

Aus der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Reith

**Abhängigkeit des klinischen short-term Outcomes von der Zeit bis
zur endovaskulären Rekanalisierung nach ischämischem Insult**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von Andreas Moll

geboren am 20.04.1985 in Düren

Tag der Promotion: 18.11.2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. W. Reith

Prof. K. Fassbender

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung und Abstract	1
2	Einleitung	5
2.1	Ischämischer Schlaganfall.....	5
2.1.1	Definition und Epidemiologie.....	5
2.1.2	Physiologische Grundlagen und Ätiologie.....	7
2.1.3	Klassifikation von Schlaganfällen.....	12
2.1.4	Risikofaktoren.....	14
2.1.5	Sekundärprävention.....	18
2.2	Diagnostik.....	20
2.2.1	CT / MRT.....	20
2.2.2	Diffusion-Perfusion Mismatch.....	24
2.2.3	DSA.....	25
2.2.4	PCCT.....	26
2.3	Therapie.....	28
2.3.1	Lyse.....	28
2.3.2	Mechanische Thrombektomie.....	30
2.3.3	Bridging.....	33
2.3.4	Stroke Unit.....	33
2.3.5	Hyperglykämie und Hypoglykämie.....	34
2.4	Zielsetzung der Arbeit.....	34
3	Material und Methodik	35
3.1	Patientenkollektiv.....	35
3.2	Bildgebung.....	36
3.3	Statistische Auswertung.....	36
3.4	NIHSS.....	37
3.5	Penumbra-Score.....	38
3.6	TICI-Score.....	39
3.7	Infarktvolumenberechnung.....	40

4	Ergebnisse	41
4.1	Epidemiologie.....	41
4.2	Zeit und Outcome.....	45
4.3	Erfolg der Intervention.....	47
4.4	Infarkt volumen.....	48
4.5	Penumbra-Score.....	48
4.6	Lyse.....	50
5	Diskussion	51
5.1	Epidemiologie.....	51
5.2	Einfluss der Zeit.....	52
5.3	Einfluss von TICI-Score und Infarkt volumen.....	53
5.4	Bedeutung des Penumbra-Scores.....	54
5.5	Einfluss der Lyse.....	54
5.6	Limitationen.....	55
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	55
6	Literatur	57
7	Abbildungsverzeichnis	62
8	Danksagungen	63
9	Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACoA	Arteria communicans anterior
ACoP	Arteria communicans posterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADAPT	A Direct Aspiration First Pass Technique
ADC	Apparent Diffusion Co-efficient
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CCT	Craniale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DAMP	Damage Associated Molecular Patterns
DCA	Direct Clot Aspiration
DWI	Diffusion-weighted Imaging
EKG	Elektrokardiographie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
IU	International Unit
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCA	Middle Cerebral Artery
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie

MTT	Mean Transit Time
NCCT	Noncontrast-CCT
NOAKs	Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien
PCCT	Perfusions-CCT
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PWI	Perfusion-weighted Imaging
rt-PA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SIB	Symptomatische intrakranielle Blutung
sTL	Systemic Thrombolysis
SU	Stroke Unit
T1w	T1-Gewichtung
T2w	T2-Gewichtung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TGF	Transforming Growth Factor
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TNF	Tumor Necrosis Factor
TOF	Time of Flight
TTP	Time to Peak
TTR	Time to Recanalization
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VRT	Volume Rendering Technique
vs.	versus
WUS	Wake-up Stroke

1 Zusammenfassung und Abstract

Der akute ischämische Schlaganfall zählt weltweit zu den führenden Todesursachen. Lange Zeit galt die Lysetherapie als Goldstandard zur Behandlung eines intrakraniellen thrombotischen Gefäßverschlusses, sofern das enge Lysezeitfenster von 4,5 Stunden eingehalten werden konnte. Eine große Anzahl von Patienten war jedoch von diesem Therapieansatz aufgrund von Kontraindikationen (z.B. medikamentöser Blutverdünnung) oder einer Überschreitung des Zeitfensters (z.B. in Folge eines Wake-up Stroke) ausgeschlossen.

