation brachten dem Patienten kein Benefit (0 Punkte im Median). Zu beachten bei diesen beiden Gruppe ist jedoch die deutlich längere Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0328 statistisch signifikant.

Graphik 4.3.1.2.2 umfasst analog dazu 6 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten, die eine systemische Lysetherapie oder eine Kombinationstherapie aus iv. + ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation bekamen, verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten, denen eine iv. Lyse + mech. Rekanalisation, eine ia. Lyse + mech. Rekanalisation oder eine alleinige mechanische Rekanalisation zu Teil wurden, sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,0637 statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl von nur einem Patient wird die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ nicht näher beschrieben.

4.3.1.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

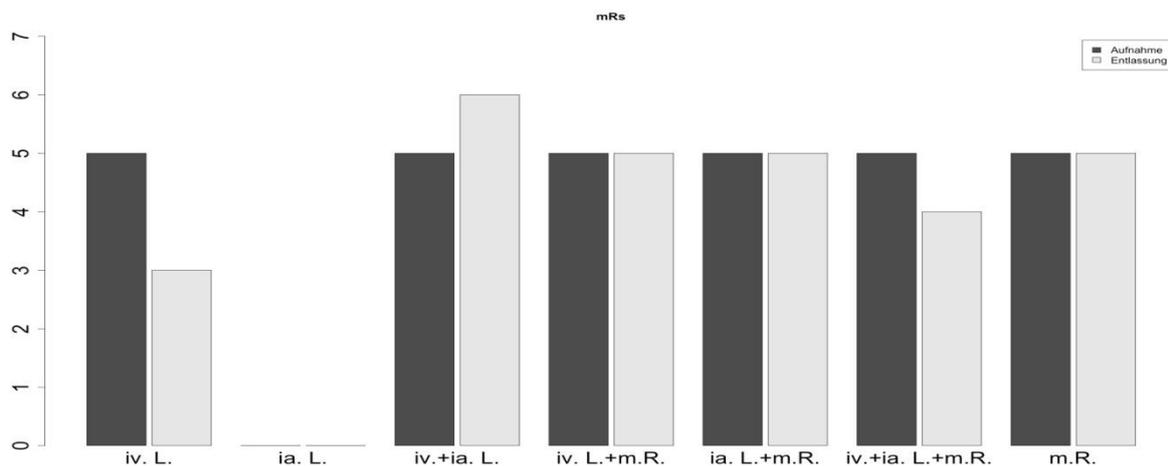
Graphik 4.3.1.3.1



Das in Graphik 4.3.1.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die einen Verschluss der ACI erlitten haben. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten, die mittels iv. Lyse therapiert worden sind, hatten mit einem NIHSS-Wert von 3 Punkten nach 72h das beste Outcome (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse +

ia. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (Ausgangswert 18 Punkte, 24h Wert 10 Punkte, 72h Wert 6 Punkte), der Gruppe „mech. Rek.“ (Ausgangswert 13 Punkte, 24h Wert 11 Punkte, 72h Wert 11 Punkte) und der Gruppe „iv. Lyse + mech. Rek.“ (Ausgangswert 14 Punkte, 24h Wert 14 Punkte, 72h Wert 12 Punkte). Das schlechteste Outcome bei einem NIHSS-Wert nach 72h von 13 Punkten (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 13 Punkte) hatten Patienten, die sowohl intraarteriell lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind.

Graphik 4.3.1.3.2



Das in Graphik 4.3.1.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten, die mittels iv. Lyse therapiert worden sind, hatten bei einem mRs-Wert von 3 Punkten nach 72h das beste Outcome (mRs bei Aufnahme 5), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse + ia. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4). Patienten der Gruppe „iv. Lyse + mech. Rek.“, „ia. Lyse + mech. Rek.“ bzw. „mech. Rek.“ hatten allesamt bei Aufnahme einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl von nur einem Patient wird die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ nicht näher beschrieben.

4.3.2 Verschluss des MCA M1-Segmentes

4.3.2.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.3.2.1 Deskriptive Werte bei Verschluss der MCA M1-Segment

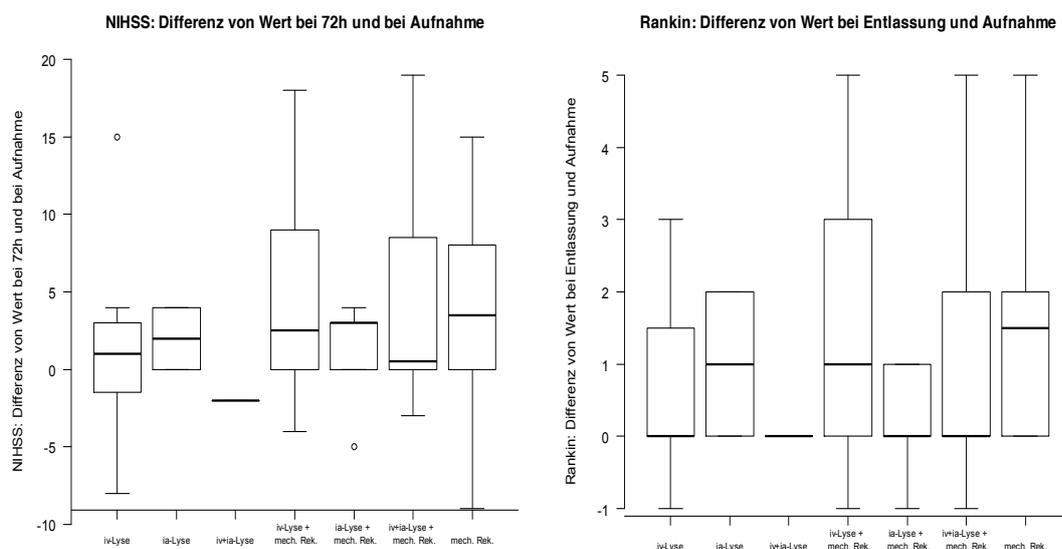
Aufnahmewert	Akuttherapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	1	3	4,5	5	5	5	134 min	76	15
NIHSS		3	7,5	14	18,5	25			
mRs	2	3	3,25	3,5	3,75	4	300 min	62	2
NIHSS		5	7,25	9,5	11,75	14			
mRs	3	5	5	5	5	5	5 min	25	1
NIHSS		7	7	7	7	7			
mRs	4	3	5	5	5	5	117 min	70	18
NIHSS		5	12,5	15,5	17,75	30			
mRs	5	4	4	4,5	5	5	111 min	62	6
NIHSS		9	10	16	19,75	30			
mRs	6	4	5	5	5	5	130 min	70	20
NIHSS		9	11	16,5	20,5	32			
mRs	7	4	4	4,5	5	5	306 min	68	14
NIHSS		6	8,25	12,5	14,75	18			

Tabelle 4.3.2.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Symptombeginn bis Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei allen Patienten, die einen Verschluss des M1-Segmentes der MCA erlitten haben, in Bezug auf die jeweils angewandte Akuttherapie dar. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt bei Patienten, die eine iv. Lyse erhalten haben, 117-134min, wohingegen die Zeit bei Patienten mit einer ia. Lyse bzw. mech. Rekanalisation im Schnitt 111-306min beträgt. (Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden Patienten der Gruppe „ia. Lyse“ (2 Patienten) bzw. „iv. + ia. Lyse“ (1 Patient) nicht berücksichtigt).

4.3.2.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.3.2.2.1

Graphik 4.3.2.2.2



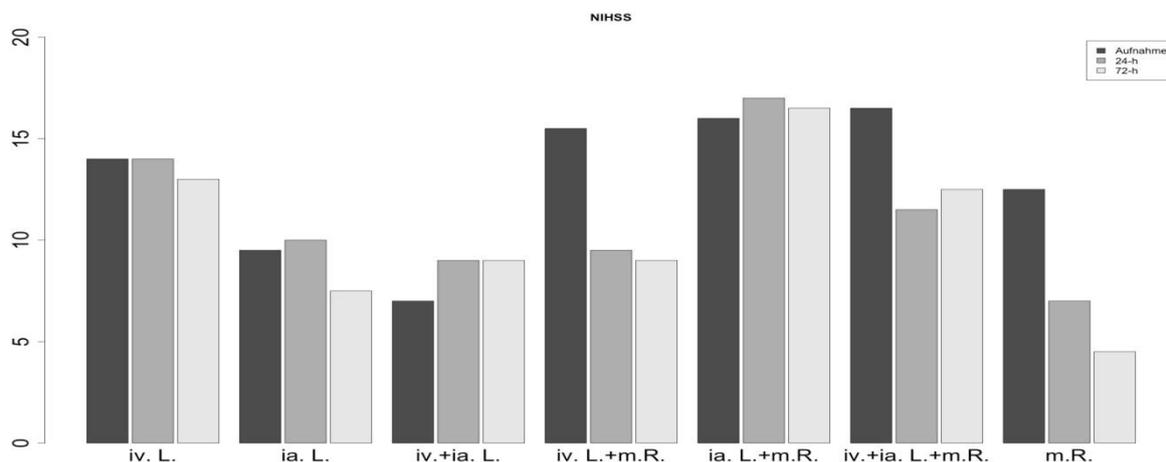
Graphik 4.3.2.2.1 umfasst 7 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die einen Verschluss des MCA M1-Segmentes erlitten haben, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Am meisten profitierten diejenigen Patienten, denen eine alleinige mechanische Rekanalisation zu Teil wurde. Diese Patienten verbesserten sich im Median um 3,5 Punkte, gefolgt von Patienten, bei denen eine ia. Lyse in Kombination mit einer mech. Rekanalisation durchgeführt wurde (3 Punkte). Patienten, die eine iv. Lyse und zusätzlich eine mech. Rekanalisation erhielten, verbesserten sich im Median um 2,5 Punkte, Patienten mit einer alleinigen iv. Lyse um einen Punkt. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,4544 statistisch nicht signifikant.

Graphik 4.3.2.2.2 umfasst analog dazu 7 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten, die eine alleinige mechanische Rekanalisation bekamen, verbesserten sich im Median um 1,5 Punkte. Patienten, denen eine iv. Lyse zusammen mit einer mechanischen Rekanalisation zu Teil wurde, verbesserten sich im Median um einen Punkt. Keine Verbesserung im Median (0 Punkte) hatten Patienten, die eine alleinige systemische Lysetherapie, eine intraarterielle Lysetherapie zusammen mit einer mechanischen Rekanalisation oder eine iv. Lyse zusammen mit einer ia. Lyse und mechanischen Rekanalisation erhielten. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,3664 statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (1 Patient) und die Gruppe „ia. Lyse“ (2 Patienten) nicht näher beschrieben.

4.3.2.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

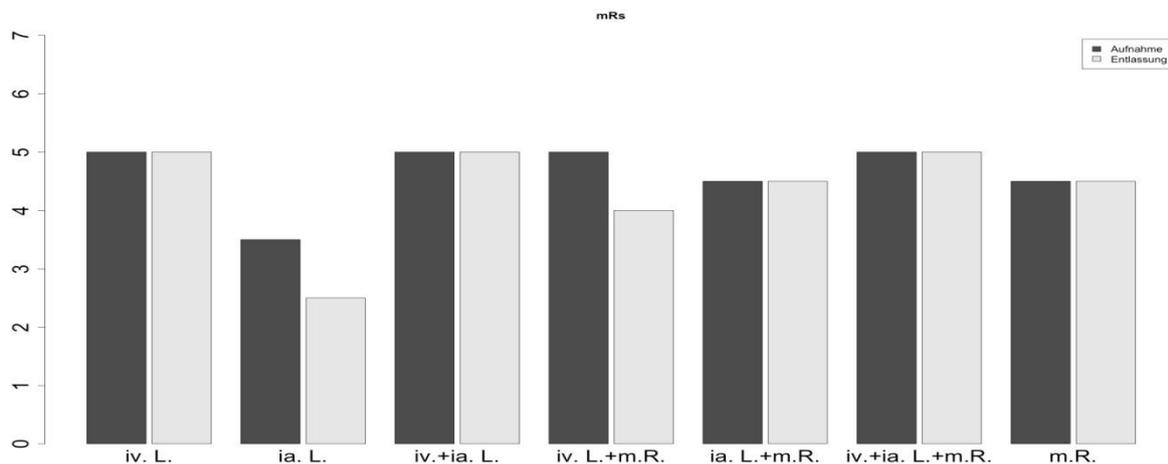
Graphik 4.3.2.3.1



Das in Graphik 4.3.2.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die einen Verschluss des MCA M1-Sgmentes erlitten haben. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten, die mechanisch rekanalisiert worden sind, hatten mit einem NIHSS-Wert von 4,5 Punkten nach 72h das beste Outcome (Ausgangswert 12,5 Punkte, 24h Wert 7 Punkte), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (Ausgangswert 15,5 Punkte, 24h Wert 9,5 Punkte,

72h Wert 9 Punkte), der Gruppe „iv. Lyse + ia. Lyse + mech. Rek.“ (Ausgangswert 16,5 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte, 72h Wert 12,5 Punkte) und der Gruppe „iv. Lyse“ (Ausgangswert 14 Punkte, 24h Wert 14 Punkte, 72h Wert 13 Punkte). Das schlechteste Outcome bei einem NIHSS-Wert nach 72h von 16,5 Punkten (Ausgangswert 16 Punkte, 24h Wert 17 Punkte) hatten Patienten, die sowohl intraarteriell lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind.

Graphik 4.3.2.3.2



Das in Graphik 4.3.2.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten, die mittels iv. Lyse und mech. Rekanalisation therapiert worden sind (mRs bei Aufnahme 5), bzw. nur mechanisch rekanalisiert worden sind (mRs bei Aufnahme 4,5), hatten bei einem mRs-Wert von 4 Punkten nach 72h das beste Outcome, gefolgt von Patienten der Gruppe „ia. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (mRs bei Aufnahme 4,5, bei Entlassung 4,5). Patienten der Gruppe „iv. Lyse“ bzw. „iv. Lyse + ia. Lyse + mech. Rek.“ hatten allesamt bei Aufnahme einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und somit das schlechteste Outcome.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (1 Patient) und die Gruppe „ia. Lyse“ (2 Patienten) nicht näher beschrieben.

4.3.3 Verschluss des MCA M2-Segmentes

4.3.3.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.3.3.1 Deskriptive Werte bei Verschluss der MCA M2-Segment

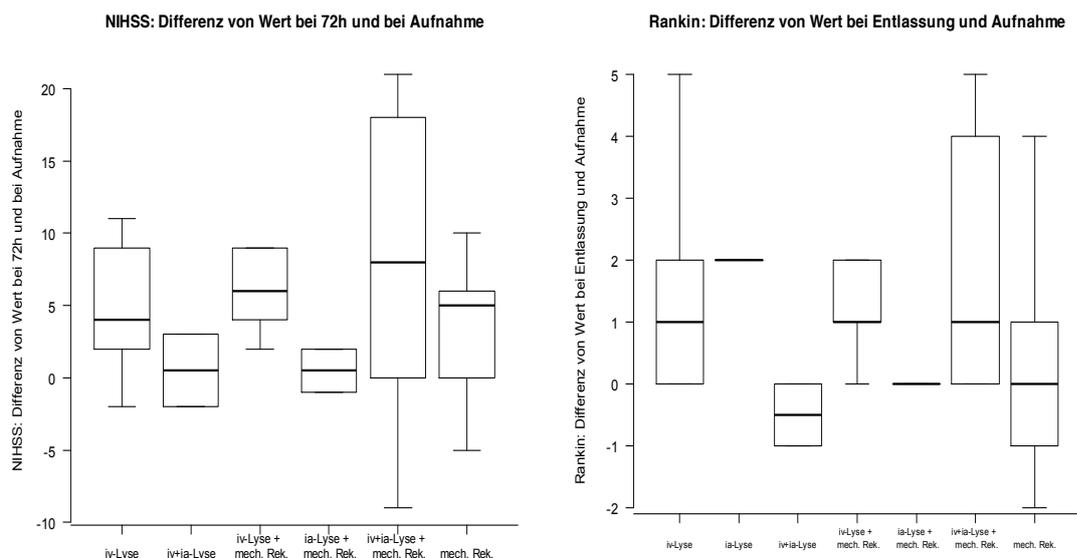
Aufnahmewert	Akuttherapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	1	4	4	5	5	5	139 min	75	13
NIHSS		5	10	11	13	17			
mRs	2	4	4	4	4	4	210 min	56	1
NIHSS		7	7	7	7	7			
mRs	3	5	5	5	5	5	97min	69	2
NIHSS		22	24,25	26,5	28,75	31			
mRs	4	4	4	4	5	5	129 min	65	5
NIHSS		5	6	9	15	20			
mRs	5	5	5	5	5	5	175 min	71	2
NIHSS		9	10,25	11,5	12,75	14			
mRs	6	5	5	5	5	5	105 min	70	6
NIHSS		15	17,5	19	20,5	24			
mRs	7	2	4	5	5	5	275 min	75	5
NIHSS		4	7	15	15	24			

Tabelle 4.3.3.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Therapiebeginn (Applikation rtPA iv/ia) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallanzahl bei allen Patienten, die einen Verschluss des M2-Segmentes der MCA erlitten haben in Bezug auf die jeweils angewandte Akuttherapie dar. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt bei Patienten, die eine iv. Lyse erhalten haben 105-139min, wohingegen die Zeit bei Patienten mit einer ia. Lyse bzw. mech.Rekanalisation im Schnitt 175-275min beträgt. (Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden Patienten der Gruppe „ia. Lyse“ bzw. „iv. + ia. Lyse“ nicht berücksichtigt).