Ende der 2000er Jahre wurden in der interventionellen Behandlung von akuten Schlaganfällen erstmals intrakranielle Stents angewendet. In den folgenden Jahren konnte in diversen Studien die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie bei proximalen Gefäßverschlüssen (z.B. von A. carotis interna oder A. cerebri media) gegenüber der bis dahin als Goldstandard geltenden rein medikamentösen Lysetherapie nachgewiesen werden. Der große Durchbruch gelang im Jahr 2015 im Rahmen der sogenannten Big-Five Studien: ESCAPE [23], EXTEND-IA [6], MR-CLEAN [19], REVASCAT [25] und SWIFT-PRIME [41]. Die Ergebnisse der MR-CLEAN Studie waren so eindeutig, dass die übrigen 4 Studien aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen wurden. In Zusammenschau der Ergebnisse aller Big-Five Studien zeigte sich im Vergleich zur rein systemischen Thrombolyse eine 2,42-fach höhere Wahrscheinlichkeit den Schlaganfall mit nur minimalen neurologischen Ausfällen zu überleben. Die Sterblichkeitsrate sank und das intrakranielle Blutungsrisiko war im Vergleich zur systemischen Lysetherapie nicht erhöht. Mit der Stent-Retriever Methode konnte die Rate der erfolgreichen Rekanalisationen (TICI 2b oder höher) auf 70-90 % (zuvor 40-50 %) gesteigert werden. [16]

Im Jahr 2017 zeigten zwei weitere Studien, DAWN [35] und DEFUSE-3 [3], dass bei sorgfältiger Patientenselektion das Zeitfenster für Thrombektomien deutlich erweitert werden kann. Patienten, bei denen ein Mismatch zwischen dem Infarkt volumen in der zerebralen Bildgebung und dem klinischen Defizit bestand, profitierten auch in einem späten Zeitfenster von 6-24 Stunden nach den ersten Schlaganfallanzeichen noch von einer mechanischen Thrombektomie. Die Sterblichkeit und das Auftreten von intraze-

rebralen Hämorrhagien waren im Vergleich zur Thrombektomie, innerhalb eines 6 Stunden Zeitfensters, nicht erhöht. [35]

In dieser retrospektiven Studie wurden sämtliche kraniellen Thrombektomien, die über den Zeitraum eines Jahres in der interventionellen Neuroradiologie des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) durchgeführt wurden, im Hinblick auf verschiedene Kriterien analysiert. Von September 2016 bis September 2017 wurden insgesamt 127 Patienten in Folge eines ischämischen Schlaganfalls am UKS thrombektomiert. Dabei wurde ein besonderer Fokus auf das short-term Outcome der Patienten in Abhängigkeit von der vergangenen Zeit bis zur Rekanalisierung gelegt. Des Weiteren sollte ein für diese Arbeit neu definiertes numerisches Klassifikationssystem zur Bewertung von CT-Perfusionsbildern (*Penumbra-Score*) auf seine Voraussagekraft des späteren Outcomes getestet werden.

Während sich durchaus eine Abhängigkeit des Outcomes von der vergangenen Zeit zwischen den ersten Schlaganfallsymptomen und dem erfolgten endovaskulären Eingriff darstellte, war diese doch in vielen der durchgeführten Untersuchungen schwächer als erwartet. Betrachtete man nur die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der initialen Bildgebung, so hatte der Faktor Zeit keinen signifikanten Einfluss auf das spätere Outcome. Die Ergebnisse unterstützen das seit einigen Jahren praktizierte Bridging- bzw. Mothership-Konzept bei thrombotischem Verschluss der großen Hirnarterien. Die nachteiligen Auswirkungen der zusätzlich verstrichenen Zeit durch den Transport in ein neurologisches Zentrum mit Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie werden von den Vorteilen der besseren Behandlungsmöglichkeiten mehr als ausgeglichen.

Der Penumbra-Score erwies sich als hervorragender Indikator für die Infarktarealgröße und den Schweregrad des ischämischen Insults. Mit seiner Hilfe lassen sich schon zu einem recht frühen Zeitpunkt in der Behandlung Rückschlüsse auf die spätere ungefähre Qualität des Outcomes ziehen.

The acute ischemic stroke is one of the leading causes for death worldwide. Many years thrombolysis was considered the gold standard treatment for intracranial thrombotic vascular occlusion, provided the small time window of 4,5 hours could be followed. A lot of patients were excluded by this therapy approach due to contraindications (e.g. medicinal anticoagulation) or exceeding of the time window (e.g. in case of wake-up strokes).