4.3.3.2 Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.3.3.2.1

Graphik 4.3.3.2.2



Graphik 4.3.3.2.1 umfasst 6 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die einen Verschluss des MCA M2-Segmentes erlitten haben, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte

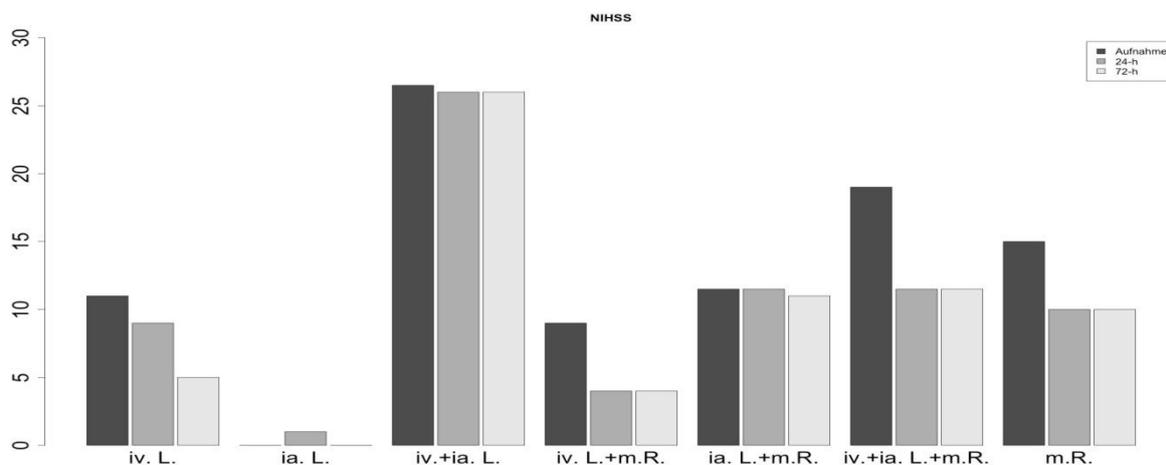
Akuttherapie und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Am meisten profitierten diejenigen Patienten, denen gleichsam eine intravenöse, intraarterielle und mechanische Rekanalisation zu Teil wurden. Diese Patienten verbesserten sich im Median um 8 Punkte, gefolgt von Patienten, bei denen eine iv. Lyse in Kombination mit einer mech. Rekanalisation durchgeführt wurde (6 Punkte). Patienten, die eine alleinige mech. Rekanalisation erhielten, verbesserten sich im Median um 5 Punkte, Patienten mit einer alleinigen iv. Lyse um 4 Punkte. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,5653 statistisch nicht signifikant.

Graphik 4.3.3.2 umfasst analog dazu 7 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten, die eine systemische Lysetherapie oder eine Kombinationstherapie aus iv. Lyse und mechanischer Rekanalisation bzw. iv. Lyse + ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation bekamen, verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten, denen eine ia. Lyse + mech. Rekanalisation oder eine alleinige mech. Rekanalisation zu Teil wurden, sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,2719 statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „ia. Lyse“ (1 Patient) und die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (2 Patienten) nicht näher beschrieben.

4.3.3.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

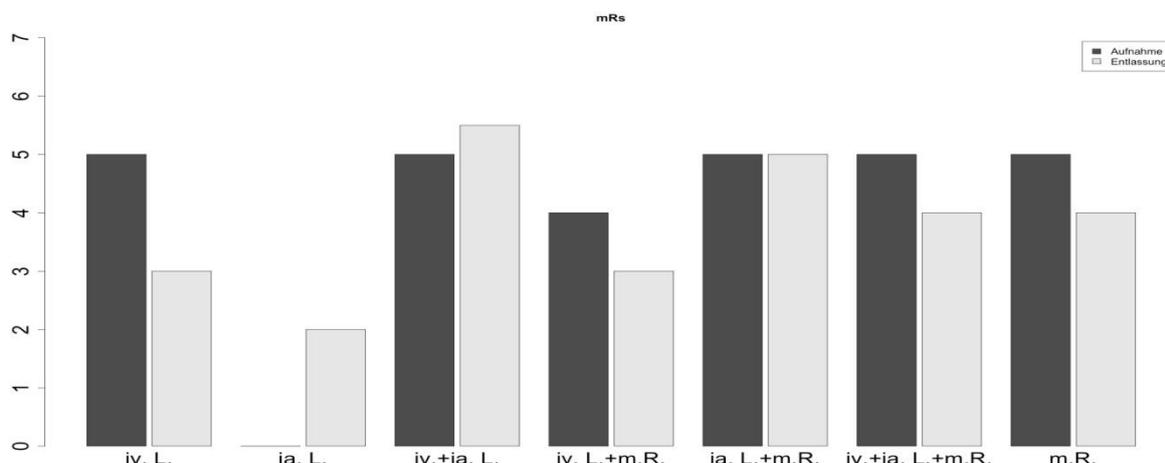
Graphik 4.3.3.3.1



Das in Graphik 4.3.3.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die einen Verschluss des MCA M2-Segmentes erlitten haben. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten, die sowohl systemisch lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind, hatten mit einem NIHSS-Wert von 4 Punkten nach 72h das beste Outcome (Ausgangswert 9 Punkte, 24h Wert 4 Punkte), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse“ (Ausgangswert 11 Punkte, 24h Wert 9 Punkte, 72h Wert 5 Punkte), der Gruppe „mech. Rek.“ (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 10 Punkte, 72h Wert 10 Punkte) und der Gruppe „ia. Lyse + mech. Rek.“ (Ausgangswert 11,5 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte, 72h Wert 11 Punkte). Das schlechteste Outcome bei einem NIHSS-Wert nach 72h von 11,5

Punkten (Ausgangswert 19 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte) hatten Patienten, die sowohl systemisch und intraarteriell lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind.

Graphik 4.3.3.3.2



Das in Graphik 4.3.3.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten, die mittels iv. Lyse und mech. Rekanalisation therapiert worden sind (mRs bei Aufnahme 4), bzw. nur systemisch lysiert worden sind (mRs bei Aufnahme 5), hatten bei einem mRs-Wert von 3 Punkten nach 72h das beste Outcome, gefolgt von Patienten der Gruppe „ia. Lyse + mechanische Rekanalisation“ und „mech. Rek.“ (beide mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4). Patienten der Gruppe „ia. Lyse + mech. Rek.“ hatten bei Aufnahme einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und bei Entlassung einen medianen mRs-Wert von 5 Punkten und somit das schlechteste Outcome.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „ia. Lyse“ (1 Patient) und die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (2 Patienten) nicht näher beschrieben.

4.3.4 Alle Gefäßverschlüsse (Gefäßgruppe 1-3 zusammengefasst)

4.3.4.1 Ausgangsmerkmale

Tabelle 4.3.4.1 Deskriptive Werte bei Zusammenschluss aller Subgruppe (ACI, M1, M2)

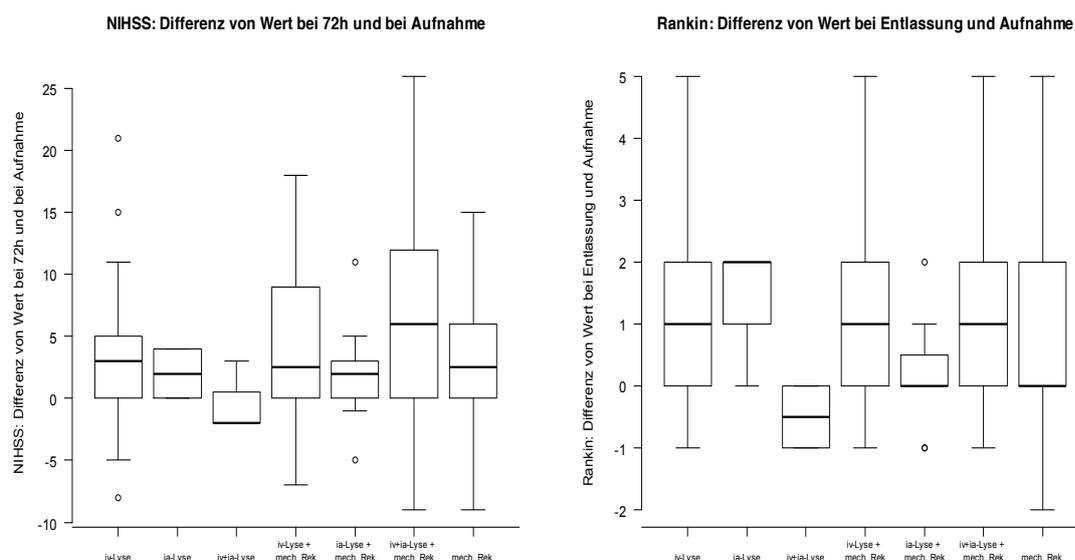
Aufnahmewert	Akuttherapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Symptom-Therapie Zeit	Alter	Patientenanzahl
mRs	1	1	4	5	5	5	129 min	75	37
NIHSS		0	7	11	14	25			
mRs	2	3	3,5	4	4	4	255 min	60	3
NIHSS		5	6	7	10,5	14			
mRs	3	5	5	5	5	5	87 min	58	4
NIHSS		7	12,5	18	24,25	31			
mRs	4	3	5	5	5	5	127 min	70	46
NIHSS		5	13	15	18	32			
mRs	5	4	4,75	5	5	5	184 min	65	12
NIHSS		7	9	14	20	30			
mRs	6	4	5	5	5	5	123 min	68	40
NIHSS		9	12,75	17,5	22	32			
mRs	7	2	4	5	5	5	325 min	75	34
NIHSS		4	8	13	15	24			

Tabelle 4.3.4.1 stellt die Aufnahmewerte bzgl. NIHSS und der mRs, die Zeit, die von Therapiebeginn (Applikation rtPA iv./ia.) bzw. Rekanalisierung im Schnitt vergangen ist, das Durchschnittsalter und die Fallzahl bei allen Patienten in Bezug auf die jeweils angewandte Akuttherapie dar. Die Symptom-Therapie Zeit beträgt bei Patienten, die eine iv. Lyse erhalten haben 123-129min, wohingegen die Zeit bei Patienten mit einer ia. Lyse bzw. mech. Rekanalisation im Schnitt 185-325min beträgt. (Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden Patienten der Gruppe „ia. Lyse“ bzw. „iv. + ia. Lyse“ nicht berücksichtigt).

4.3.4.2 *Klinische Verbesserung anhand NIHSS und mRs*

Graphik 4.3.4.2.1

Graphik 4.3.4.2.2



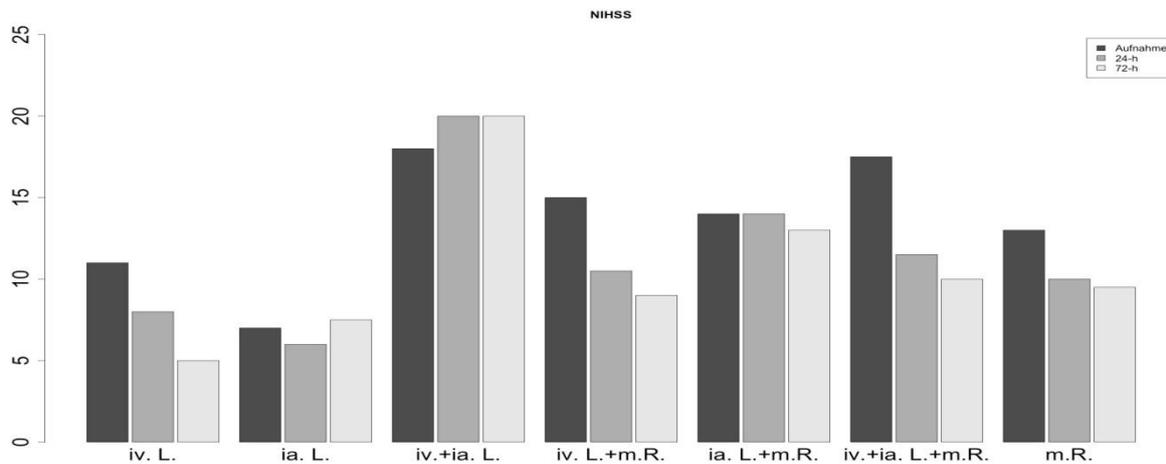
Graphik 4.3.4.2.1 umfasst 7 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten, die einen Gefäßverschluss (ACI, MCA M1 oder M2) erlitten haben, anhand des NIHSS Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand nach 72h darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ NIHSS Punktwert. Am meisten profitierten diejenigen Patienten, denen gleichsam eine intravenöse, intraarterielle Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation zu Teil wurden. Diese Patienten verbesserten sich im Median um 6 Punkte, gefolgt von Patienten, bei denen eine alleinige intravenöse Lysetherapie durchgeführt wurde (3 Punkte). Patienten, die eine iv. Lyse in Kombination mit einer mech. Rekanalisation oder eine alleinige mech. Rekanalisation erhielten, verbesserten sich im Median um 2,5 Punkte, Patienten mit einer ia. Lyse in Kombination mit einer mech. Rekanalisation um 2 Punkte. Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,1511 statistisch nicht signifikant.

Graphik 4.3.4.2.2 umfasst analog dazu 7 Boxplots, welche die klinische Verbesserung der Patienten anhand des mRs Differenzwertes bzgl. Aufnahmebefund und Zustand bei Entlassung darstellen. Die X-Achse zeigt die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den Δ mRs Punktwert. Patienten, die eine systemisch Lysetherapie oder eine Kombinationstherapie aus iv. Lyse und mechanischer Rekanalisation bzw. iv. Lyse + ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation bekamen, verbesserten sich im Median um einen Punkt, wohingegen Patienten, denen eine ia. Lyse + mech. Rekanalisation oder eine alleinige mechanische Rekanalisation zu Teil wurden, sich im Median nicht verbesserten (0 Punkte). Die Ergebnisse sind bei einem p-Wert von 0,1257 statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „ia. Lyse“ (3 Patienten) und die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (4 Patienten) nicht näher beschrieben.

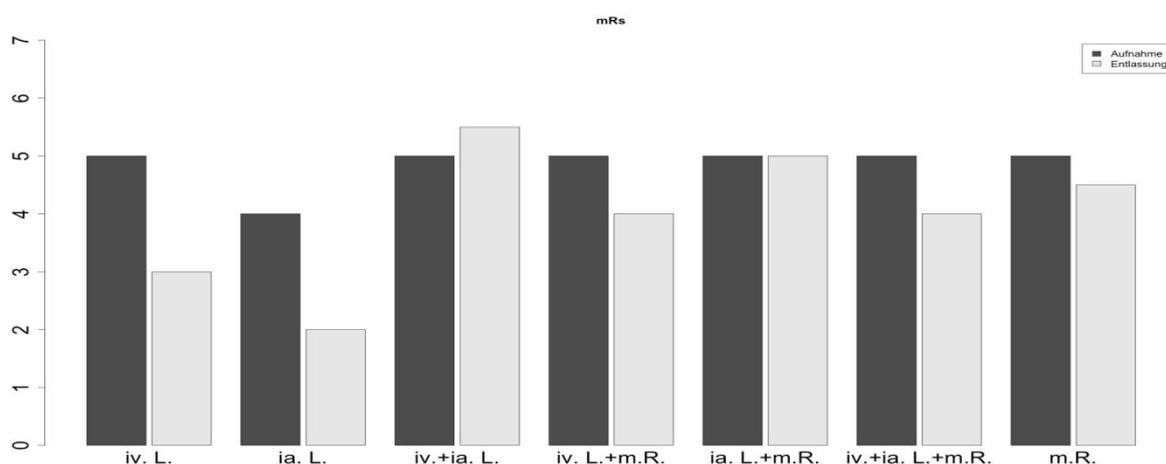
4.3.4.3 Outcome nach 24h und 72h anhand NIHSS und mRs

Graphik 4.3.4.3.1



Das in Graphik 4.3.4.3.1 dargestellte Säulendiagramm spiegelt das Outcome derjenigen Patienten wieder, die einen Gefäßverschluss (ACI, MCA M1 oder M2) erlitten haben. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten NIHSS-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen NIHSS-Wert bei Aufnahme, die grau gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 24h und die hell gefärbte Säule den medianen NIHSS-Wert nach 72h wieder. Patienten, die systemisch lysiert worden sind, hatten mit einem NIHSS-Wert von 5 Punkten nach 72h das beste Outcome (Ausgangswert 11 Punkte, 24h Wert 8 Punkte), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (Ausgangswert 15 Punkte, 24h Wert 10,5 Punkte, 72h Wert 9 Punkte), der Gruppe „mech. Rek.“ (Ausgangswert 13 Punkte, 24h Wert 10 Punkte, 72h Wert 9,5 Punkte) und der Gruppe „iv. Lyse + ia. Lyse + mech. Rek.“ (Ausgangswert 17,5 Punkte, 24h Wert 11,5 Punkte, 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome bei einem NIHSS-Wert nach 72h von 13 Punkten (Ausgangswert 14 Punkte, 24h Wert 14 Punkte) hatten Patienten, die sowohl intraarteriell lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind.

Graphik 4.3.1.3.2



Das in Graphik 4.3.1.3.2 dargestellte Säulendiagramm spiegelt analog dazu das Outcome gemessen anhand der mRs-Skala wieder. Die X-Achse zeigt hierbei die jeweils angewandte Akuttherapie und die Y-Achse den absoluten mRs-Wert. Die dunkel gefärbte Säule gibt den medianen mRs-Wert bei Aufnahme und die hell gefärbte Säule den medianen mRs-Wert bei Entlassung wieder. Patienten, die mittels iv. Lyse therapiert worden sind, hatten bei einem mRs-Wert von 3 Punkten nach 72h das beste Outcome (mRs bei Aufnahme 5), gefolgt von Patienten der Gruppe „iv. Lyse + mech. Rek.“ bzw. „iv. Lyse + ia. Lyse + mechanische Rekanalisation“ (beide mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4), und gefolgt von Patienten der Gruppe „mech. Rek.“ (mRs bei Aufnahme 5, bei Entlassung 4,5). Das schlechteste Outcome bei einem mRs-Wert von 5 Punkten bei Entlassung hatten Patienten, die sowohl intraarteriell lysiert als auch mechanisch rekanalisiert worden sind (mRs bei Aufnahme 5).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen werden die Gruppe „ia. Lyse“ (3 Patienten) und die Gruppe „iv. + ia. Lyse“ (4 Patienten) nicht näher beschrieben.

5 Diskussion

5.1 Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und okkludiertem Gefäß im vorderen Stromgebiet nach intravenöser Thrombolyse

Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA ist die derzeit einzig zugelassene Therapie des akuten Schlaganfalls in einem 4,5h Zeitfenster. Ihre Wirksamkeit wurde in mehreren großen, randomisierten, plazebokontrollierten Studien bewiesen [15, 28, 31, 50, 79]. Allerdings ist weniger darüber bekannt, inwieweit das okkludierte Gefäß selbst Einfluss auf den Behandlungserfolg des Patienten nach iv. Lyse hat. Wir analysierten dazu ein Kollektiv von 181 Patienten. Bei 144 Patienten wurde in der Bildgebung kein Nachweis eines Gefäßverschlusses gefunden. Dieses sind 79,6% der Patienten, die eine iv. Lyse erhielten, und 44,7% aller Patienten, die eine rekanalisierende Therapie bekommen haben. Mögliche Gründe für einen fehlenden radiologisch nachgewiesenen Gefäßverschluss sind zum einen eine Thrombembolie weiter distal gelegener Äste, die nicht in der Bildgebung detektiert werden können, zum anderen ein Wiederverschluss eines Gefäß, welches zum Zeitpunkt der Bildgebung spontan wiedereröffnet war und außerdem mikroangiopathische Infarkte. Weiterhin hatten 9 Patienten einen Verschluss der ACI, 15 einen Verschluss des MCA M1-Segmentes und 13 einen Verschluss des MCA M2-Segmentes. Unsere Daten zeigen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg der verschiedenen Gefäße gibt. Um das Outcome zu messen bzw. eine klinische Verbesserung zu quantifizieren wurde der NIHSS und der mRs Wert zu Beginn und nach 6h, 12h, 24h und 72h erhoben. Patienten mit einem Verschluss des MCA-M1 Segmentes profitierten relativ am wenigsten von einer iv. Lyse, da sie sich im Median nach 72h nur um einen Punkt beim NIHSS verbessert haben, im Gegensatz zu Patienten mit einem ACI-Verschluss (5 Punkte) bzw. einem Verschluss des MCA M2-Segmentes oder eines weiter peripher gelegenen Astes (4 Punkte). Bezogen auf das absolute Outcome nach 72h zeigten unsere Daten, dass Patienten mit einem ACI-Verschluss oder eines Verschlusses eines peripheren Gefäßes bei einem medianen NIHSS-Wert von 3 Punkten das beste Outcome hatten. Patienten mit einem MCA M2-Verschluss hatten nach 72h im Median einen NIHSS Wert von 5 Punkten. Das schlechteste Outcome hatten diejenige Patienten, die einen MCA M1-Verschluss erlitten (NIHSS 13 Punkten).

Porelli et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen okkludierter Arterie im vorderen Stromgebiet und klinischem Outcome bei alleiniger iv. Lyse. Es wurden initial 4 Gruppen gebildet: Verschluss der ACI (4 Patienten) an ihrer Bifurkation in die MCA und ACA, ein kompletter (8

Patienten) bzw. milder Verschluss (9 Patienten) des MCA M1-Segmentes abhängig von einer evtl. gegebenen Restperfusion und einem Verschluss des MCA M2- oder M3-Segmentes (50). Patienten, die möglicherweise einen Verschluss eines weiter peripher gelegenen Astes haben bei negativem CTA Befund, wurden im Gegensatz zu unserer Arbeit nicht in die Studie aufgenommen. Aufgrund der geringen Fallanzahl der einzelnen Gruppen, fassten Porelli et al. die ersten 3 Gruppen (ACI-T, mild MCA M1, complete MCA M1) zu einer „proximalen“ Gruppe (21 Patienten) und die letzte Gruppe (MCA M2/M3-Segment) zu einer „distalen“ Gruppe (50 Patienten) zusammen. Gutes Outcome wurde definiert als ein mRs-Wert ≤ 2 nach 3 Monaten. Die proximale Verschluss Gruppe hatte ein signifikant schlechteres Outcome nach 3 Monaten als die distale Verschluss Gruppe (28,6% vs. 72%). Die Subgruppen Analyse zeigte, dass 25% der Patienten mit einem ACI-T Verschluss, 25% der Patienten mit einem kompletten MCA M1-Verschluss, 33,3% der Patienten mit einem mildem Verschluss des MCA M1-Segmentes und 72% der Patienten mit einem MCA M2- bzw. M3-Verschluss ein gutes Outcome haben. Porelli et al. folgern daraus, dass die Effektivität der iv. Lyse umso größer ist, je distaler der Arterienverschluss liegt. Dieses lässt sich durch die verschiedenartige Größe des Clots erklären. Größere Clots in großen proximalen Gefäßen sind widerstandsfähiger ggü. dem Thrombolytikum aufgrund ihres geringeren Oberflächen-zu-Volumen Verhältnisses als kleinere Clots in kleinen distalen Gefäßen. Dieser Zusammenhang als auch die Dichte und Zusammensetzung des Clots spielen beim Therapieerfolg eine wichtige Rolle und wurden bereits zu Beginn der 90iger in tierexperimentellen Studien beschrieben [52]. Kritisch anzumerken bei der Studie von Porelli et al. sind jedoch zu einem die geringe Patientenzahl und zum anderen die kaum mögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit unseren Daten, da wir das Outcome bzw. die klinische Verbesserung nach 3 Tagen zur Evaluation herangezogen haben und Porelli et al. das Outcome nach 3 Monaten. Linfante et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Outcome und Verschluss der ACI+MCA vs. MCA [44]. Um den Behandlungserfolg zu evaluieren wurde neben dem mRs Score nach 3 Monaten auch, wie in unseren Daten, der NIHSS Wert nach 24h, 48h und 72h bestimmt und mit dem NIHSS Wert bei Aufnahme verglichen. Insgesamt wurden 36 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 19 Patienten einen Verschluss der MCA (sowohl M1- als auch M2-Verschlüsse) und 17 Patienten einen Verschluss der ACI+MCA erlitten hatten. Die Studie zeigte, dass Patienten mit einem MCA-Verschluss gegenüber den Patienten mit einem ACI+MCA Verschluss einen signifikant niedrigeren NIHSS Wert am ersten und dritten Tag nach Ereignis hatten bei vergleichbaren Ausgangsdefiziten (Ausgangswerte NIHSS: MCA-Gruppe: 16,79 vs. ACI-Gruppe: 18,75; NIHSS an Tag 3: MCA-Gruppe: 5,53 vs. ACI-Gruppe: 12,47). Linfante et al. führten das Ergebnis ebenfalls auf die Tatsache zurück, dass die Widerstandsfähigkeit des Clots ggü. rt-PA mit dessen Größe zunimmt und dass weiterhin keine adäquate Dosis des Thrombolytikums zum Eröffnen der MCA zur Verfügung steht, wenn zusätzlich bereits die ACI okkludiert ist. Sowohl Porelli et al. als auch Linfante et al. zogen als Schlussfolgerung, dass es einen Zusammenhang zwischen okkludiertem Gefäß und Outcome bei intravenöser Lyse gibt. Es wird angenommen, dass diejenigen Patienten mit einem weiter distal gelegenen Verschluss mehr von einer iv. Lyse profitieren als Patienten mit einem proximalen Verschluss. Aus diesem Grund erscheint es unerlässlich in einem bildgebenden Verfahren das verschlossene Gefäß zu bestimmen um somit dem Patienten eine adäquate Therapie anbieten zu können. Die Autoren mutmaßen nämlich, dass Patienten mit proximalen Verschlüssen, beispielsweise der ACI, eher von einer endovaskulären Therapie als von einer alleinigen iv. Lyse profitieren könnten, was heutzutage auch in mehreren randomisierten, prospektiven Studien bewiesen worden ist [7, 11, 36, 47, 76].

Unsere Daten zeigen ebenfalls, dass es einen Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und okkludiertem Gefäß gibt, jedoch erzielte die Gruppe der Patienten mit ACI-Verschlüssen ein deutlich besseres Ergebnis nach 3 Tagen als Patienten mit MCA M1-Verschlüssen. Dieses zu Linfante et al. unterschiedliche Ergebnis lässt sich folgendermaßen erklären. In unserer Gruppe mit ACI-Verschlüssen hatten insgesamt 5 Patienten einen proximalen Verschluss (Patient 1: NIHSS Aufnahme 23P – nach 72h 2P = $\Delta 21P$; Patient 2: 7P – 3P = $\Delta 4P$; Patient 3: 9P – 0P = $\Delta 9P$; Patient 4: 5P – 0P = $\Delta 5P$; Patient 5: 0P – 0P = $\Delta 0P$) und 4 Patienten einen Verschluss der Karotis-T-Gabel (Patient 1: 7P – 4P = $\Delta 3P$; Patient 2: 10P – 5P = $\Delta 5P$; Patient 3: 11P – 4P = $\Delta 7P$; Patient 4: 19P – 15P = $\Delta 4P$). Aufgrund der geringen Fallzahl und der dadurch fehlenden statistischen Aussagekraft wurden keine diesbezüglichen Subgruppen gebildet, obwohl anzunehmen ist, dass gerade proximale Verschlüsse mit einem besseren Outcome verbunden sind als Verschlüsse der Karotis-T-Gabel. Proximale Verschlüsse entstehen nämlich im Gegensatz zu T-Gabel-Verschlüssen häufig aufgrund einer Embolie eines bereits subtotal stenosierten Gefäßes. Diese durch Arteriosklerose bedingte, langsam fortschreitende Stenosierung wiederum bewirkte aber ihrerseits eine ausgeprägte Kollateralisierung bzw. Kollateralversorgung des betroffenen Stromgebietes über einen frei durchgängigen Circulus arteriosus Willisii, so dass ein plötzlicher kompletter Verschluss des Gefäßes wenig fatal für den Patienten ist. Linfante et al. untersuchten in ihrer ACI-Verschluss-Gruppe jedoch nur Patienten mit einem kombinierten ACI+MCA Verschluss, was zum einen aufgrund des größeren Verschlusses mit einer erschwerten Wiedereröffnung verbunden ist und zum anderen auf einen distalen Verschluss der ACI hindeutet. Darüber hinaus enthält die Gruppe „MCA-Verschluss“ bei Linfante et al. sowohl M1- als auch M2-Verschlüsse. Unsere Daten legen aber nahe, dass sich eine Unterscheidung zwischen MCA M1- und M2-Segment lohnt, da sich M2-Verschlüsse möglicherweise besser als M1-Verschlüsse behandeln lassen. Weiterhin ist noch anzumerken, dass die Patienten in unserer ACI-Verschluss-Gruppe zum einen schneller behandelt worden sind (107,2 min vs. 135min) und zum anderen ein geringeres Ausgangsdefizit (NIHSS 9 vs. NIHSS 18,75) im Vergleich zur Studie von Linfante et al. hatten. Beides ist mit einem besseren Outcome assoziiert [15, 28, 31, 50, 79].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass eine Unterscheidung zwischen den okkludierten Gefäßen sinnvoll ist, da sie Auskunft über das mögliche Outcome geben. Ein Verschluss des MCA M1-Segmentes scheint dabei sicherlich schwerwiegender zu sein als ein Verschluss eines weiter distal gelegenen Astes. Das gute Abschneiden der ACI-Verschluss-Gruppe in unseren Daten hingegen sollte Anlass dazu geben, in zukünftigen Studien eine differenziertere Betrachtungsweise der Verschlüsse vorzunehmen. Idealerweise sollte man bezogen auf einen ACI-Verschluss sowohl eine Unterscheidung zwischen proximalem Verschluss und T-Gabel-Verschluss vornehmen als auch untersuchen, ob ein einfacher Verschluss vorliegt oder ein Verschluss, der mehrere Gefäße umfasst. Darüber hinaus sollte man radiologisch den Zustand der Kollateralisierung erfassen und die Beschaffenheit und Zusammensetzung des Thrombus bestimmen. Zudem sollte eine Bildgebung erfolgen, die das Verhältnis zwischen Infarktkern und Penumbra darstellt. Nur so kann es mit einem entsprechend großen Patientenkollektiv gelingen eine differenzierte, adäquate Aussage auf diese Fragestellung zu bekommen.

5.2 Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und okkludiertem Gefäß im vorderen Stromgebiet nach endovaskulärer Behandlung

Im Blick der Forschung steht aktuell mehr denn je die Frage, welches die optimale Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall ist. Die einzige zugelassene und bewährte Methode ist die iv. Thrombolyse in einem Zeitfenster von 4,5h. Als alternative Therapie kommt die intraarterielle Lyse bzw. die

mechanische Rekanalisation in Frage. Ist man heutzutage aufgrund der Studienlage allgemein der Auffassung, dass die iv. Lyse umso wirkungsvoller ist, je weiter distal der zu behandelnde Arterienverschluss liegt (siehe Kapitel 5.1.), gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit der gleichen Fragestellung bezogen auf eine endovaskuläre Schlaganfallbehandlung auseinandersetzen.

Galimanis et al. beschäftigten sich in ihrer Arbeit damit, Parameter bzgl. dem klinischem Outcome von Schlaganfallpatienten herauszufinden. In ihrer prospektiven Studie erhoben sie dafür Daten von 623 Patienten im Zeitraum von 05/1992 bis 09/2010, die eine endovaskuläre Therapie (ia. Lyse und/oder mechanische Rekanalisation) aufgrund eines Schlaganfalls des vorderen Stromgebietes bekommen haben und untersuchten diese unter anderem auf den Zusammenhang zwischen Outcome und okkludiertem Gefäß [23]. Von diesen 623 Patienten wurden 353 (56,7%) ausschließlich mit Urokinase intraarteriell lysiert, 91 (14,6%) wurden ausschließlich mechanisch rekanalisiert und 179 (28,7%) wurden sowohl ia. lysiert als auch mechanisch rekanalisiert. Insgesamt wurden 87,9% innerhalb von 6h behandelt. In der DSA stellte man 103 Verschlüsse der ACI (16,5%), 75 Verschlüsse des Karotis-T (12%), 278 Verschlüsse des MCA M1-Segmentes (44,6%), 105 Verschlüsse des MCA M2-Segmentes (16,9%), 54 Verschlüsse des MCA M3/4-Segmentes (8,7%) und 8 Verschlüsse der ACA (1,3%) fest. 2 oder mehr Gefäße waren bei 122 Patienten (19,6%) verschlossen. Die Autoren definierten gutes klinisches Outcome als einen mRs Wert nach 3 Monaten von 0-2 und eine erfolgreiche Rekanalisation als einen TIMI Score von 2-3. Die Studie zeigte, dass sowohl das Überleben als auch ein gutes Outcome abhängig vom verschlossenen Gefäß ist ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,0001$). Proximale und damit größere Verschlüsse (ACI bzw. Karotis-T) zeigten deutlich seltener ein gutes Outcome (mRs 0-2) nach 3 Monaten (37% bzw. 13,3%) als weiter distal gelegene Verschlüsse (M1: 52,5%, M2: 64,1%, M3/4: 74,1%). Interessant hierbei ist ebenfalls die Tatsache, dass die erzielte erfolgreiche Rekanalisationsrate (TIMI 2-3) jedoch von proximal nach distal (ACI: 85,4%, Karotis-T: 62,7%, M1: 75,9%, M2 57,7% und M3/4: 48,1%) abnimmt, wohingegen die Anzahl der Patienten mit gutem Outcome zunimmt, auch wenn eine erfolgreiche Rekanalisation als sehr wichtiger Parameter für ein gutes Outcome gilt [21, 51, 56, 63]. Die erfolgreiche Rekanalisationsrate bei proximalen Verschlüssen führten Galimanis et al. auf die Tatsache zurück, dass bei diesen Verschlüssen vermehrt mechanisch interveniert worden ist. Darüber hinaus wurde das schlechte Abschneiden der Patienten mit einem Karotis-T Verschluss dahingehend erläutert, dass durch die ungünstige Lage des Thrombus eine suffiziente Kollateralversorgung unterbunden wird. Neben der erfolgreichen Rekanalisation und der verschlossenen Arterie wurden zusätzlich Hypercholesterinämie, eine gute Kollateralisierung, ein niedrigerer NIHSS Wert bei Aufnahme, niedrigeres Alter, kein vorliegender Diabetes mellitus und keine vorangegangene antithrombotische Therapie als günstige Prognoseparameter nachgewiesen.

Dadurch dass Galimanis et al. keine Subgruppenanalyse bzgl. des Therapieverfahrens durchgeführt haben als auch die Tatsache, dass das Outcome nach 3 Monaten zur Evaluation herangezogen worden ist und nicht wie bei uns die klinische Verbesserung anhand des NIHSS Wertes nach 3 Tagen, fällt es schwer unsere Daten mit den Ergebnissen von Galimanis et al. direkt zu vergleichen. Betrachtet man die Ergebnisse der alleinigen mechanischen Rekanalisation so lässt sich dennoch derselbe Trend wie bei Galimanis et al. feststellen. Auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen Gefäße besteht, war die mechanische Rekanalisation und somit die klinische Verbesserung des Patienten umso erfolgreicher, je weiter distal der Verschluss gelegen ist. Die Patienten mit einem MCA M2-Verschluss verbesserten sich im Median um 5 Punkte, Patienten mit einem MCA M1- Verschluss um 3,5 Punkte und Patienten mit einem Verschluss der ACI um 0 Punkte beim NIHSS nach 72h. Auf das absolute Outcome nach 72h bezogen hatten Patienten

mit einem MCA M1-Verschluss nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 4,5 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (NIHSS nach 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (NIHSS nach 72h Wert 11 Punkte). Bei den Ergebnissen ist auch die Zeit zwischen Symptombeginn und Rekanalisation zu beachten, die bei einem M2-Verschluss bei 275min, bei einem M1-Verschluss bei 305min und einem Verschluss der ACI bei 358min durchschnittlich liegt. Betrachtet man nun alle Patienten, die eine endovaskuläre Therapie mit oder ohne vorausgegangener iv. Lyse erhalten haben, so zeichnet sich ebenfalls derselbe Trend ab, dass nämlich die klinische Verbesserung bei distalen Verschlüssen besser ist als bei proximalen (MCA M2: $\Delta 3,5$ NIHSS Punkte, MCA M1: $\Delta 3$ NIHSS Punkte, ACI: $\Delta 2$ NIHSS Punkte). Auch in dieser Subgruppenanalyse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gefäßen. Auf das Outcome nach 72h bezogen hatten Patienten mit einem MCA M1-Verschluss nach 72h mit einem NIHSS-Wert von 9 Punkten das beste Outcome, gefolgt von Patienten mit einem MCA M2-Verschluss (NIHSS 72h Wert 10 Punkte). Das schlechteste Outcome hatten Patienten mit einem ACI-Verschluss (NIHSS 72h Wert 11 Punkte).

Im Gegensatz zu diesen beiden Gruppen schien sich bei den Patienten, die zusätzlich zur endovaskulären Behandlung eine iv. Lyse bekommen hatten, ein ACI-Verschluss besser therapieren zu lassen ($\Delta 5$ NIHSS Punkte) als ein MCA M2-Verschluss ($\Delta 4$ NIHSS Punkte) und ein MCA M1-Verschluss ($\Delta 0$ NIHSS Punkte). Das beste Outcome nach 72h hingegen hatten Patienten mit einem MCA M2-Verschluss mit einem NIHSS-Wert von 6 Punkten, gefolgt von Patienten mit einem MCA M1-Verschluss (NIHSS-Wert 72h 9 Punkte) und Patienten mit einem ACI-Verschluss (NIHSS-Wert 72h 10 Punkte).