For the first time, intracranial stents were used in the interventional treatment of acute stroke at the end of the 2000s. In the following years, the superiority of mechanical thrombectomy in proximal vascular occlusions has been proven in several studies compared to medicinal thrombolysis therapy. The big breakthrough came in 2015 as part of the so-called Big-Five studies: ESCAPE [23], EXTEND-IA [6], MR-CLEAN [19], REVASCAT [25] and SWIFT-PRIME [41]. The results of the MR-CLEAN study were so clear that the remaining 4 studies were prematurely discontinued for ethical reasons. In summary, the results of all Big-Five studies showed a 2.42-fold higher probability of surviving the stroke with minimal neurological deficits compared to pure systemic thrombolysis. The mortality rate decreased and the intracranial bleeding risk was not increased compared to systemic lysis therapy. The rate of successful recanalizations (TICI 2b or higher) was increased to 70-90% (previously 40-50%) using the stent-retriever method. [14]

In 2017, the DAWN [35] and DEFUSE-3 [3] studies showed that, with careful patient selection, the window of opportunity for thrombectomies can be significantly extended. Patients with a mismatch between infarct volume in cerebral imaging and clinical deficit benefited from mechanical thrombectomy even in a late time frame of 6-24 hours after the first stroke indication. The mortality and incidence of intracerebral hemorrhage was not increased compared to thrombectomy within a 6 hour time window. [30]

In this retrospective study, all cranial thrombectomies performed over a period of one year in the interventional neuroradiology of the Saarland University Medical Center (SUMC) were analyzed with regard to various criteria. From September 2016 to September 2017, a total of 127 patients were thrombectomized due to an ischemic stroke at the SUMC. Special emphasis was placed on the short-term outcome of patients as a function of the past time until recanalization. Furthermore, a newly defined numerical classification system for the assessment of CT perfusion images (*penumbra-score*) was to be tested for its predictive value of the later outcome.

While there was a dependency on the outcome of the past time between the first stroke symptoms and the endovascular intervention, it was weaker than expected in many of the conducted researches. Considering only the time span between the first symptoms and the initial imaging, the time factor had no significant influence on the later outcome. The results support the Bridging and Mothership concept for thrombotic occlusion of the great cerebral arteries. The adverse effects of the extra time elapsed by transport to a neurological center with potential for mechanical thrombectomy are more than offset by the benefits of better treatment options.

The penumbra-score proved to be an excellent indicator of the size of the infarcted area and the severity of the ischemic insult. On the basis of the penumbra-score it is possible to draw conclusions on the subsequent approximate quality of the outcome at a very early stage in the treatment.

2 Einleitung

2.1 Ischämischer Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall ist in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen und zählt weltweit zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität. Das positive Outcome einer potenziell kurativen Behandlung ist besonders zeitabhängig und die Therapie sollte so früh wie möglich, innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden. [13]

Der Schlaganfall ist hinter dem Herzinfarkt die zweithäufigste Todesursache. Durch den ischämischen Schlaganfall versterben weltweit jährlich etwa 2,8 Millionen Menschen. Die erste zugelassene Behandlung von Schlaganfällen bestand in der intravenösen Gabe von rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator). Die Effektivität dieser Behandlung wurde jedoch limitiert durch gewisse Kontraindikationen (z.B. Marcumarisierung), ein enges Zeitfenster (max. 4,5 Std) und niedrige Rekanalisierungsraten. Im Laufe der vergangenen zwei Dekaden hat sich eine Evolution der endovaskulären Rekanalisierungs-Therapie ereignet: von der intraarteriellen thrombolytischen Infusion hin zu den modernen mechanischen Thrombektomie-Techniken. Stent-Retriever und Direct-Clot-Aspiration [DCA] sind die heutzutage führenden Methoden zur Durchführung von Thrombektomien. [28]

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Der ischämische Schlaganfall ist ein akutes fokales-neurologisches Defizit in Folge einer Durchblutungsstörung des Gehirns. Als Synonyme werden die Begriffe ischämischer Hirninfarkt und Hirnschlag (vor allem in der Schweiz) verwendet, wo hingegen die Bezeichnung Apoplex als veraltet gilt. Der Begriff Hirninfarkt umschreibt das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose, das diagnostisch nachgewiesen werden kann. [13]