Um die Ergebnisse richtig einordnen und bewerten zu können, sei noch auf die Arbeit von Lansberg et al. verwiesen [42]. Diese untersuchten in ihrer Studie, ob man mit Hilfe der MRT Patienten selektieren kann, die besonders gut von einer endovaskulären Therapie profitieren. Zusätzlich zu den gängigen Parametern wurde in dieser Studie das sogenannte „target mismatch Profil“ und die Reperfusionrate ermittelt. Dies bedeutet, dass die Patienten bei Aufnahme, innerhalb 12 Stunden nach Intervention und nach 5 Tagen eine MRT bekamen. In der MRT wurde sowohl eine perfusionsgewichtete (PWI) als auch eine diffusionsgewichtete (DWI) Sequenz durchgeführt, mit deren Hilfe man über das „Mismatch“ zwischen Perfusions- und Diffusionsstörung ein Korrelat der Penumbra abzubilden versuchte. Das bedeutet also ein Korrelat von demjenigen Gewebe, welches zwar bereits funktionell geschädigt ist, aber bei erhaltenem Strukturstoffwechsel potentiell durch eine Reperfusion gerettet werden kann und somit das Therapieziel auf Gewebesebene darstellt. Eine erfolgreiche Reperfusion wurde von Lansberg et al. als ein Rückgang des perfusionsgeschädigten Gewebes von über 50% definiert. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass das Outcome nach erfolgreicher endovaskulärer Reperfusion sich in den Subgruppen „Target Mismatch“ vs. „No Target Mismatch“ unterscheidet. Patienten mit einem Target Mismatch Profil haben eine deutlich erhöhte Chance ein sehr gutes klinisches und radiologisches Outcome nach erfolgter Reperfusion zu haben. Dieser Zusammenhang bleibt sogar im Zeitverlauf bestehen, was bedeutet, dass zu rettendes Gewebe mehrere Stunde nach Infarkt bestehen kann und somit eine gewisse Anzahl an Patienten auch in einem erweiterten Zeitfenster von einer rekanalisierenden Therapie profitieren kann. In der „No Target Mismatch“ Gruppe ist hingegen kein Zusammenhang zwischen günstigem Outcome und Reperfusion ersichtlich. Lemmens et al. untersuchten nun im Rahmen dieser DEFUSE-2 Studie, ob es einen Zusammenhang zwischen Verschlusslokalisierung und klinischem Outcome nach endovaskulärer Behandlung in Anbetracht des Mismatch Profils des Patienten gibt [43]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Zusammenhang zwischen sehr gutem Outcome und erfolgter Reperfusion in der Target

Mismatch Gruppe unbeachtet der Verschlusslokalisation besteht. Dieser Zusammenhang war bei den Patienten mit einem ACI-Verschluss stärker ausgeprägt, da ein Großteil der Patienten mit frustraner Reperfusion ein sehr schlechtes Outcome hatte. Dies erklärt auch die Tatsache, dass in dieser Studie Patienten mit einem ACI-Verschluss insgesamt weniger gut abschnitten und mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind als Patienten mit einem MCA-Verschluss. Betrachtet man jedoch nur Patienten der Target Mismatch Gruppe mit erfolgter Reperfusion so war die Rate an sehr gutem Outcome bei Patienten mit ACI-Verschlüssen 69% (9/13 Patienten) und MCA-Verschlüssen 70% (33/43) fast identisch. Der ischämische Schlaganfall stellt sich folglich zwar klinisch als homogene Entität dar, scheint allerdings pathophysiologisch aufgrund des unterschiedlichen Ansprechens einer bestimmten Therapie zu einem bestimmten Zeitpunkt eine sehr heterogene Gruppe zu sein, der es einer differenzierteren Betrachtungsweise bedarf.

Auf unsere Ergebnisse bezogen bedeutet dies nun, dass es sinnvoll ist eine genaue Unterteilung der okkludierten Gefäße vorzunehmen, jedoch sollte optimalerweise zusätzlich in der Bildgebung sowohl eine Aussage bzgl. der Kollateralversorgung als auch über das Verhältnis zwischen perfusions- und diffusionsgeschädigtem Gewebe erfolgen. Unsere Auswertung zeigte bei der mechanischen Rekanalisation ebenso wie bei der Zusammenfassung aller Therapieverfahren außer der alleinigen iv. Lyse, dass eine Behandlung umso erfolgreicher ist, je distaler der Verschluss im vorderen Stromgebiet liegt. Dieser Trend ist sicherlich mit der allgemeinen Lehrmeinung konform. Auffallend, wenn auch nicht statistisch signifikant, war der Trend bei den Gruppen, die zusätzlich zur endovaskulären Behandlung eine vorherige iv. Lyse bekamen. Hier verbesserten sich diejenigen Patienten am meisten, die einen Verschluss der ACI erlitten hatten. Denkbar ist, dass der Einsatz einer intravenösen Lyse gemeinsam mit der endovaskulären Behandlung in größerem Maße zu einer Rekanalisation dieser und folglich einer höheren Reperfuionsrate geführt haben, was, wie oben bereits dargelegt, bei Patienten mit einem günstigen Target Mismatch Profil zu einer sehr erfolgreichen Behandlung führt.

Die Fragestellung bleibt weiterhin aktuell und im Blickpunkt der Forschung. Weitere klinische Studien sollten erfolgen, die den Zusammenhang zwischen Gefäßverschluss und Outcome bei einem speziellen Therapieverfahren untersuchen. Das jeweilige Therapieverfahren sollte für sich selbst betrachtet und nicht mit anderen Verfahren als Gruppe zusammen gefasst werden. Zudem sollte eine genaue Unterteilung der Gefäße optimalerweise in proximale ACI – Karotis-T – MCA-M1 – MCA-M2, isoliert oder mehrfacher Verschluss erfolgen und in einem bildgebenden Verfahren sollte weiterhin das Verhältnis zwischen perfusions- und diffusionsgeschädigtem Gewebe vor und nach der Behandlung als auch die Kollateralversorgung dargestellt werden. Nur so kann es gelingen bei einer ausreichend großen Patientenzahl eine differenzierte Aussage zu dieser Fragestellung zu bekommen.

5.3 Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Art der

Rekanalisationstherapie bei Verschluss des vorderen Stromgebietes

Kaum eine Behandlungsstrategie steht so sehr im Fokus von Forschung und Klinik wie die des akuten ischämischen Schlaganfalls. Fortschritte in der Entwicklung der Rekanalisationsdevices und der bildgebenden Diagnostik warfen immer wieder die Frage auf, ob die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung der klassischen intravenösen Thrombolyse überlegen ist und somit nicht nur als Option bei Versagen oder Kontraindikationen der iv. Lyse in Frage kommt, sondern sogar als effektivere Methode regelhaft alleine oder als Ergänzung zur iv. Lyse angewandt werden sollte. Diese Fragestellung konnte aufgrund der aktuellen Studienlage bei einem proximalen Verschluss des vorderen Stromgebietes zugunsten der endovaskulären Behandlung mit vorangegangener iv. Lyse

beantwortet werden, wenn auch letztlich noch nicht vollständig geklärt ist, welches Patientenkollektiv („proximale“ Verschlusslokalisierung, Zeitfenster, radiologische Einschlusskriterien etc.) hiervon eingeschlossen werden sollte.

Die aktuellen Klasse 1 Empfehlungen des „Committee report of the Society of Neurointerventional Surgery“ besagen unter anderem, dass ...

- „ ... die Verfügbarkeit einer endovaskulären Behandlung weder zu einem Ausschluss noch zu einer Verzögerung der bewährten intravenösen Thrombolyse führen soll.“
- „ ... die endovaskuläre Behandlung nur in einem spezialisiertem Stroke-Center mit entsprechender Ausstattung und Expertise angewandt werden soll.“
- „ ... die intraarterielle Thrombolyse innerhalb von 6h eine geeignete Möglichkeit zur Behandlung eines Patienten mit einem schweren Schlaganfall aufgrund eines MCA-Verschlusses sein kann. [8]“

Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall des vorderen Stromgebiets am meisten von einer Kombination aus intravenöser Thrombolyse und endovaskulärer Behandlung, bestehend aus intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation, profitiert haben. Insgesamt 40 Patienten wurden auf diese Weise behandelt. Sie verbesserten sich nach 72h im Median um 6 Punkte bei einem NIHSS Ausgangsdefizit von 17,5 Punkten. Die Zeit zwischen Symptombeginn und Therapie betrug durchschnittlich 123min. Eine alleinige intravenöse Lyse (n=37) bewirkte eine Verbesserung um 3 Punkte (t=129min), gefolgt von der iv. Lyse + mech. Rekanalisation (n=46) (Δ 2,5 Punkte) (t=127min), der alleinigen mech. Rekanalisation (n=34) (Δ 2,5 Punkte) (t=325min) und der ia. Lyse + mech. Rekanalisation (n=13) (Δ 2 Punkte) (t=184min). Die Ergebnisse sind nach 48h signifikant unterschiedlich, jedoch nicht nach 72h, auch wenn sich ein Trend zu Gunsten der Kombination aus iv. Lyse und endovaskulärer Behandlung (ia. Lyse und mech. Rekanalisation) abzeichnet. Dadurch dass wir den direkten Effekt der jeweiligen Behandlung anhand der klinischen Verbesserung mittels des Δ NIHSS Wertes untersuchen, ist es leider nicht möglich unsere Daten mit jeder der kürzlich erschienenen, großen, randomisierten, kontrollierten Studien direkt zu vergleichen. Diese Studien nutzten nämlich als primären Endpunkt den Grad der Unabhängigkeit nach 90 Tagen, gemessen anhand der modifizierten Rankin Skala.

Betrachtet man die intravenöse Lyse, so liegt deren Vorteil sowohl in der schnellen und einfachen Durchführung als auch in der nachgewiesenen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung, wohingegen die Vielzahl an Kontraindikationen und das geringe Zeitfenster von 4,5h ein sehr großer Nachteil sind, da viele Patienten von einer Behandlung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus scheint die iv. Lyse umso weniger erfolgsversprechend zu sein, je weiter proximal sich der Verschluss befindet (siehe Kapitel 5.1.). Die mechanische Rekanalisation hingegen umfasst zwar potentiell eine wesentlich kleinere Patientengruppe, da nur ca. 15% aller Schlaganfälle „Large Vessel Occlusions“ sind, jedoch können auch Patienten auf diese Weise behandelt werden, die aufgrund von Kontraindikationen (bspw. bestehende Antikoagulation, Zeitfenster > 4,5h) nicht für eine medikamentöse Thrombolyse in Frage kommen. Des Weiteren haben Rha et al. in einer Meta-Analyse von 2066 Patienten nachgewiesen, dass eine erfolgreiche Rekanalisation häufiger mit einer mechanischen Thrombektomie (83,6%) gelungen ist als es mit einer iv. Lyse (46,2%), einer ia. Lyse (63,2%) oder einer Kombination aus iv. und ia. Lyse (67,5%) der Fall ist und dass gleichsam ein gutes Outcome nach 3 Monaten häufiger bei einer erfolgreichen Rekanalisation als bei einer frustrierten Rekanalisation beobachtet werden konnte (OR von 4,43) [56]. In der ReFlow Studie konnten Roth et

al. sogar eine Rekanalisationsrate (definiert als TIC1 2b oder 3) von 95% in einem Zeitfenster von 4,5h bei insgesamt 40 Patienten (davon 28 Patienten mit vorangegangener iv. Lyse) mit der neuen Generation der Rekanalisations-Devices, den sogenannten Stent-Retriever – Solitaire FR®, erreichen [59]. Nichtsdestotrotz gilt es zu beachten, dass auch eine erfolgreiche Wiedereröffnung des Gefäßes und somit eine Reperfusion nicht immer mit der Wiederherstellung der Hirnfunktion, ja sogar manchmal mit einer Verschlechterung dieser einhergeht. Diese auf den ersten Blick paradoxe Erscheinung einer nutzlosen Rekanalisation kann einerseits durch dadurch entstandene Mikroembolien weiter distal gelegener Äste und somit einer Aufhebung der Mikrozirkulation erklärt werden und andererseits durch eine bereits vor der Rekanalisation stattgehabten irreversiblen Infarzierung der Penumbra. Darüber hinaus kann die Reperfusion eines bereits strukturell geschädigten Hirngewebes aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke zu einem ausgedehnten Ödem oder einer hämorrhagischen Transformation führen [48]. Letztlich zählt zu den Nachteilen der mechanischen Rekanalisation, dass ihre Anwendung mit größerer technischer Schwierigkeit und einer längeren Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn verbunden ist und dass sie zu Vasospasmen, Gefäßdissektionen, -perforationen oder -rupturen führen kann. Außerdem besteht die Gefahr von den oben bereits beschriebenen Mikroembolien in vorher nicht betroffene Stromgebiete, ausgelöst durch kleine Fragmente des ursächlichen Thrombus [24].

2013 erschienen erstmals mit IMS III und SYNTHESIS zwei große randomisierte Studien, die darauf angelegt waren eine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung ggü. der klassischen intravenösen Thrombolyse bzgl. des klinischen Outcomes zu zeigen [10, 14, 40]. Beide Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied beim Behandlungserfolg zwischen beiden Gruppen gibt.

IMS III war eine randomisierte Multi-Center Studie, welche die klassische iv. Lyse mit einer Bridging-Therapie, bestehend aus iv. Lyse mit anschließender endovaskulärer Behandlung (ia. Lyse und/oder mechanische Rekanalisation), verglich. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert zusätzlich zur iv. Lyse, die innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt worden ist, eine endovaskuläre Behandlung zu bekommen. Die Studie wurde jedoch vorzeitig abgebrochen (656 Patienten anstelle von 900), da sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen abzeichnete. Ein gutes Outcome (definiert als mRs von 0-2 nach 90 Tagen) wurde in 40,8% der Bridging-Gruppe und in 38,7% der iv. Lyse Gruppe erreicht. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität nach 90 Tagen (19,1% vs. 21,6%) und dem Anteil der Patienten, die eine symptomatische Hirnblutung innerhalb 30h nach Therapiebeginn erlitten haben (6,2% vs. 5,9%). Broderick et al. zogen aus ihren Daten die Schlussfolgerung, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren bzgl. klinischem Outcome und hämorrhagischer Komplikationen gibt. Jedoch gibt es einige Punkte, die man bei der Interpretation der Studie beachten muss. Die Patientenauswahl war nicht auf diejenigen Patienten ausgerichtet, die einen Verschluss einer großen Arterie erlitten hatten und somit potentiell mehr von einer mechanischen Rekanalisation als von einer alleinigen iv. Lyse profitiert hätten. Es wurde folglich auch keine gefäßdarstellende Bildgebung bei den Patienten, bevor sie in die Studie aufgenommen worden sind, gefordert. Des Weiteren wurde in der Bridging-Gruppe das intravenöse Thrombolytikum in einer niedrigeren Dosierung gegeben als es in der klassischen Thrombolyse Gruppe der Fall war (rtPA 0,6 vs. 0,9 mg/kg/KG). Darüber hinaus ist die Studie nicht sehr repräsentativ für die gegenwärtigen Möglichkeiten der mechanischen Rekanalisation, da ein Großteil der Patienten mit den heute obsoleten MERCI-Retrievern behandelt worden sind und nur weniger als 2 % der 434 Patienten mit den heutigen angewandten, nachweislich besseren Devices der 2. Generation (Solitaire™) [61]. Eine

erfolgreiche Rekanalisation (definiert als TIC1 2b-3) wurde in Abhängigkeit von der okkludierten Arterie nur in 23-44% der Patienten erreicht, wohingegen Roth et al. in ihrer ReFlow Studie eine erfolgreiche Rekanalisation mit dem Solitaire™-Device in 95% der Fälle erreichen konnten [59]. Schließlich trägt die lange Zeitspanne zwischen Beginn der iv. Lyse und Beginn der endovaskulären Behandlung, die mit mehr als zwei Stunden deutlich länger (32min) als bei der IMS I war [32], auch dazu bei, dass die Effektivität der endovaskulären Behandlung sicherlich geschmälert wurde.

Die SYNTHESIS Studie untersuchte im Gegensatz zur IMS III, ob eine endovaskuläre Behandlung (ia. Lyse und/oder mech. Rekanalisation) ohne vorausgegangenes Bridging mit rt-PA iv. der klassischen alleinigen iv. Lyse überlegen ist [14]. Als primärer Endpunkt diente ein sehr gutes Outcome, welches als ein Wert von 0-1 auf der modifizierten Rankin Skala nach 3 Monaten definiert wurde. Die Studie umfasste 362 Patienten, die in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert worden sind. 30,4% der Patienten mit einer endovaskulären Behandlung und 34,8% der Patienten mit einer alleinigen iv. Lyse hatten nach 3 Monaten ein sehr gutes Outcome. Folglich zeigte sich auch hierbei kein signifikanter Unterschied der beiden Behandlungsstrategien in Bezug auf das klinische Outcome. Auch was die Rate an Todesfälle und symptomatischen intrakraniellen Blutungen betrifft, gab es keinen signifikanten Unterschied. Auch wenn die Studie keine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung zeigen konnte, gibt es ähnlich wie in der IMS III-Studie diesbezüglich einige Punkte zu beachten. Einerseits erfolgte keine gefäßdarstellende Bildgebung, bevor die Patienten randomisiert worden sind. Somit wurden auch Patienten ohne radiologisch nachgewiesenen Gefäßverschluss einer endovaskulären Behandlung zugeführt. Das Studienprotokoll erlaubte es folglich eine intraarterielle Lyse in demjenigen Gefäßgebiet durchzuführen, welches man als ursächlich für den Schlaganfall erachtete. Andererseits wurde bei nur 23 der 181 Patienten (13%) der Gruppe „endovaskuläre Behandlung“ eine mechanische Rekanalisation mit den neuartigen und überlegenen Stentretreivern durchgeführt. Schließlich war die Zeitspanne zwischen Symptom und Therapiebeginn in der Gruppe „endovaskuläre Behandlung“ mit 3,75h deutlich länger als die 2,75h der Gruppe „intravenöse Lyse“. Wenn auch beide Studien keine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung nachweisen konnte, so zeigten sie zumindest, dass die endovaskuläre Behandlung bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit der klassischen iv. Lyse gleichwertig ist. Außerdem konnte man wichtige Erkenntnisse bezüglich dem Studiendesign für zukünftige Untersuchungen aus ihnen gewinnen.

Im klaren Gegensatz zu diesen beiden Studien stehen die Ergebnisse der 2014 veröffentlichten MRCLEAN Studie [7]. Berkhemer et al. zeigten in ihrer randomisierten Multi-Center Studie erstmals eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie ggü. der Standardbehandlung bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall des vorderen Stromgebietes. Insgesamt umfasste die Studie 500 Patienten, die allesamt einen radiologisch nachgewiesenen Gefäßverschluss hatten und den Leitlinien entsprechend behandelt worden sind. 445 (89%) dieser Patienten erhielten vor der Randomisation eine intravenöse Lyse. Bei 233 der insgesamt 500 Patienten wurde zusätzlich zur Standardtherapie (davon 203 Patienten mit iv. Lyse = 87,1%) eine endovaskuläre Behandlung vorgenommen, bei 267 Patienten beließ man es folglich bei der Standardbehandlung (davon 242 Patienten mit iv. Lyse = 90,6%). Gab es bzgl. Mortalitätsrate und dem Vorkommen von symptomatischen Hirnblutungen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, so gab es jedoch diesen bezogen auf den Patientenanteil mit gutem klinischem Outcome (definiert als mRs 0-2 nach 90 Tagen) bei einer absoluten Differenz von 13,5 Prozentpunkte zu Gunsten der endovaskulären Behandlung (32,6% vs. 19,1%). Dieses zur IMS III und SYNTHESIS Studie gegensätzliche Ergebnis lässt sich hauptsächlich auf 2 wichtige Unterschiede zwischen den Studien zurückführen. Erstens wurden in der MRCLEAN Studie im Gegensatz zu den anderen beiden Studien

nur Patienten eingeschlossen, welche einen radiologisch nachgewiesenen Gefäßverschluss hatten und somit eher von einer endovaskulären Behandlung profitierten als Patienten ohne Nachweis eines Verschlusses und zweitens wurden in der MRCLEAN Studie 82% der Patienten in der Interventionsgruppe mit den überlegenen Stent-Retrievern (Solitaire™) behandelt, wohingegen es in der IMS III Studie nur 2% und in der SYNTHESIS Studie nur annähernd 13% der Patienten waren. Nichtsdestotrotz gibt es auch bei MRCLEAN einige Punkte zu beachten. Zum einen ist die Randomisation geringfügig unausgewogen (233 Interventionsgruppe vs. 267 Patienten in der Kontrollgruppe) und zum anderen kam es bei fast 9% der Patienten mit einer endovaskulären Behandlung zu Embolien in einem anderen Gefäßgebiet. Des Weiteren erhielten 30 Patienten (13%) der Interventionsgruppe durch ein akutes Stenting der ACI eine gleichsam ablaufende zweite rekanalisierende Intervention. Darüber hinaus hatte nur ein relativ geringer Anteil der Patienten der Kontrollgruppe ein gutes Outcome nach 3 Monaten. Dieses eher bescheidene Outcome ist womöglich auf die großzügigen Einschlusskriterien zurückzuführen. Diese schlossen sowohl Kontraindikationen oder ein Nicht-Ansprechen auf die iv. Lyse als auch Patienten über 80 Jahre und Patienten mit einem extrakraniellen ACI-Verschluss oder einer Dissektion mit ein. Schließlich waren die Patienten selbst über ihre Zuteilung zur Behandlungsgruppe informiert, was womöglich ihre Meinung bzgl. ihrer Gesundheit beeinflusst haben könnte. Neben dem mRs Wert nach 3 Monaten, erhoben die Autoren auch den NIHSS Wert bei Aufnahme und nach 24h, was einen direkten Vergleich mit unseren Ergebnissen erlaubt. Problematisch hierbei ist allerdings die Tatsache, dass die Interventionsgruppe eine heterogene Behandlungsgruppe ist. Von den 233 Patienten in der Interventionsgruppe wurde eine endovaskuläre Behandlung bei 196 (83,7%) durchgeführt. Von diesen wurden 195 mechanisch rekanalisiert, wobei 190 Patienten (81,5%) mit den überlegenen Stent-Retrievern und 5 Patienten mit anderen Devices behandelt worden sind. Insgesamt bekamen 24 Patienten (10,3%) zusätzlich zur mechanischen Rekanalisation eine intraarterielle Thrombolyse und bei einem Patienten (0,4%) wurde eine alleinige ia. Lyse angewandt. Die Kontrollgruppe (darunter 242/267 Patienten mit iv. Lyse) verbesserten sich nach 24h um 2 Punkte, ebenso wie unsere Patienten (n=37), die eine alleinige iv. Lyse bekommen haben ($\Delta 2$ Punkte NIHSS). In der Interventionsgruppe verbesserten sich die Patienten (n=233) nach 24h um 4 Punkte, was wiederum unseren Daten entspricht, wenn man die Patienten betrachtet, die sowohl eine iv. Lyse als auch eine endovaskuläre Behandlung bestehend aus ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation bekommen hatten (n= 40). Diese verbesserten sich nach 24h ebenfalls um 4 Punkte, wohingegen sich Patienten, die eine iv. Lyse und eine mech. Rekanalisation bekommen hatten um 2 Punkte und Patienten mit einer alleinigen Rekanalisation um 0,5 Punkte verbesserten. Berkhemer et al. konnten zwar nachweisen, dass die endovaskuläre Behandlung der Standardtherapie bei einem Gefäßverschluss des vorderen Stromgebietes überlegen ist, allerdings betrachteten sie das vordere Stromgebiet als Ganzes ohne zwischen den einzelnen Arterien zu differenzieren. Wie in Kapitel 5.1 und 5.2 bereits dargelegt, lohnt es sich jedoch eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Gefäßen bzgl. des Outcomes vorzunehmen. Aus diesem Grund erscheint es auch sinnvoll die verschiedenen Therapiestrategien nicht nur für das vordere Stromgebiet selbst, sondern für jede Arterie an sich zu vergleichen.

In unseren Daten nahmen wir eine solche Differenzierung vor und verglichen die verschiedenen Therapieverfahren bzgl. eines Verschlusses der ACI, des MCA-M1 Segmentes und des MCA-M2 Segmentes. Betrachtet man die ACI, so zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied bzgl. des Behandlungserfolges zwischen den einzelnen Therapien gibt. Gemessen am Δ NIHSS nach 72h profitierten diejenigen Patienten am meisten, die eine Kombination aus iv. Lyse, ia. Lyse und

mechanischer Rekanalisation bekommen hatten (n=13). Diese verbesserten sich nämlich um 10 Punkte (Δ NIHSS), wohingegen sich Patienten mit einer alleinigen iv. Lyse (n=9) um 5 Punkte, und Patienten mit einer iv. Lyse und einer mechanischen Rekanalisation (n=23) um 2 Punkte verbesserten. Diejenigen Patienten, die eine alleinige mechanische Rekanalisation (n=15) bekommen hatten, verbesserten sich im Median nicht (0 Punkte Δ NIHSS). Allerdings muss man hierbei betrachten, dass die Zeit zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung durchschnittlich bei 358min lag und somit wesentlich länger war als bei den voran genannten Therapieverfahren (107min – 134min). Patienten, die eine Kombination aus ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation bekamen (n=5), verbesserten sich ebenfalls nicht (=0 Punkte Δ NIHSS). Auch hierbei sollte man die lange Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Rekanalisierung (261min) als auch die geringe Patientenanzahl betrachten. Es scheint sich hierbei abzuzeichnen, dass eine endovaskuläre Behandlung zusammen mit einer vorangegangenen iv. Lyse für Patienten mit einem ACI-Verschluss die bestmögliche Behandlung ist.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Mokin et al in ihrer Arbeit [48]. Die Autoren führten zu dieser Fragestellung eine Literaturrecherche durch und identifizierten 28 Arbeiten (publiziert zwischen 01/1990 – 12/2011), die den Behandlungserfolg bei Patienten mit einem ACI-Verschluss untersuchten. Insgesamt konnten sie somit auf Daten von 969 Patienten zurückgreifen, die entweder eine alleinige iv. Lyse erhielten oder mittels einer endovaskulären Behandlung therapiert worden sind. Die iv. Lyse-Gruppe umfasste 385 Patienten und die Interventionsgruppe 584 Patienten, wobei diese Gruppe Patienten enthält, die entweder eine Kombination aus iv. Lyse und endovaskulärer Behandlung bekommen hatten oder nur mittels einer alleinigen endovaskulären Behandlung therapiert worden sind. Eine endovaskuläre Behandlung wiederum konnte sowohl eine alleinige intraarterielle Lyse, eine alleinige mechanische Rekanalisation als auch eine Kombination beider Verfahren bedeuten. Beim Vergleich beider Gruppen bezogen auf den Anteil der Patienten, die ein gutes klinisches Outcome hatten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der endovaskulären Behandlung (33,6% vs. 24,9%; p=0,004). Hierbei muss man allerdings beachten, dass ein gutes klinisches Outcome in den eingeschlossenen Studien teilweise verschieden definiert worden ist. Der Großteil der Studien definierte ein gutes klinisches Outcome, als ein Wert von 0-2 auf der mRs nach 3 Monaten, andere Studien allerdings definierten dieses als Wert von 0-2 auf der mRs nach 3 Monaten oder ein Barthel Index von 90-100 Punkten oder aber ein Wert von 0-1 bezogen auf den NIHSS. Auch differierte die Zeit, nachdem diese Daten erhoben worden sind, zwischen 30-Tage und 12-Monaten. Neben dem klinischen Outcome untersuchten die Autoren auch die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen und Sterbefälle. Die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen kam signifikant häufiger bei einer endovaskulären Behandlung (11,1%) als bei einer alleinigen iv. Lyse vor (4,9%). Bezüglich der Mortalitätsrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (27,3% iv. Lyse vs. 32,0% endovaskuläre Behandlung). Auch wenn Mokin et al. auf ein großes Patientenkollektiv zurückgreifen konnten, muss man jedoch die große Variabilität der möglichen Therapien, die zur „endovaskulären-Behandlungsgruppe“ zusammengefasst worden sind, als auch die teilweise ungleiche Definition eines „guten klinischen Outcomes“ sehr kritisch sehen.

ICARO-3 ist ebenfalls eine retrospektive Studie, die diese Fragestellung untersuchte und im Gegensatz zur Studie von Mokin et al. auf neuere Daten (01/2010-08/2013) zurückgriff, ein strengeres Studienprotokoll verwendete und eine differenzierte Betrachtung der „endovaskulären Behandlungsgruppe“ erlaubte. ICARO-3 umfasst insgesamt 648 Patienten. 324 Patienten davon haben nach Verschluss der ACI innerhalb von 4,5h eine alleinige intravenöse Lyse

erhalten(=Kontrollgruppe), und 324 Patienten haben nach Verschluss der ACI innerhalb von 6h eine endovaskuläre Behandlung (ia. Lyse und/oder mechanische Rekanalisation) mit oder ohne vorangegangenem Bridging erhalten (=Interventionsgruppe). Ein gutes klinisches Outcome wurde als ein Wert von 0-2 auf der mRs nach 3 Monaten definiert. Vergleicht man nun beide Gruppen bzgl. des klinischen Outcomes so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien (32,4% der Interventionsgruppe vs. 27,4% der Kontrollgruppe). Aufgrund der Heterogenität der Behandlungsstrategien in der Interventionsgruppe führten die Autoren diesbezüglich eine Subgruppenanalyse durch und stellten fest, dass die alleinige endovaskuläre Behandlung ohne vorangegangenes Bridging (n=77) signifikant häufiger zu einem guten Outcome geführt hat als in der Kontrollgruppe (42,8% vs. 27,4%; p=0,01). Die Kombination aus iv. Lyse, ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation (n=135), die in unseren Daten allen anderen Behandlungsverfahren überlegen war, zeigte in der ICARO-3 Studie keine Überlegenheit ggü. der Kontrollgruppe (28,1% vs. 27,4%). Allerdings sollten auch diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Das Studiendesign gibt keinen Hinweis darauf, warum die Patienten ihr jeweiliges Therapieverfahren bekommen hatten. So könnten Patienten hauptsächlich eine endovaskuläre Behandlung bekommen haben, weil sie sich erst nach 4,5h in der Klinik vorgestellt hatten oder eine iv. Lyse keinen Erfolg brachte. Dies führt natürlich auf der einen Seite zu einem größeren Anteil an Patienten mit einem guten Outcome in der Kontrollgruppe und auf der anderen Seite zu einem eher geringeren Anteil an Patienten mit einem guten Outcome in der Interventionsgruppe. Des Weiteren ist keine Angabe gemacht worden, welche Devices bei der mechanischen Rekanalisation verwendet worden sind. Wenn nur ein kleiner Anteil der Patienten oder gar kein Patient mit den Stent-Retrievern behandelt worden ist, so ist folglich das heutige Potential dieser Behandlung nicht adäquat dargestellt.

Unsere Daten als auch die Arbeit von Mokin et al. und gewissermaßen auch die Arbeit von Paciaroni et al. suggerieren zwar, dass eine endovaskuläre Behandlung der iv. Lyse bei einem Verschluss der ACI überlegen überlegen ist, jedoch bedarf es großer randomisierter Studien mit entsprechendem Studiendesign um diese These letztlich zu beweisen.

Betrachtet man nun die MCA so sollte optimalerweise eine Unterscheidung zwischen dem M1-Segment und dem M2-Segment erfolgen, da unsere Daten nahe legen, dass sie sich sowohl im Outcome innerhalb der einzelnen Therapieverfahren unterscheiden als auch unterschiedlich gut auf die einzelnen Therapieverfahren ansprechen. Bei einem M1-Verschluss gab es zwar keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die klinische Verbesserung zwischen den einzelnen Therapieverfahren, jedoch zeigte die alleinige mechanische Rekanalisation (n=14) interessanterweise das beste Ergebnis (Δ 3,5 Punkte NIHSS nach 72h), obwohl die Zeit bis Rekanalisierung (305min) deutlich länger war als bei den anderen Therapieverfahren (110-134min). Bei einer Kombination aus ia. Lyse und mechanischer Rekanalisation verbesserten sich die Patienten (n=6) um 3 Punkte, bei einer Kombination aus iv. Lyse und mechanischer Rekanalisation (n=18) um 2,5 Punkte. Die alleinige iv. Lyse (n=15) brachte eine Verbesserung um einen Punkt. Bei einem Verschluss des M2-Segmentes zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden, wenn auch eine iv. Lyse zusammen mit einer ia. Lyse und mechanischen Rekanalisation bei den Patienten (n=6) eine Verbesserung um 8 Punkte beim NIHSS nach 72h brachte. Eine Kombination aus iv. Lyse und mechanischer Rekanalisation (n=5) brachte eine Verbesserung um 6 Punkte, eine alleinige mechanische Rekanalisation (n=5) um 5 Punkte und die iv. Lyse (n=13) um 4 Punkte. Aufgrund der geringen Patientenzahl kann man die Ergebnisse nur mit Vorsicht betrachten, dennoch scheint sich aber abzuzeichnen, dass eine endovaskuläre Behandlung den Patienten einen zusätzlichen Nutzen bringt.

2015 erschienen 4 weitere randomisierte, prospektive Studien, die die Ergebnisse der MR CLEAN bestätigten und eine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung (mit vorausgehender iv. Lyse) bei einem proximalen Verschluss des vorderen Stromgebietes ggü. der Standardbehandlung zeigten. Eine differenzierte Untersuchung, ob diese Überlegenheit speziell bei einem Verschluss des M1-Segmentes bzw. vor allem bei einem Verschluss des M2-Segmentes vorhanden ist, wurde jedoch nicht durchgeführt und sollte in zukünftigen Studien untersucht werden um eine genauere Aussage darüber treffen zu können, welche Patienten unter welchen Voraussetzungen von einer zusätzlich durchgeführten endovaskulären Behandlung profitieren (s. Kapitel 5.4. Schlussfolgerung und Ausblick).

Von diesen 4 genannten Studien umfasste EXTEND IA die geringste Patientenzahl (n=70). Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten innerhalb von 4,5h nach Symptombeginn iv. lysiert werden, einen in der CTA nachgewiesenen Verschluss der ACI bzw. der MCA (M1 oder M2) haben und zudem ein in der Bildgebung (CT-Perfusion, RAPID) günstiges Verhältnis zwischen Infarkt-Core und Penumbra aufweisen. Darüber hinaus musste die endovaskuläre Therapie (mittels eines Stent-Retriever) innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn begonnen und innerhalb von 8 Stunden nach Symptombeginn beendet worden sein. Die Randomisierung bzgl. alleiniger iv. Lyse vs. iv. Lyse und zusätzlicher mech. Rekanalisation erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Studie zeigte sowohl für die Interventionsgruppe (71%) als auch für die Kontrollgruppe (40%) ein sehr gutes Ergebnis bzgl. des Anteils der Patienten, die nach 90 Tagen ein gutes klinisches Outcome haben (definiert als mRS 0-2). Die Interventionsgruppe wies hierbei ein signifikant besseres Ergebnis als die Kontrollgruppe auf und die Autoren konnten somit beweisen, dass die endovaskuläre Behandlung mittels eines Stent-Retriever bei vorausgegangener iv. Lyse und oben genannten Kriterien der alleinigen iv. Lyse überlegen ist [11].

ESCAPE ist eine randomisierte Multizenter-Studie, welche insgesamt 315 Patienten umfasste. Um in die Studie aufgenommen zu werden musste ebenso wie in der EXTEND IA Studie ein Verschluss des vorderen Stromgebietes (MCA-Verschluss mit oder ohne begleitenden ACI-Verschluss) mittels CT/CTA nachgewiesen werden und ein günstiges Verhältnis zwischen Infarktcore und Penumbra vorliegen (ASPECTS). Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Kontrollgruppe (best standard care) umfasste insgesamt 150 Patienten. Von diesen bekamen 118 Patienten eine iv. Lyse. 29,3 % der Patienten in dieser Gruppe konnten ein gutes funktionelles Outcome nach 3 Monaten (definiert als mRS 0-2) erreichen. Die Interventionsgruppe umfasste insgesamt 165 Patienten. Obligat war hierbei der Gebrauch von Stent-Retriever zur mech. Rekanalisation nach initial begonnener Standardtherapie. Insgesamt 120 Patienten wurden im Rahmen der Standardtherapie iv. lysiert. 53% der Patienten der Interventionsgruppe hatten ein gutes funktionelles Outcome nach 3 Monaten, womit die Autoren eine Überlegenheit der endovaskulären Behandlung ggü. der etablierten Behandlung zeigen konnten. Weiterhin zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate (10,4% vs. 19,0%) [47].