Der ischämische Schlaganfall wird durch eine unzureichende Blutversorgung im Gehirngewebe hervorgerufen, die eine Hypoxie zur Folge hat. Die klinische Erscheinungsform richtet sich dabei nach der Lokalisation des betroffenen Hirnareals und kann vom temporären Funktionsverlust bis hin zur Nekrose des betroffenen Hirngewebes reichen. Die Symptome sind zeitlich sehr variabel (wenige Minuten bis Stunden) und können im Verlauf progredient zunehmen oder persistieren. Zu den Ursachen zählen thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen. Eine Sonderform des Schlaganfalls ist die transitorisch ischämische Attacke (TIA), die sich durch eine Symptomdauer von unter einer Stunde auszeichnet und in den diffusionsgewichteten Sequenzen des MR keinen Läsionsnachweis zeigt. Eine transiente Symptomatik, mit nachgewiesener Läsion in der Bildgebung, stellt ein deutlich erhöhtes Risiko für bleibende Behinderungen dar. [13]

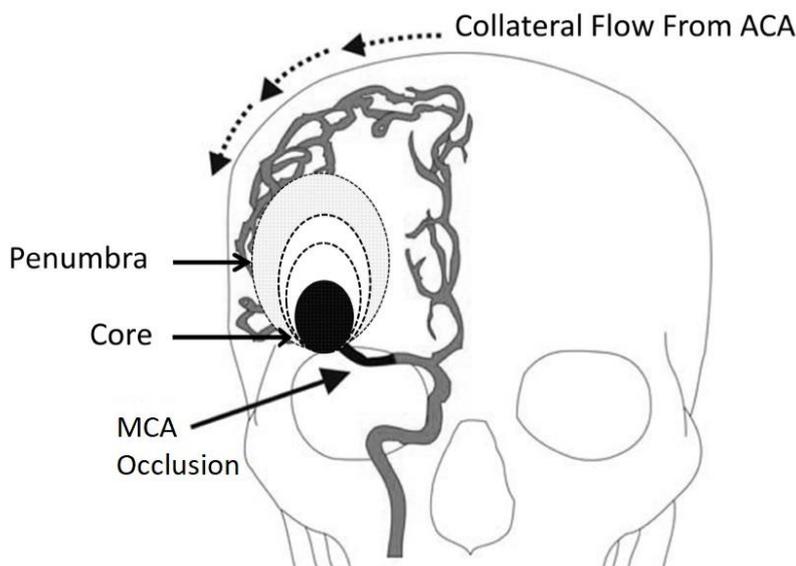


Abbildung 1: Penumbra und Infarktkern

Schematische Darstellung einer ischämischen Penumbra in Folge eines rechtsseitigen ACM Verschlusses. Trotz des Verschlusses kann ein großer Teil des ACM Stromgebietes über einen Kollateralkreislauf versorgt werden. Der Blutfluss in dem betroffenen Areal variiert jedoch, da über die Arteria cerebri anterior einige Gebiete nahezu normal und andere Gebiete nur stark eingeschränkt versorgt werden können. Daraus resultieren 2 Regionen: Der Infarktkern mit irreversibel zerstörtem Hirnparenchym und die Penumbra mit potentiell rettbarem Parenchym. Das relative Volumen des Infarktkerns und der Penumbra, sowie die jeweils dazugehörige Volumenzunahme- bzw. Volumenabnahmegeschwindigkeit über die Zeit (bei ausbleibender Intervention) sind dabei von der Qualität der Kollateralkreisläufe abhängig. Adaptiert von Gonzalez et al. (2012) [22]

2.1.2 Physiologische Grundlagen und Ätiologie

2.1.2.1 Blutversorgung des Gehirns

Das Groß- und Zwischenhirn wird von den 3 großen Gefäßen A. cerebri anterior (ACA), A. cerebri media (ACM) und A. cerebri posterior (ACP) mit Blut versorgt. Diese entstammen dem Hirnarterienkreis (Circulus arteriosus cerebri bzw. willisii), der wiederum im vorderen Stromgebiet von den Aa. carotides internae und im hinteren Stromgebiet von den Aa. vertebrales (vereinigen sich zur A. basiliaris) gespeist wird. Beide Hälften des Arterienkreises kommunizieren über die A. communicans anterior (ACoA – verbindet die ACA beider Seiten) und die A. communicans posterior (ACoP – verbindet die ACI mit der ACP). Kommt es in diesem System zu Durchblutungsstörungen, die nicht durch Kollateralarterien (Anastomosen) überbrückt werden können, führt dies innerhalb von Minuten zu irreparablen Hirngewebsschäden. Über die Art der Ausfallerscheinungen bei einem Schlaganfall lassen sich Rückschlüsse auf das geschädigte Hirnareal ziehen und somit die dieses Areal versorgende, betroffene Arterie identifizieren. Isolierte Infarkte der A. cerebri anterior (ACA) machen mit 0,6 - 3 % nur einen kleinen Anteil der ischämischen Schlaganfälle aus. Das Anteriorterritorium ist einerseits deutlich kleiner als das Medialstromgebiet und kann andererseits im Falle einer Embolie durch die Kollateralperfusion der gegenseitigen ACA über die A. communicans anterior (ACoA) versorgt werden. [15] Typisch für einen Anteriorinfarkt ist eine kontralaterale beinbetonte sensomotorische Hemiparese. Die meisten ischämischen Infarkte sind auf eine Embolie der A. cerebri media zurückzuführen. Diese lässt sich nochmals unterteilen in die Pars sphenoidalis (M1-Segment), die vom Übergang aus der A. carotis interna bis zur Fossa lateralis reicht, und die daran anschließende Pars insularis (M2-Segment) mit ihren bis in den Sulcus lateralis reichenden Endästen. Bei einem Medialinfarkt kommt es häufig zu kontralateralen Arm- und Gesichtsparesen und in der Akutphase zu einem Hemineglect.



Abbildung 2: Bildgebung der hirnersorgenden Arterien

(a) **MRA-Bildgebung** (kraniale Ansicht): (1) A. carotis interna (2) A. cerebri media (3) A. cerebri anterior (b) **CTA 3D-Rekonstruktion** (frontale Ansicht): (1) A. carotis interna (2) A. cerebri media (3) A. vertebralis (4) A. basiliaris

2.1.2.2 TOAST-Klassifikation

Die TOAST-Klassifikation (benannt nach der 1993 veröffentlichten Studie Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) beschreibt die einzelnen Ätiologien von Schlaganfallsubtypen. Insgesamt umfasst die TOAST-Klassifikation 5 Kategorien: Makroangiopathie (Stenose oder Verschluss eines hirnersorgenden Gefäßes durch Artherosklerose), kardiale Embolie (vor allem bei Vorhofflimmern), Mikroangiopathie (häufig bei Diabetes mellitus und Hypertonie), andere Ätiologie (darunter fallen Dissektionen oder Vaskulitis) und unklare Ätiologie (mit den Unterkategorien: Kein Ursprung oder mehrere plausible, gleichwertige Ursprünge gefunden). Aufgrund diverser Limitationen in der klinischen Anwendung kommt die TOAST-Klassifikation jedoch nur auf eine moderate Interrater-Reliabilität. [7]

2.1.2.3 Emboliequellen und Thrombenentstehung

Bei der Artherosklerose kommt es durch die langjährige subendotheliale Ansammlung von oxidiertem Cholesterin in Kombination mit einer endothelialen Dysfunktion zu einem Einstrom von Monozyten in die Gefäßwand. Dort entstehen Schaumzellen, indem eingewanderte Makrophagen die oxidierten Lipide aufnehmen. Ebenfalls eingewanderte T-Zellen rufen zusammen mit den entstandenen Schaumzellen eine Entzündungsreaktion in der Intima hervor. Glatte Muskelzellen aus der Tunica media und neugebildetes Kollagen bilden eine fibröse Kappe. Kommt es in Folge von Zellsterben und der Ausbildung eines nekrotischen Kerns zur Ausdünnung dieser Kappe durch Proteinase, so kann eine Plaqueruptur auftreten. Dadurch kommt das Blut in Kontakt mit dem gerinnungsaktivierenden Inhalt der Plaque und es kann zur Thrombenbildung kommen. [30] Besonders häufig bilden sich solche Plaques an der Gabelung der A. carotis communis (ACC) in die A. carotis interna (ACI) und A. carotis externa (ACE) und führen vor allem in der ACI zu einer Stenosierung (Karotisstenose). Kommt es nun durch die Blutgerinnung zur Entstehung eines Thrombus so besteht die Gefahr, dass sich dieser löst und vom Blutstrom in eine kleinere hirnversorgende Arterie geschwemmt wird und dort zu einem arterio-arteriellen embolischen Ereignis führt. Etwa 10 % aller ischämischen Schlaganfälle sind auf eine Einengung des Lumens der ACI um mehr als 70 % zurückzuführen, wobei nicht der hämodynamische Druckabfall, sondern eine entstandene Plaqueruptur kausal ist. [24]