SWIFT-PRIME ist eine prospektive, randomisierte Multizenter-Studie, welche die alleinige iv. Lyse mit einer zusätzlich durchgeführten mechanischen Rekanalisation mittels des Solitaire Devices vergleicht. Insgesamt sollten 833 Patienten im Alter zwischen 18-85 Jahren eingeschlossen werden, die innerhalb von 4,5h Stunden eine iv. Lyse bei einem NIHSS Ausgangsdefizit von 8-29 Punkten, bekommen haben. Zusätzlich sollte bei diesen Patienten ein radiologisch nachgewiesener Verschluss der ACI bzw. des MCA M1-Segmentes bestehen und ein günstiges Verhältnis zwischen Infarktkern und Penumbra (ASPECTS oder RAPID) vorliegen. Die endovaskuläre Behandlung sollte zudem

innerhalb von 90min nach Beginn der Bildgebung und innerhalb von 6h nach Symptombeginn durchgeführt werden. Nach bereits 196 Patienten wurde die Studie aufgrund der signifikanten Überlegenheit der Interventionsgruppe (mRs 0-2 nach 90 Tagen 60% vs 35%) abgebrochen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine endovaskuläre Behandlung mittels Stent-Retrievern und vorausgegangener iv. Lyse der alleinigen iv. Lyse unter den oben genannten Bedingungen überlegen ist [36].

Schließlich gilt es noch die REVASCAT Studie zu erwähnen. Diese prospektive, randomisierte Multizenter-Studie sollte bei insgesamt 690 Patienten untersuchen, ob eine mechanische Rekanalisation mit dem Solitaire-Device innerhalb von 8h der konventionellen Therapie überlegen ist. Die Patienten sollten zwischen 18-85 Jahre alt sein, ein Ausgangsdefizit von >5 Punkten (NIHSS) aufweisen, einen MCA M1-Verschluss haben und zudem ein günstiges Verhältnis zwischen Infarktkern und Penumbra (ASPECTS) aufweisen. Des Weiteren sollte eine iv. Lyse entweder aufgrund von Kontraindikationen nicht durchgeführt worden sein bzw. nicht zur Wiedereröffnung des Gefäßes geführt haben. Nach bereits 206 Patienten wurde die Studie aufgrund der signifikanten Überlegenheit der Interventionsgruppe und der pos. Ergebnisse der vergleichbaren Studien abgebrochen. Insgesamt 43,7% der Patienten der Interventionsgruppe hatten im Vergleich zu 28,2% der Kontrollgruppe ein gutes funktionelles Outcome (definiert mRs 0-2) nach 90 Tagen [76].

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die alleinige intravenöse Thrombolyse ist und bleibt nachwievorr wichtiger Bestandteil der Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sie einerseits überall verfügbar ist und dass sich andererseits bei einem Großteil der Schlaganfallpatienten kein Thrombus in der Bildgebung nachweisen lässt, der einer endovaskulären Behandlung zugänglich wäre.

Nichtsdestotrotz wissen wir heute, dass die mechanische Rekanalisation mittels Stent-Retriever bei einem nachgewiesenen intrakraniellen Gefäßverschluss - unter bestimmten Voraussetzungen - eine Bereicherung und Verbesserung der Schlaganfallbehandlung darstellt. Das Ergebnis der MRCLEAN-Studie kann diesbezüglich sicherlich als Durchbruch in der Schlaganfallbehandlung angesehen werden. Mit SWIFT-PRIME, REVASCAT, ESCAPE und EXTEND IA folgten kurze Zeit später 4 weitere RCTs, die das Ergebnis der MRCLEAN-Studie bestätigten.

Die Schlussfolgerung, die man aus diesen 5 Studien bislang ziehen kann, ist, dass die endovaskuläre Behandlung mittels Stent-Retriever eine effektivere Therapie im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie darstellt, die bei Patienten angewandt werden sollte, welche einen dokumentierten Verschluss der ACI bzw. des MCA M1-Segmentes haben, bei ausgeprägter Klinik ein günstiges Verhältnis zwischen Infarktcore und Penumbra aufweisen und letztlich innerhalb von 6h nach Symptombeginn rekanalisiert werden können. Weiterhin sollte vor Beginn der endovaskulären Behandlung eine systemische Lyse mittels rt-PA durchgeführt werden und die Behandlung an sich in einem dafür spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

Trotz der bislang erarbeiteten Kriterien bleiben jedoch noch viele grundlegende Fragen offen, die in zukünftigen randomisierten Studien mit entsprechendem Studiendesign untersucht werden müssen. Zum einen stellt sich die Frage, ob man grundsätzlich einen radiologisch nachgewiesenen Gefäßverschluss interventionell behandeln sollte oder ob es doch Unterschiede zwischen den einzelnen Gefäßen gibt. Wie bereits dargelegt, scheint das Outcome bzw. die klinische Verbesserung des Patienten umso besser zu sein, je distaler der Verschluss sich befindet. Eine mögliche Überlegenheit der endovaskulären Behandlung ggü. der intravenösen Thrombolyse könnte folglich

umso geringer werden oder gar verschwinden je kleiner das verschlossene Gefäß ist. Aus den bisherigen Studien konnte eine Überlegenheit nur für einen Verschluss der ACI bzw. des MCA M1-Segmentes nachgewiesen werden. Eine nicht zu unterschätzende Komplikation beim Versuch der Rekanalisation ist nämlich die Gefahr der Embolisation in ein bislang nicht betroffenes Stromgebiet. Gerade beim Versuch einen M2-Verschluss zu rekanalisieren wurden mehrere Fälle beschrieben, in denen es während bzw. nach der Intervention zu neuen fokal neurologischen Defizite gekommen ist, die mit einer Verschlechterung des Outcomes einhergingen. Eine differenzierte Betrachtung zwischen den einzelnen Gefäßen sollte daher in zukünftigen Studien erfolgen, um eine Aussage darüber geben zu können, bei welchen Gefäßverschlüssen die Patienten von einer endovaskulären Behandlung profitieren und bei welchen nicht.

Zum anderen ist zu überlegen, ob eine vorangegangene iv. Lyse mit rt-PA zwingend notwendig ist. Blutungskomplikationen in der Interventionsgruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht häufiger vorgekommen, so dass sich die Frage stellt, ob nicht die Blutungskomplikationen in beiden Gruppen hauptsächlich auf die Gabe von rt-PA zurückzuführen sind. Nichtsdestotrotz kann eine systemische Lyse prinzipiell auch weiter peripher gelegene Clots lysieren und eine mechanische Rekanalisation durch partielle Lyse größerer Clots erleichtern. Letztlich sollte untersucht werden, ob denn nicht gerade bei Patienten, die einerseits schnell einer endovaskulären Behandlung zugänglich sind und ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, eine vorangegangene iv. Lyse verwehrt werden sollte.

Darüber hinaus ist bislang unklar, ob denn auch Patienten von einer zusätzlichen endovaskulären Behandlung profitieren, welche zwar einen Verschluss der ACI bzw. des MCA-M1 Segmentes haben, jedoch aufgrund einer guten Kollateralisierung nur ein geringes Defizit aufweisen.

Weiterhin wird, wie oben bereits dargelegt, eine zusätzliche endovaskuläre Behandlung nur bei Patienten empfohlen, welche innerhalb von 6h nach Symptombeginn rekanalisiert werden können bzw. ein günstiges Verhältnis zwischen Infarktcore und Penumbra aufweisen. Ob denn auch Patienten außerhalb des 6h Zeitfensters von der zusätzlichen Behandlung profitieren bzw. Patienten, die ein ungünstiges Infarktcore-Penumbra Verhältnis aufweisen, bleibt unklar. Je breiter der Einsatz der endovaskulären Behandlung ist, desto geringer wird auch der bislang nachgewiesene Benefit sein.

Letztlich ist noch unklar, ob denn bei einer endovaskulären Behandlung alleinig eine mechanische Rekanalisation mittels Stent-Retriever durchgeführt werden soll oder ob doch noch zusätzlich ein Teil des Thrombolytikums ia. appliziert werden sollte.

Auch wenn all diese Fragen noch offen sind, kann man aufgrund der bisherigen Erkenntnisse für den Klinikalltag Folgendes herausstellen. Patienten mit einem Verschluss der ACI oder des MCA M1-Segmentes, einer ausgeprägten Klinik, einem günstigen Infarktcore-Penumbra Verhältnis und einem Zeitfenster <6h, sollten aufgrund des eindeutigen Benefit einer zusätzlichen endovaskulären Behandlung einem entsprechenden Zentrum zugeführt werden. Die einzelnen Kliniken sollten daher einen Algorithmus erarbeiten, der es erlaubt, genau diese Patientenpopulation zu identifizieren, so dass sie dann zeitnah in ein entsprechendes Zentrum verlegt werden können. Aufgrund der bisherigen Studien wären diese potentiellen Kandidaten für eine endovaskuläre Behandlung folglich ca. 5-15% aller Patienten, die einen akuten Schlaganfall erleiden, bzw. ca. 20-30% derjenigen Patienten, die für eine iv. Lyse in Frage kommen.

Obwohl die endovaskuläre Behandlung, eine nachgewiesenen überlegene und effektive Behandlungsmethode ist, gab es dennoch einen großen Anteil an Patienten (29%-67%) in den 5 dargestellten Studien, die ein schlechtes Outcome (mRS 4-6) hatten. Um solches Leid zu ersparen bedarf es zwingend weiterer Forschung im Bereich der Schlaganfallbehandlung. Weiterentwicklungen und Verbesserungen sollten im Bereich der Logistik, der endovaskulären Therapie, der kraniellen Bildgebung und anderer nicht-invasiver Techniken (bspw. verbesserte Thrombolyse mittels neuer Medikamente oder Ultraschall, zytoprotektiven Maßnahmen) angestrebt werden.

Es bleibt somit eine äußerst spannende Zeit für Ärzte und Patienten. Die gleichsam stattfindenden Weiterentwicklungen werden für beide bislang ungeahnte Therapiemöglichkeiten und -erfolge hervorbringen und die Heilungschancen erhöhen.

6 Literaturverzeichnis

[1] Adams HP Jr., ADAMS RJ, BROT T, del Zoppo G, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatosky TG, Marler JR, Hademenos GJ (2003) **Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke Association.** Stroke 34: 1056-1083

[2] Adams HP, Bendixen BH et al. (1993) **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

[3] Albrechtsen OK (1957) **The fibrinolytic activity of human tissues.** British Journal of Haematology 3: 284-91

[4] Anonym (2010) **Todesursachenstatistik.** Statistisches Bundesamt, Bonn

[5] Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P (2014) **Advances in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke.** Intern Med J doi: 10.1111/imj.12652

[6] Barnwell SL, Clark WM, Nguyen TT, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM (1994) **Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke.** AJNR Am J Neuroradiol. 15(10):1817-22

[7] Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Ermer MJH, von Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA et al. for the MR CLEAN Investigators (2014) **A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke.** N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa14111587

[8] Blackham KA, Meyers M, Abruzzo TA, Albuquerque FC, Fiorella D, Fraser J, et al. (2012) **Endovascular therapy of acute ischemic stroke: report of the Standards of Practice Committee of the society of NeuroInterventional Surgery.** Journal of neurointerventional surgery 4(2): 87-93

[9] Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP; Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigators (2008) **The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism.** AJNR Am J Neuroradiol. 29(7): 1409-13

- [10] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM et al. for the interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators (2013) **Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke.** N Engl J Med 369(10): 893-903
- [11] Bruce C.V. Campbell, M.D., Peter J. Mitchell, M.D., Timothy J. Kleinig, M.D., et al. for the EXTEND-IA Investigators (2015) **Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection.** N Engl J Med 372: 1009-18
- [12] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC (2001) **Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview.** Stroke 32(10): 2426-32
- [13] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997) **CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke.** Lancet 349(9066): 1641-9
- [14] Ciccone A, Valvassori L, Nichelati M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E for the SYNTHESIS Expansion Investigators (2013) **Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke.** N Engl J Med 368: 904-13
- [15] Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S (1999) **Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke.** JAMA 282: 2019–2026
- [16] Collen DC, Gold HK (1990) **New developments in thrombolytic therapy.** Thrombosis Research Suppl. 10: 105-31
- [17] Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998) **PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke.** Stroke 19(3): 307-13
- [18] Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM (2007) **Stroke rehabilitation 2007: what should it be?** In J Stroke 2(3): 191-200
- [19] Diener HC, Weimar C (eds) (2012) **Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.** 5th ed. Thieme Verlag, Stuttgart
- [20] Els T, Klisch J, Orszagh M, Hetzel A, Schulte-Mönting J, Schumacher M, Lücking CH (2002) **Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size.** Cerebrovasc Dis. 13(2): 89-94
- [21] Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS (2007) **Mechanical thrombectomy of of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials.** Stroke 38: 1274-80
- [22] Furlan A, Higashida R, Wechsler L. et al. (1998) **Intra-arterial pro-Urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute cerebral Thrombembolism.** JAMA 282(21): 2003-11
- [23] Galimanis A, Jung S, Mono ML, Fischer U, Findling O, Weck A, Meier N, De Marchis GM, Brekenfeld C, El-Koussy M, Mattle HP, Arnold M, Schroth G, Gralla J (2012) **Endovascular Therapy of 623 Patients With Anterior Circulation Stroke.** Stroke 43:1052-7

- [24] Gomis M, Davalos A (2013) **Recanalization and reperfusion therapies of acute ischemic stroke: what have we learned, what are the major research questions and where are we headed?** *Front. Neurol.* 5:226. doi: 10.3389/fneur.2014.00226
- [25] Grau A, Buggle F (1999) **Infection, atherosclerosis and acute ischemic cerebrovascular disease.** *Rev Neurol.* 29(9): 847-51
- [26] Hacke W, Brodt T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR (1999) **Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience.** *Neurology* 53: S3-14
- [27] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P (1998) **Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators.** *Lancet* 352: 1245–1251
- [28] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. (1995) **Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke.** *JAMA* 274(13): 1017-25
- [29] Hajat C, Hjt S, Sharma P (2000) **Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a metaanalysis of studies in patients.** *Stroke* 31: 410-414
- [30] Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K für das Kompetenznetz Schlaganfall, die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft sowie die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (2010) **Frequency and Care of Stroke in Germany.** *Akt Neurologie* 37: 333–340
- [31] Higashida RT, Van Halbach V, Barnwell SL, Dowd CF, Hieshima GB (1994) **Thrombolytic therapy in acute stroke.** *J ENDOVASC SURG* 1: 4-16
- [32] IMS Study Investigators (2004) **Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study.** *Stroke* 35: 904–911
- [33] Infeld B, Davis SM, Donnan G, Lichtenstein M, Baird AE, Binns , Mitchell PJ, Hopper JL (1996) **Streptokinase Increases Luxury Perfusion After Stroke.** *Stroke* 27: 1524-29
- [34] International Stroke Trial Collaborative Group (1997) **The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke.** *Lancet* 349(9065):1569-81
- [35] James C. Grotta, MD; Werner Hacke, MD (2015) **Stroke Neurologist’s Perspective on the New Endovascular Trials.** *Stroke* 46: 1447-1452
- [36] Jeffrey L. Saver, M.D., Mayank Goyal, M.D., Alain Bonafe et al. for the SWIFT PRIME Investigators (2015) **Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke.** *N Engl J Med* 372: 2285-95
- [37] Kallmünzer B, Kollmar R (2011) **Temperature Management in Stroke – an Unsolved, but Important Topic.** *Cerebrovascular Diseases* 31: 532-543

- [38] Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, Conroy MB, Localio AR (1999) **Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from medical records.** Stroke 30: 1534-7
- [39] Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V (2007) **Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients.** Ann Saudi Med 27(5): 352-5
- [40] Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman RNS, Saver JL for the MR RESCUE Investigators (2013) **A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke.** N Engl J Med. 368(10): 914-23
- [41] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006) **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
- [42] Lansberg MG, Straka M, Kemp S et al. (2012) **MRI profile and response to endovascular reperfusion after Stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study.** Lancet Neurol 11: 860-7
- [43] Lemmens R, Mlynash M, Straka M, Kemp S, Bammer R, Marks MP, Albers GW, Lansberg MG (2013) **Comparison of the response to endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion.** Neurology 81: 614-8
- [44] Linfante I, Llinas H, Selim M, Chaves C, Kumar S, Parker R, Caplan LR, Schlaug G (2002) **Clinical and Vascular Outcome in Internal Carotid Artery vs. Middle Cerebral Artery Occlusions after Intravenous Tissue Plasminogen Activator.** Stroke 33: 2066-71
- [45] Lüllmann H, Mohr K, Hein L (eds) (2010) **Pharmakologie und Toxikologie.** 17th ed. Thieme Verlag, Stuttgart
- [46] Mattle H, Mumenthaler M (eds) (2010) **Kurzlehrbuch Neurologie.** 3rd ed. Thieme Verlag, Stuttgart = [9]
- [47] Mayank Goyal, M.D., Andrew M. Demchuk, M.D., Bijoy K. Menon, M.D., et al. for the ESCAPE Trial Investigators (2015) **Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke.** N Engl J Med 372: 1019-30
- [48] Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Dumont TM, Kan P, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI (2012) **Intravenous Thrombolysis and Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke With Internal Carotid Artery Occlusion: A Systematic Review of Clinical Outcomes.** Stroke 43: 2362-8 [83]
Molina CA (2010) **Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularizations.** Stroke 41: 842-3
- [49] Neumann-Haefelin T, Sitzer M, Steinmetz H (2003) **Rekanalisierende Behandlung des akuten Schlaganfalls.** Hämostaseologie 23: 45–53
- [50] NIH-Group (1995) **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.** N ENG J MED 333: 1581-1587
- [51] Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS (2009) **Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke**

undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi trials. Stroke 40: 3777-83

[52] Overgaard K (1994) **Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke.** Cerebrovasc Brain Metab Rev. 6(3): 257–86

[53] Phillips SJ (1994) **Pathophysiologie and management of hypertension in acute ischemic stroke.** Hypertension 23: 131-136

[54] Porelli S, Leonardi M, Stafa A, Barbara C, Procaccianti G, Simonetti L (2013) **CT angiography in an acute stroke protocol: correlation between occlusion site and outcome of intravenous thrombolysis.** Interv Neuroradiol. 19(1):87-96

[55] Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS (1996) **Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome.** Lancet 347(8999): 422-5

[56] Rha JH, Saver JL (2007) **The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis.** Stroke 38: 967-73

[57] Rijken DC, Wijngaards G, Zaal-de ong M, Welbergen J (1979) **Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue.** Biochimica et Biophysika Acta 580: 140-53

[58] Rønning OM, Guldvog B (1999) **Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial.** Stroke 30(10): 2033-7

[59] Roth C, Reith W, Walter S, Behnke S, Kettner M, Viera J, Yilmaz U, Alexandrou M, Politi M, Kostopoulos P, Körner H, Krick Haaß A, Faßbender K, Papanagiotou P (2013) **Mechanical Recanalization With Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke.** JACC Cardiovasc Interv. 6(4): 386-91