Eine weitere häufige Ursache für thromboembolische Ereignisse stellen Herzerkrankungen dar. Alter und systemische vaskuläre Risikofaktoren sind die Hauptgründe für eine Kardiopathie, die zum Vorhofflimmern und eventueller Thrombenbildung führen kann. Unter dem VHF kommt es zur kontraktilen Dysfunktion des linken Atriums die in einer Stase des atrialen Blutausstoms resultiert und somit eine Thrombenbildung begünstigt. Im Laufe der Zeit bewirken die anhaltenden Dysrhythmien einen strukturellen Umbau des linken Atriums, welcher das thromboembolische Risiko noch weiter erhöht. Kommt es zu einem Schlaganfall, so kann das Embolierisiko durch post-stroke assoziierte Inflammation, die zum Fortschreiten der artherosklerotischen Plaques führt, weiter ansteigen und somit das Risiko für einen erneuten Schlaganfall in der Zukunft erhöht werden. [27]

Seltener ist eine paradoxe Embolie, bei der ein venöser Thrombus bei Menschen mit angeborenem Herzfehler (Atriumseptumdefekt (ASD) bzw. persistierendem Foramen ovale (PFO)) in das arterielle System gelangen kann.

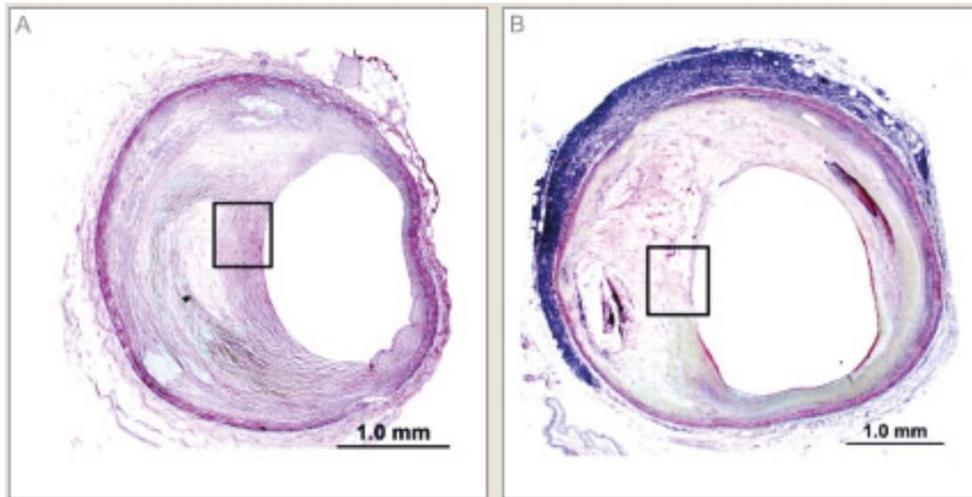


Abbildung 3: Histologisches Schnittbild einer fibrösen Plaque

(a) Plaque mit hohem Kollagen- und niedrigem Lipidgehalt mit wenig Entzündungsquellen und einer dicken fibrösen Kappe (Box) (b) Plaque mit hohem Lipidgehalt und vielen Entzündungsquellen (nekrotischer Kern) mit einer dünnen fibrösen Kappe (Box). Bilder adaptiert von Chandrashekar et al. (2010) [30]

2.1.2.4 Nekroseentstehung und Inflammation

Eine arterielle Gefäßokklusion bewirkt multiple lokale pathophysiologische Prozesse: Azidose, Aufhebung der Zellhomöostase, Exzitotoxizität und die Zerstörung der Blut-hirnschranke mit Infiltration von Leukozyten. Aufgrund dieser Mechanismen kommt es durch Apoptose und Nekrose zum Untergang von neuronalen Zellen. In der Frühphase eines Hirnschadens führt die Reaktion des Immunsystems zu einer potentiellen Vergrößerung des Infarktkerns und der daraus resultierenden Verkleinerung der Penumbra. Inflammation und Immunreaktion haben daher sowohl eine schädliche, als auch eine protektive Wirkung auf das betroffene Parenchym, indem sie das geschädigte, aber noch zu rettende, Hirngewebe stimulieren und die Reparatur vorbereiten. In Folge der

Ischämie kommt es über das autonome Nervensystem zu einer reaktiven Suppression der Lymphorgane und damit einhergehend zu einem erhöhten Infektionsrisiko, welches großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Schlaganfallpatienten hat. [46]