[60] Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK (2008) **Anticoagulants for acute ischemic stroke.** Cochrane Database Syst Rev. 4: CD000024

[61] Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, for the Swift Trial list (2012) **Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomized, parallel-group, non-inferiority trial.** Lancet 380(9849): 1241-9

[62] Schneider K, Heise M, Heuschmann P et al. (2009) **Situation of life and care in patients with a stroke.** Nervenheilkunde 2009; 28: 114–118

[63] Shi ZS, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR (2010) **Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy; pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi trials.** Stroke 41: 953-60

[64] Siegenthaler W, Blum HE (eds) (2006) **Klinische Pathophysiologie.** 9th ed. Thieme Verlag, Stuttgart

[65] Smith WS, Sung G, Saver J et al. for the Multi MERCi Investigators (2008) **Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCi Trial.** Stroke 39: 1205-12

- [66] 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; MERCI Trial Investigators (2005) **Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial.** Stroke 36(7): 1432-8
- [67] Staykov D, Gupta R (2011) **Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction.** Stroke 42: 513-516
- [68] Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. (1997) **Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit.** Stroke 28(4): 711-5
- [69] Strbian D, Meretoja A, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T (2013) **Cerebral edema in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis.** Int J Stroke 8(7): 529-34
- [70] Sussman BJ, Fitch TS (1958) **Thrombolysis with Fibrinolytic in cerebral arterial occlusion.** JAMA 167(14): 1705-1709
- [71] Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM (2002) **Markers of increased risk of intracerebral haemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice. The multicenter rt-PA stroke survey.** Stroke 35(4): 904-11
- [72] Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grund M, Levine SR (2002) **Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey.** Circulation 105(14): 1679-85
- [73] The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009) **The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease.** Stroke 40: 2761-8
- [74] Trepel M (ed) (2004) **Neuroanatomie Struktur und Funktion.** 3rd ed. Urban & Fischer in Elsevier, Amsterdam
- [75] Tsirka SE, Gualanris A, Amaral GD, Strickland S (1995) **Excitotoxin induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator.** Nature 377(6547): 340-44
- [76] Tudor G, Jovin, M.D., Angel Chamorro, M.D., Erik Cobo, Ph.D et al. for the REVASCAT Trial Investigators (2015) **Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke.** N Engl J Med 372: 2296-2306
- [77] Ward A, Payne KA, Caro JJ et al. (2005) **Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project.** Eur J Neurol 12: 264–267
- [78] Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T (2002) **Thrombolysis for acute ischemic stroke.** Cochrane Database Syst Rev. Vol. Issue 1
- [79] Werner Hacke , Kaste M, Bluhmki W, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D for the ECASS Investigators (2008) **Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke.** N Engl J Med 359: 1317-1329

[80] Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG (1991) **Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients.** Stroke 22(10): 1242-4

[81] Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB (1983) **Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease.** AJNR Am J Neuroradiology 4(3): 401-4

[82] Zeumer H, Freitag HJ, Zanella F, Thie A, Arning C (1993) **Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA).** Neuroradiology 35(2): 159-62

[83] Zorowitz RD, Gross E, Polinski DM (2002) **The stroke survivor.** disabil. Rehabil. 24(13): 666-79

7 Anhang

7.1 Komplette Tabellen

7.1.1 Fragestellung 1.1

Tabelle 7.1.1

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patientenanzahl
Δ mRs	ACI	1	1	1	3	5	0,0408	9
	MCA – M1	-1	0	0	1,5	3		15
	MCA – M2	0	0	1	2	5		13
	Per. Ast	-2	0	1	2	5		144
Δ NIHSS 6h	ACI	0	0	3	5	11	0,1102	9
	MCA – M1	-8	0	0	1,5	15		15
	MCA – M2	-2	0	1	2	9		13
	Per. Ast	-9	0	1	4	15		144
Δ NIHSS 12h	ACI	0	2	3	7	11	0,1544	9
	MCA – M1	-4	-0,5	0	3,5	14		15
	MCA – M2	0	2	2	3	9		13
	Per. Ast	-9	0	2,5	7	17		144
Δ NIHSS 24h	ACI	0	2	3	7	20	0,0738	9
	MCA – M1	-8	-1,5	0	2,5	14		15
	MCA – M2	-2	2	2	3	11		13
	Per. Ast	-9	0	2,5	7	17		144
Δ NIHSS 48h	ACI	0	3	4	7	20	0,0471	9
	MCA – M1	-8	-1,5	0	3	15		15
	MCA – M2	0	2	4	6	11		13
	Per. Ast	-11	1	3	7,25	20		144
Δ NIHSS 72h	ACI	0	4	5	7	21	0,0203	9
	MCA – M1	-8	-1,5	1	3	15		15
	MCA – M2	-2	2	4	9	11		13
	Per. Ast	-12	2	4	8	20		144

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	9 (7-11)	4 (1-7,5)	3 (0-4,5)	5 (4-5)	3 (0-4)
MCA - M1	14 (7,5-18,5)	14 (2-21)	13 (2-21)	5 (4,5-5)	5 (2-5)
MCA - M2	11 (10-13)	9 (3-11)	5 (3-9)	5 (4-5)	3 (3-5)
Per. Ast	9 (5-12)	4 (2-8)	3 (1-7)	4 (3,75-5)	3 (1,25-4)

7.1.2 Fragestellung 1.2

Tabelle 7.1.2

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	-0,5	0	2	5	0,3635	23
	MCA – M1	-1	0	1	2,75	5		18
	MCA – M2	0	1	1	2	2		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	0,5	10	0,4309	23
	MCA – M1	-5	0	0	4,75	17		18
	MCA – M2	0	0	2	2	2		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	0	1,5	12	0,1533	23
	MCA – M1	-1	0	1,5	9,5	17		18
	MCA – M2	-2	1	2	4	4		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	-7	0	0	7,5	12	0,3952	23
	MCA – M1	-4	0	1	9,5	18		18
	MCA – M2	2	3	4	4	11		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	-7	0	2	6,5	13	0,6401	23
	MCA – M1	-6	0	1	10,5	18		18
	MCA – M2	2	2	4	7	9		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	-7	0	2	7	14	0,4687	23
	MCA – M1	-4	0	2,5	9	18		18
	MCA – M2	2	4	6	9	9		5
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	15 (14-18,5)	14 (7-20)	12 (7-20)	5 (5-5)	5 (3-6)
MCA - M1	15,5 (12,5-17,75)	9,5 (3,75-17,25)	9 (2-17,5)	5 (5-5)	4 (2-5)
MCA - M2	9 (6-15)	4 (2,5-11)	4 (2-8,5)	4 (4-5)	3 (2,5-4)
Per. Ast					

7.1.3 Fragestellung 1.3

Tabelle 7.1.3

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	1	2	4	0,5792	14
	MCA – M1	-1	0	0	2	5		20
	MCA – M2	0	0	1	3,5	5		6
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	6	17	0,8481	14
	MCA – M1	-1	0	0	5,25	19		20
	MCA – M2	0	0	1,5	8,25	14		6
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	1,5	8,75	18	0,4760	14
	MCA – M1	-1	0	0	8	19		20
	MCA – M2	0	0	8	16,75	19		6
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	0	0	6	10	22	0,4358	14
	MCA – M1	-3	0	0	8	19		20
	MCA – M2	-10	0	8	17,5	21		6
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	0	5,25	9	12,5	23	0,1949	14
	MCA – M1	-3	0	0,5	9,25	19		20
	MCA – M2	-10	0,5	9,5	17,75	21		6
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	-1	6	10	17	26	0,1806	14
	MCA – M1	-3	0	0,5	8,25	19		20
	MCA – M2	-9	0	8	17,5	21		6
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	18 (13,5-22,75)	10,5 (6,5-14,25)	6 (2,5-12,5)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M1	16,5 (11-20,5)	11,5 (4,75-21,5)	12,5 (4,75-21,5)	5 (5-5)	5 (3-5)
MCA - M2	19 (17,5-20,5)	11,5 (2,25-20,5)	11,5 (2,25-20,25)	5 (5-5)	4 (0,75-5)
Per. Ast					

7.1.4 Fragestellung 1.4

Tabelle 7.1.4

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	0	0	4	0,1073	15
	MCA - M1	0	0	1,5	2	5		14
	MCA - M2	-2	-1	0	1	4		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-1	0	0	0	7	0,6308	15
	MCA - M1	-9	0	0	3,5	13		14
	MCA - M2	-5	-1	0	1	5		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-2	0	0	0	8	0,3111	15
	MCA - M1	-9	0	1,5	3,75	13		14
	MCA - M2	-5	-2	0	1	5		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	-3	0	0	1	8	0,3158	15
	MCA - M1	-9	0	1,5	4,75	13		14
	MCA - M2	-5	0	1	5	6		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	-1	0	0	3	8	0,3076	15
	MCA - M1	-9	0	2,5	4,75	14		14
	MCA - M2	-5	2	5	6	7		5
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	0	0	0	4	8	0,3842	15
	MCA - M1	-9	0,25	3,5	7,5	15		14
	MCA - M2	-5	0	5	6	10		5
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	13 (8-17)	11 (7-16)	11 (1-16)	5 (4-5)	5 (2-5)
MCA - M1	12,5 (8,25-14,75)	7 (4,25-15,25)	4,5 (1,75-15,25)	4,5 (4-5)	2,5 (2-5)
MCA - M2	15 (7-15)	10 (5-19)	10 (5-14,5)	5 (4-5)	4 (2,5-5)
Per. Ast					

7.1.5 Fragestellung 1.5

Tabelle 7.1.5

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	1	1	2,75	5	0,0502	10
	MCA – M1	-1	0	0	1,75	3		18
	MCA – M2	-1	0	1	2	5		16
	Per. Ast	-2	0	1	2	5		144
Δ NIHSS 6h	ACI	-2	0	1	2	5	0,0401	10
	MCA – M1	-8	0	0	0,75	15		18
	MCA – M2	-2	0	1	2	9		16
	Per. Ast	-9	0	1	4	15		144
Δ NIHSS 12h	ACI	-2	0,5	2,5	6,25	11	0,0539	10
	MCA – M1	-4	-0,75	0	2,75	14		18
	MCA – M2	0	2	2,5	3,75	9		16
	Per. Ast	-9	0	2	6	15		144
Δ NIHSS 24h	ACI	-2	0,5	3	6,25	20	0,0175	10
	MCA – M1	-8	-1,75	0	1,75	14		18
	MCA – M2	-2	2	2	3,25	11		16
	Per. Ast	-9	0	3	7	17		144
Δ NIHSS 48h	ACI	-2	2,25	3,5	6,25	20	0,0140	10
	MCA – M1	-8	-1,75	0	3	15		18
	MCA – M2	-2	2	3,5	6	11		16
	Per. Ast	-11	1	3	7,25	20		144
Δ NIHSS 72h	ACI	-2	3,25	4,5	6,5	21	0,0107	10
	MCA – M1	-8	-1,75	0,5	3	15		18
	MCA – M2	-2	2	3	7	11		16
	Per. Ast	-12	2	4	8	20		144

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	9,5 (7-13,25)	4 (1,5-9,75)	3,5 (0-7,5)	5 (4,25-5)	3 (0-4)
MCA - M1	13,5 (5,5-17,75)	13,5 (2,75-20,25)	13 (1,75-19,5)	5 (4-5)	5 (2-5)
MCA - M2	11,5 (9,75-13)	9 (3-12,5)	8 (3-13)	5 (4-5)	3 (3-5)
Per. Ast	9 (5-12)	4 (2-8)	3 (1-7)	4 (4-5)	3 (1,5-4)

7.1.6 Fragestellung 1.6

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	0	2	5	0,6414	41
	MCA – M1	-1	0	0,5	2	5		44
	MCA – M2	0	0	1	2	5		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	2,5	17	0,6158	41
	MCA – M1	-6	0	0	4,25	19		44
	MCA – M2	-1	0	0	2	14		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	0	5,25	18	0,5204	41
	MCA – M1	-6	0	0	8	19		44
	MCA – M2	-2	0	1	4	19		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	-7	0	1	8	22	0,6914	41
	MCA – M1	-5	0	0	8	19		44
	MCA – M2	-10	0	3	11	21		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	-7	0	4	9,75	23	0,5238	41
	MCA – M1	-6	0	0,5	9	19		44
	MCA – M2	-10	1	2	9	21		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	-7	0	5	10	26	0,6114	41
	MCA – M1	-5	0	2	8,25	19		44
	MCA – M2	-9	0	4	9	21		13
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	16 (13-25-20,75)	12 (6,75-18,5)	10 (4-18)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M1	16 (11-20)	11 (6-18)	11 (4,25-18,75)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M2	15 (9-19)	6 (3,5-17)	6 (3-14,5)	5 (5-5)	4 (2,5-5)
Per. Ast	-	-	-	-	-

7.1.7 Fragestellung 1.7

Tabelle 7.1.7

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	0,5	2	5	0,7077	38
	MCA – M1	-1	0	1	2	5		39
	MCA – M2	-1	0	1	2	5		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	2,5	17	0,3802	38
	MCA – M1	-5	0	0	5	19		39
	MCA – M2	0	0	2	3	14		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	0	5,25	18	0,4253	38
	MCA – M1	-1	0	0	8	19		39
	MCA – M2	-2	0	2	4	19		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	-7	0	1	8	22	0,9058	38
	MCA – M1	-4	0	0	8	19		39
	MCA – M2	-10	0	3	11	21		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	-7	0	4	9,75	23	0,6504	38
	MCA – M1	-6	0	0	9,5	19		39
	MCA – M2	-10	2	3	9	21		13
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	-7	0	5	10	26	0,6926	38
	MCA – M1	-4	0	0	9	19		39
	MCA – M2	-9	0	4	9	21		13
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	16 (14-19,75)	12 (7-18)	10 (4-17)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M1	16 (11-19,5)	10 (4-18)	9 (4-19)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M2	19 (15-21)	6 (3,5-21,5)	6 (3-21,5)	5 (5-5)	4 (2,5-5)
Per. Ast	9	9	9	5 (5-5)	5

7.1.8 Fragestellung 1.8

Tabelle 7.1.8

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	0	2	5	0,3756	57
	MCA – M1	-1	0	1	2	5		61
	MCA – M2	-2	0	0	2	5		21
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	0,75	17	0,6072	57
	MCA – M1	-9	0	0	4	19		61
	MCA – M2	-5	0	0	2	14		21
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	0	2	18	0,4509	57
	MCA – M1	-9	0	0	5	19		61
	MCA – M2	-5	0	1	4	19		21
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 24h	ACI	-7	0	0	7	22	0,8383	57
	MCA – M1	-9	0	0	5	19		61
	MCA – M2	-10	0	3	6	21		21
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 48h	ACI	-7	0	2	7,75	23	0,7637	57
	MCA – M1	-9	0	1	8	19		61
	MCA – M2	-10	1	3	7	21		21
	Per. Ast							0
Δ NIHSS 72h	ACI	-7	0	2	8	26	0,9446	57
	MCA – M1	-9	0	3	8	19		61
	MCA – M2	-9	0	3,5	9	21		21
	Per. Ast							0

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	15 (13-19)	12 (7-18)	11 (4-17)	5 (5-5)	5 (3-5)
MCA - M1	15 (9-18)	10 (6-17,5)	9 (3,5-17)	5 (4-5)	4 (2-5)
MCA - M2	15 (9-20)	9 (3,5-18)	10 (3,25-16,5)	5 (4-5)	4 (2,5-5)
Per. Ast	9	9	9	5	5

7.1.9 Fragestellung 1.9

Tabelle 7.1.9

	Gefäßgruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	ACI	-1	0	0	2	5	0,0160	66
	MCA – M1	-1	0	0	2	5		76
	MCA – M2	-2	0	1	2	5		34
	Per. Ast	-2	0	1	2	5		144
Δ NIHSS 6h	ACI	-6	0	0	3	17	0,0125	66
	MCA – M1	-9	0	0	2,5	19		76
	MCA – M2	-5	0	0,5	2	14		34
	Per. Ast	-9	0	1	4	15		144
Δ NIHSS 12h	ACI	-6	0	0	3,5	18	0,0223	66
	MCA – M1	-9	0	0	4,25	19		76
	MCA – M2	-5	0	2	4	19		34
	Per. Ast	-9	0	2	6	15		144
Δ NIHSS 24h	ACI	-7	0	3	7	17	0,0992	66
	MCA – M1	-9	0	0	5	19		76
	MCA – M2	-10	0	2	4,75	21		34
	Per. Ast	-9	0	3	7	17		144
Δ NIHSS 48h	ACI	-7	0	3	7,5	23	0,0690	66
	MCA – M1	-9	0	2,5	6	19		76
	MCA – M2	-10	2	3,5	6,75	21		34
	Per. Ast	-11	1	3	7,25	26		144
Δ NIHSS 72h	ACI	-7	0	3	7,75	26	0,0844	66
	MCA – M1	-9	0	2,5	6	19		76
	MCA – M2	-9	0	4	9	21		34
	Per. Ast	-12	2	4	8	20		144

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
ACI	15 (11-19)	11 (5-18)	9,5 (3-16)	5 (5-5)	4 (3-5)
MCA - M1	14,5 (9-18)	10 (5,25-18)	9 (3-17,75)	5 (4-5)	4 (2-5)
MCA - M2	13 (9-17)	9 (3-15)	8 (3-13,5)	5 (4-5)	4 (3-5)
Per. Ast	9 (5-12)	4 (2-8)	3 (1-7)	4 (4-5)	3 (1,5-4)

7.1.10 Fragestellung 2.1

Tabelle 7.1.10

	Therapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	iv. Lyse	1	1	1	3	5	0,0637	9
	ia. Lyse							0
	iv. + ia. Lyse	-1	-1	-1	-1	-1		1
	iv. Lyse + m.Rek.	-1	-0,5	0	2	5		23
	ia. Lyse + m.Rek.	-1	-0,25	0	0,5	2		4
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	0	1	2	4		14
Δ NIHSS 6h	mech. Rek.	-1	0	0	0	4	0,0966	15
	iv. Lyse	0	0	3	5	11		9
	ia. Lyse							0
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-2	-2		1
	iv. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	0,5	10		23
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	0	4		4
Δ NIHSS 12h	iv. + ia. Lyse + mR	-6	0	0	6	17	0,0353	14
	mech. Rek.	-1	0	0	0	7		15
	iv. Lyse	0	2	3	7	11		9
	ia. Lyse							0
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-2	-2		1
	iv. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	1,5	12		23
Δ NIHSS 24h	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	0	8	0,0537	4
	iv. + ia. Lyse + mR	-6	0	1,5	8,75	18		14
	mech. Rek.	-2	0	0	0	8		15
	iv. Lyse	0	2	3	7	20		9
	ia. Lyse							0
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-2	-2		1
Δ NIHSS 48h	iv. Lyse + m.Rek.	-7	0	0	7,5	12	0,0081	23
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	3	11		4
	iv. + ia. Lyse + mR	0	0	6	10	22		14
	mech. Rek.	-3	0	0	1	8		15
	iv. Lyse	0	3	4	7	20		9
	ia. Lyse							0
Δ NIHSS 72h	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-2	-2	0,0327	1
	iv. Lyse + m.Rek.	-7	0	2	7	14		23
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	5	11		4
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	6	10	17	26		14
	mech. Rek.	0	0	0	4	8		15
	iv. Lyse	0	4	5	7	21		9

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
iv. Lyse	9 (7-11)	4 (1-7,5)	3 (0-4,5)	5 (4-5)	3 (0-4)
ia. Lyse	-	-	-	-	-
iv. + ia. Lyse	14	16	16	5	6
iv. Lyse + m.Rek.	14 (14-18,5)	14 (7-20)	12 (7-20)	5 (5-5)	5 (3-6)
ia. Lyse + m.Rek.	15 (13-21)	13 (4-21)	13 (3-21)	5 (5-5)	5 (3,5-5,75)
iv. Lyse + ia. Lyse + mR	18 (13,5-22,75)	10,5 (6,5-14,25)	6 (2,5-12,5)	5 (5-5)	4 (3-5)
mech. Rek.	13 (8-17)	11 (7-16)	11 (1-16)	5 (4-5)	5 (2-5)

7.1.11 Fragestellung 2.2

	Therapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	iv. Lvse	-1	0	0	1,5	3	0,36663	15
	ia. Lyse	0	0,5	1	1,5	2		2
	iv. + ia. Lvse	0	0	0	0	0		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-1	0	1	2,75	5		18
	ia. Lyse + m.Rek	-1	0	0	0,75	1		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	0	0	2	5		20
	mech. Rek	0	0	1,5	2	5		14
Δ NIHSS 6h	iv. Lvse	-8	0	0	1,5	15	0,4077	15
	ia. Lyse	-5	-3,75	-2,5	-1,25	0		2
	iv. + ia. Lvse	0	0	0	0	0		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-5	0	0	4,75	17		18
	ia. Lyse + m.Rek	-6	0	0	0	2		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	0	0	5,25	19		20
	mech. Rek.	-9	0	0	3,5	13		14
Δ NIHSS 12h	iv. Lvse	-4	-0,5	0	3,5	14	0,2538	15
	ia. Lyse	-4	-3	-2	-1	0		2
	iv. + ia. Lvse	0	0	0	0	0		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-1	0	1,5	9,5	17		18
	ia. Lyse + m.Rek	-6	0	0	0	3		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	0	0	8	19		20
	mech. Rek.	-9	0	1,5	3,75	13		14
Δ NIHSS 24h	iv. Lvse	-8	-1,5	0	2,5	14	0,2341	15
	ia. Lyse	-1	-0,75	-0,5	-0,25	0		2
	iv. + ia. Lvse	-2	-2	-2	-2	-2		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-4	0	1	9,5	18		18
	ia. Lyse + m.Rek	-5	0	0	1,5	3		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-3	0	0	8	19		20
	mech. Rek.	-9	0	1,5	4,75	13		14
Δ NIHSS 48h	iv. Lvse	-8	-1,5	0	3	15	0,4653	15
	ia. Lyse	0	0,25	0,5	0,75	1		2
	iv. + ia. Lvse	-2	-2	-2	-2	-2		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-6	0	1	10,5	18		18
	ia. Lyse + m.Rek	-5	0	1	2,75	3		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-3	0	0,5	9,25	19		20
	mech. Rek.	-9	0	2,5	4,75	14		14
Δ NIHSS 72h	iv. Lvse	-8	-1,5	1	3	15	0,4544	15
	ia. Lyse	0	1	2	3	4		2
	iv. + ia. Lvse	-2	-2	-2	-2	-2		1
	iv. Lvse + m.Rek.	-4	0	2,5	9	18		18
	ia. Lyse + m.Rek	-5	0,75	3	3	4		6
	iv. + ia. Lyse + mR	-3	0	0,5	8,25	19		20
	mech. Rek.	-9	0,25	3,5	7,5	15		14

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
iv. Lyse	14 (7,5-18,5)	14 (2-21)	13 (2-21)	5 (4-5)	5 (2-5)
ia. Lyse	9,5	10	7,5	3,5	2,5
iv. + ia. Lyse	7	9	9	5	5
iv. Lyse + m.Rek	15,5 (12,5-17,75)	9,5 (3,75-17,25)	9 (2-17,5)	5 (5-5)	4 (2-5)
ia. Lyse + m.Rek	16 (10-19,75)	17 (9-21)	16,5 (5,75-21)	4,5 (4-5)	4,5 (3-5,25)
iv. Lyse + ia. Lyse + mR	16,5 (11-20,5)	11,5 (4,75-21,5)	12,5 (4,75-21,5)	5 (5-5)	5 (3-5)
mech. Rek.	12,5 (8,25-14,75)	7 (4,25-15,25)	4,5 (1,75-15,25)	4,5 (4-5)	4 (2,5-5)

7.1.12 Fragestellung 2.3

	Therapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	iv. Lyse	0	0	1	2	5	0,2719	13
	ia. Lyse	2	2	2	2	2		1
	iv. + ia. Lyse	-1	-0,75	-0,5	-0,25	0		2
	iv. Lyse + m.Rek.	0	1	1	2	2		5
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	0	0		2
	iv. + ia. Lyse + mR	0	0	1	3,5	5		6
	mech. Rek.	-2	-1	0	1	4		5
Δ NIHSS 6h	iv. Lyse	-2	0	1	2	9	0,5193	13
	ia. Lyse	0	0	0	0	0		1
	iv. + ia. Lyse	0	0,75	1,5	2,25	3		2
	iv. Lyse + m.Rek.	0	0	2	2	2		5
	ia. Lyse + m.Rek.	-1	-0,75	-0,5	-0,25	0		2
	iv. + ia. Lyse + mR	0	0	1,5	8,25	14		6
	mech. Rek.	-5	-1	0	1	5		5
Δ NIHSS 12h	iv. Lyse	0	2	2	3	9	0,2958	13
	ia. Lyse	6	6	6	6	6		1
	iv. + ia. Lyse	0	0,75	1,5	2,25	3		2
	iv. Lyse + m.Rek.	-2	1	2	4	4		5
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	0	0		2
	iv. + ia. Lyse + mR	0	0	8	16,75	19		6
	mech. Rek.	-5	-2	0	1	5		5
Δ NIHSS 24h	iv. Lyse	-2	2	2	3	11	0,4595	13
	ia. Lyse	6	6	6	6	6		1
	iv. + ia. Lyse	-2	-0,75	0,5	1,75	3		2
	iv. Lyse + m.Rek.	2	3	4	4	11		5
	ia. Lyse + m.Rek.	0	0	0	0	0		2
	iv. + ia. Lyse + mR	-10	0	8	17,5	21		6
	mech. Rek.	-5	0	1	5	6		5
Δ NIHSS 48h	iv. Lyse	0	2	4	6	11	0,5320	13
	ia. Lyse	6	6	6	6	6		1
	iv. + ia. Lyse	-2	-0,75	0,5	1,75	3		2
	iv. Lyse + m.Rek.	2	2	4	7	9		5
	ia. Lyse + m.Rek.	-3	-2	-1	0	1		2
	iv. + ia. Lyse + mR	-10	0,5	9,5	17,75	21		6
	mech. Rek.	-5	2	5	6	7		5
Δ NIHSS 72h	iv. Lyse	-2	2	4	9	11	0,5653	13
	ia. Lyse							1
	iv. + ia. Lyse	-2	-0,75	0,5	1,75	3		2
	iv. Lyse + m.Rek.	2	4	6	9	9		5
	ia. Lyse + m.Rek.	-1	-0,25	0,5	1,25	2		2
	iv. + ia. Lyse + mR	-9	0	8	17,5	21		6
	mech. Rek.	-5	0	5	6	10		5

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
iv. Lyse	11 (10-13)	9 (3-11)	5 (3-9)	5 (4-5)	3 (3-5)
ia. Lyse	7	7	7	4	4
iv. + ia. Lyse	26,5	26	26	5	5,5
iv. Lyse + m.Rek.	9 (6-15)	4 (2,5-11)	4 (2-8,5)	4 (4-5)	3 (2,5-4)
ia. Lyse + m.Rek.	11,5 (10,25-12-75)	11,5	11	5 (5-5)	5
iv. Lyse + ia. Lyse + mR	19 (17,5-20,5)	11,5 (2,25-20,5)	11,5 (2,25-20,25)	5 (5-5)	4 (0,75-5)
mech. Rek.	15 (7-15)	10 (5-19)	10 (5-14,5)	5 (4-5)	4 (2,5-5)

7.1.13 Fragestellung 2.4

	Therapie	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	p-value	Patienten
Δ mRs	iv. Lyse	-1	0	1	2	5	0,1257	37
	ia. Lyse	0	1	2	2	2		3
	iv. + ia. Lyse	-1	-1	-0,5	0	0		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-1	0	1	2	5		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-1	0	0	0,25	2		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-1	0	1	2	5		40
	mech. Rek.	-2	0	0	2	5		34
Δ NIHSS 6h	iv. Lyse	-8	0	1	2	15	0,1247	37
	ia. Lyse	-5	-2,5	0	0	0		3
	iv. + ia. Lyse	-2	-0,5	0	0,75	3		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	2	17		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	0	7		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-6	0	0	6	19		40
	mech. Rek.	-9	0	0	1	13		34
Δ NIHSS 12h	iv. Lyse	-4	0	2	4	14	0,1137	37
	ia. Lyse	-4	-2	0	3	6		3
	iv. + ia. Lyse	-2	-0,5	0	0,75	3		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	4,75	17		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-6	0	0	0	8		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-6	0	0	9	19		40
	mech. Rek.	-9	0	0	2,75	13		34
Δ NIHSS 24h	iv. Lyse	-8	0	2	4	20	0,1170	37
	ia. Lyse	-1	-0,5	0	3	6		3
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-0,75	3		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-7	0	2	8	18		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-5	0	0	2	11		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-10	0	4	10	22		40
	mech. Rek.	-9	0	0,5	3,75	13		34
Δ NIHSS 48h	iv. Lyse	-8	0	3	5	20	0,0410	37
	ia. Lyse	0	0,5	1	3,5	6		3
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-0,75	3		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-7	0	2	7,75	18		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-5	0	0	3	11		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-10	0	6,5	11,25	23		40
	mech. Rek.	-9	0	1,5	5	14		34
Δ NIHSS 72h	iv. Lyse	-8	0	3	5	21	0,1511	37
	ia. Lyse	0	1	2	3	4		3
	iv. + ia. Lyse	-2	-2	-2	-0,75	3		4
	iv. Lyse + m.Rek.	-7	0	2,5	8,75	18		46
	ia. Lyse + m.Rek.	-5	0	2	3	11		12
	iv. + ia. Lyse + mR	-9	0	6	12	26		40
	mech. Rek.	-9	0	2,5	6	15		34

	Aufnahme (NIHSS)	24h (NIHSS)	72h (NIHSS)	Aufnahme (mRs)	Entlassung (mRs)
iv. Lyse	11 (9,75-14,75)	8 (3-14)	5 (2-13,5)	5 (4-5)	3 (2-5)
ia. Lyse	7	6	7,5	4	2
iv. + ia. Lyse	18 (14,5-26,5)	20 (10,75-27)	20 (10,75-27)	5 (5-5)	5,5 (5-6)
iv. Lyse + m.Rek.	15 (9,5-17,5)	10,5 (4-18)	9 (4-18)	5 (5-5)	4 (3-5)
ia. Lyse + m.Rek.	13,5 (9-19,25)	14 (9-19,5)	13 (5,5-19,5)	5 (4-5)	5 (3,25-5)
iv. Lyse + ia. Lyse + mR	17,5 (12,75-20,75)	11,5 (5,25-18,5)	10 (3-17)	5 (5-5)	4 (3-5)
mech. Rek.	13 (8-15)	10 (6-15,25)	9,5 (1,75-15)	5 (4-5)	4,5 (2-5)

7.2 Glossar

°C	Grad Celsius
3D	3-Dimensional
ACI	Arteria carotis interna
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ASS	Acetylsalicylsäure
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenosintriphosphat
BI	Barthel Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise

ca.	Circa
Ca	Calzium
CBF	Cerebraler Blutfluss
CCT	Kranielle Computertomographie
Cl	Chlor
CTA	Computertomographische Angiographie
d	Tag
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schlaganfall
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion weighted imaging
ECASS	Europäische kooperative Studie zum akuten Schlaganfall
EEG	Elektroenzephalogramm
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke
ESO	European Stroke Organization
etc.	et cetera
EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – intra-arterial
FDA	Food and Drug Administration of the United States
g	Gramm
ggü.	gegenüber
GOS	Glasgow Outcome Scale
h	Stunde
HE	Hounsfield-Einheit
HZW	Herzzeitvolumen
i.S.	im Serum
ICB	Intrazerebrale Blutung
IMS	The Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
iv.	intravenös
K	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
l	Liter
LOCF	Last observation carried forward
M1	M1-Segment der Arteria cerebri media
M2	M2-Segment der Arteria cerebri media
MCA	Arteria cerebri media
mech.	mechanisch
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Magnetresonanz
mR	mechanische Rekanalisierung
MRCLEAN	a Multi center Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands
MRRESCUE	A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke
mRs	modifizierte Rankin Skala

MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Na	Natrium
NIHSS	National Institut of Health Stroke Scale
NINDS	National Institut of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
O ₂	Sauerstoff
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
per.	peripher
PISTE	Pragmatic Ischemic Stroke Thrombectomy Evaluation
PROACT	The Prolyse in Acute Cerebral Thrombembolism Trial
PTT	Partielle Prothrombinzeit
pUK	pro-Urokinase
PWI	Perfusion weighted imaging
QS	Qualitätssicherung
RAPID	Automated Patient Selection for Reperfusion Therapy
Rek.	Rekanalisierung
REVASCAT	Endovascular Revascularization with Solitaire device vs. best medical Therapy in anterior circulation Stroke within 8h
rt-PA	rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator
SAP	Hersteller von Computersoftware
SWIFT-PRIME	Solitaire FR as primary treatment for acute ischemic stroke
SYNTHESIS	Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? – Trial
t	Zeit
THERAPY	A prospective, randomized trial to assess the role of mechanical thrombectomy as adjunctive treatment to IV rtPA
THRACE	Trial and cost-effectiveness evaluation of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF-MRA	Time-of-flight Magnetresonanztomographie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
vs.	versus
ZVK	Zentraler Venenkatheter

7.3 Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a) Bewusstseinszustand

- (0) Wach, unmittelbar antwortend
- (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen
- (2) Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen)
- (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe

1b) Fragen zum Bewusstseinszustand (Monat, Alter des Patienten)

- (0) Beantwortet beide Fragen richtig
- (1) Beantwortet eine Frage richtig

- (2) Beantwortet keine Frage richtig

1c) Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes (Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomimie)

- (0) Führt beide Aufgaben richtig aus
- (1) Führt eine Aufgabe richtig aus
- (2) Führt keine Aufgabe richtig aus

2) Blickbewegungen (Blick folgt dem Finger des Untersuchers.)

- (0) Normal
- (1) Partielle Blickparese: Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht.
- (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.

3) Gesichtsfelder (Visuelle Gesten oder Finger zählen)

- (0) Keine Gesichtsfeldeinschränkungen
- (1) Partielle Hemianopsie
- (2) Komplette Hemianopsie
- (3) Bilaterale Hemianopsie (Blindheit, inkl. kortikaler Blindheit)

4) Facialispause (Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen)

- (0) Normale symmetrische Bewegungen
- (1) Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)
- (2) Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts)
- (3) Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts)

5) Motorik, Arme getrennt für rechts und links (Arme in 90° Position bringen)

- (0) Kein Absinken: Die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45° Position) gehalten
- (1) Absinken: Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett oder eine andere Unterlage wird nicht berührt
- (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich: Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden.
- (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft: Extremität fällt.
- (4) Keine Bewegung
- (9) Amputation, Gelenkversteifung (Bewertung mit 9 = „Amputation“ als 0 zählen)

6) Motorik, Beine getrennt für rechts und links (Beine in 45° Position bringen)

- (0) Kein Absinken: Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position.

- (1) Absinken: Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht.
- (2) Aktive Bewegung gegen Schwerkraft: Das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden.
- (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft: Bein fällt sofort auf das Bett.
- (4) Keine Bewegung
- (9) Amputation, Gelenkversteifung (Bewertung mit 9 = „Amputation“ als 0 zählen)

7) Extremitäten Ataxie (Finger-Nase-Versuch bzw. Ferse-Hacke-Versuch)

- (0) Fehlend
- (1) in einer Extremität vorhanden
- (2) in zwei Extremitäten vorhanden

Anmerkung: Wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (= 0 Punkte) gewertet und wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (= 0 Punkte) gewertet.

8) Sensibilität (Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht)

- (0) Normal, kein Sensibilitätsverlust
- (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust: Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr.
- (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust: Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.

9) Sprache (Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste)

- (0) Keine Aphasie, normal
- (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie: Deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen
- (2) Schwere Aphasie: Die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Information, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt. Der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien nicht zuordnen.
- (3) Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis

10) Dysarthrie (Vorlesen der Wortliste)

- (0) Normal

- (1) Leicht bis mittelschwer: Der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.
- (2) Schwer: Die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf einer Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch.
- (9) Intubation oder andere mechanische Behinderung (Bewertung mit 9 als 0 zählen)

11) Auslöschung und Nichtbeachtung (Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen)

- (0) Keine Abnormalität
- (1) Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer sensiblen Qualität
- (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums

7.4 Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach mRs

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

8 Dank

Ein ganz besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Klaus Faßbender richten für die Einführung in die interessante Welt der Schlaganfallforschung, die Möglichkeit an seiner Klinik diese Arbeit anfertigen zu dürfen und die engagierte und wohlwollende Betreuung und Förderung während dieser Zeit.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm für die Übernahme der Erstkorrektur und die Hinweise, die zur erfolgreichen Beendigung der Arbeit beigetragen haben.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dipl.-Physiker Martin Lesmeister und Frau Dr. med. Juliane Mendling bedanken, die mir beide während der gesamten Arbeit zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