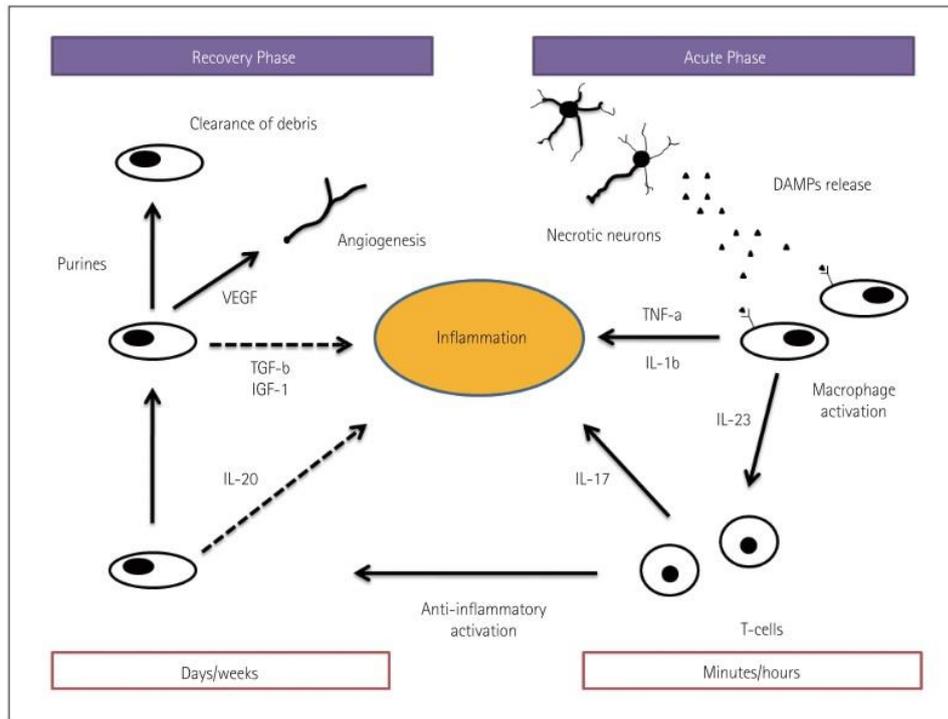


Abbildung 4: Postischämische Inflammation

Nekrotische Neuronen entsenden in der akuten Phase DAMPs (damage-associated molecular patterns), welche Makrophagen aktivieren, die durch die Freisetzung von proinflammatorischem TNF-alpha und IL-1b die Entzündung entfachen und gleichzeitig, mit Hilfe von Interleukin-23, T-Zellen dazu anregen IL-17 zu entsenden und dadurch die Entzündungsreaktion weiter voranzutreiben. Nach einigen Tagen switchen die T-Zellen zu einem antiinflammatorischen Phenotyp und beginnen mit der Freisetzung von entzündungshemmenden Cytokinen (u.a. IL-20). In dieser Phase wird zerstörtes Gewebe beseitigt und die Angiogenese durch Wachstumsfaktoren (IGF-1, TGF-beta, VEGF) angeregt. Bild adaptiert von Vidale et al.(2017) [46]

2.1.3 Klassifikation von Schlaganfällen

Der Schlaganfall ist ein heterogenes Syndrom, das von verschiedenen Krankheitsmechanismen verursacht wird, welche in einer Unterbrechung des zerebralen Blutflusses resultieren und dadurch Schädigungen am Hirnparenchym hervorrufen. Man unterscheidet zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall (intrazerebrale Blutung / Subarachnoidalblutung), wobei 80-85% auf den ischämischen Schlaganfall entfallen. In den Industrieländern zählt der Schlaganfall zu den Haupttodesursachen und ist einer der Hauptverursacher von Langzeitbehinderungen. Die Atherosklerose der Karotiden gilt bei weitem als die am meisten prädisponierende Kondition für einen ischämischen Schlaganfall. [29]

2.1.3.1 Lakunärer Infarkt

Lakunäre Infarkte sind kleine subkortikale Infarkte (Durchmesser max. 1,5 cm), die von mikroangiopathischen Veränderungen der tiefgehenden Hirnarterien (lentikulosträre Äste des Mediahauptstamms) verursacht werden. Da zwischen diesen Ästen kein Kollateralnetz ausgebildet ist, kommt es bei einem Gefäßverschluss zur Infarzierung eines kleinen kugelförmigen Bereiches, der sogenannten Lakune. Häufigste Lokalisationen sind die Basalganglien, Capsula interna, Thalamus, Corona radiata und Pons mit einem Durchmesser < 15 mm. Die lakunären Infarkte machen 15-25 % aller ischämischen Schlaganfälle aus. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu und Studien zeigen ein vermehrtes Auftreten bei männlichen Patienten. [1] Das Outcome eines lakunären Infarktes ist generell besser, als das der anderen Infarktsubtypen. Etwa 70-80% der Patienten mit lakunärem Infarkt sind 1 Jahr nach dem Ereignis funktionell kaum oder gar nicht eingeschränkt (weniger als 50% bei nicht-lakunären Infarkten). Die 30 Tage Überlebensrate fällt mit etwa 96-97% ebenfalls positiver aus (etwa 85% bei nicht-lakunären Infarkten). Das Risiko eines rekurrenten Infarktes beträgt nach einem Jahr etwa 10% und ist damit in etwa gleich dem Rezidivrisiko der anderen Infarktsubtypen. [1] Die zwei wichtigsten Risikofaktoren stellen Bluthochdruck und Diabetes Mellitus dar. Des Weiteren spielen Hypercholesterinämie und langjähriger Nikotinkonsum, sowie genetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von lakunären Infarkten. [45]

2.1.3.2 Territorialinfarkt

Der Territorialinfarkt resultiert aus einer Embolie einer der oberflächlichen Äste der A. cerebri media (ACM oder MCA). Dieser Infarkttyp ist durch ein plötzlich auftretendes fokal kortikales Defizit charakterisiert. Der Infarkt betrifft das Territorium des entsprechenden ACM-Astes. Im Unterschied zu den lakunären Infarkten ist immer ein Abschnitt der Hirnrinde betroffen und sie weisen ein größeres Infarktvolumen auf. [9]

2.1.3.3 Grenzzoneninfarkt

Grenzzoneninfarkte (Wasserscheideninfarkte) treten in der Übergangszone zwischen den Versorgungsgebieten von zwei großen Hirnarterien auf und sind für etwa 10% aller Hirninfarkte verantwortlich. Pathophysiologisch ist diese Infarktform noch nicht vollständig erforscht, aber es wird davon ausgegangen, dass in den distalen Gefäßgebieten das Infarktrisiko durch eine verminderte Perfusion erhöht wird (Ischämieprinzip der letzten Wiese). Grenzzoneninfarkte lassen sich noch einmal in kortikale und subkortikale Infarkte unterteilen, je nachdem ob sie in den äußeren oder inneren Hirnarealen auftreten. Dabei unterscheidet sich zusätzlich die Pathophysiologie: kortikale Infarkte werden in der Regel von Embolien verursacht, während subkortikale Infarkte eher mit einer bestehenden Hypoperfusion assoziiert werden. [32]

2.1.4 Risikofaktoren

Die traditionellen Risikofaktoren für einen Schlaganfall können in modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden. Zu den modifizierbaren Faktoren zählen Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, Rauchen, Übergewicht und Erkrankungen der Karotiden. Nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und familiäre Prädisposition. Als neuartige Schlaganfall-Risikofaktoren gelten Hyperhomocysteinämie, erhöhte Blutgerinnungsneigung und ausgewählte Biomarker, wie z.B. Fetuin-A. [40]

2.1.4.1 Hypertonie

Hypertonie gilt als der bedeutendste beeinflussbare Risikofaktor für Schlaganfälle. Die Prävalenz der Hypertonie steigt mit dem Lebensalter und ihr kommt bei immer höherer durchschnittlicher Lebenserwartung eine besondere Bedeutung zu. Schon ab Blutdruckwerten von 115 mmHg systolisch und 75 mmHg diastolisch aufwärts lässt sich eine progressive Zunahme und ein linearer Zusammenhang von ischämischem Herzinfarkt bzw. ischämischem Insult und dem Tod des Patienten erkennen. Ferner führt jede weitere Steigerung des systolischen Blutdruckes um 20 mmHg und des diastolischen Blutdruckes um 10 mmHg zu einer Verdopplung der Sterblichkeit. [40]

Obwohl diverse Behandlungsmethoden der Hypertonie existieren, ist sie dennoch weit in der Gesellschaft verbreitet und die möglichen Folgen werden von den Betroffenen häufig unterschätzt. Studien zu diesem Thema haben gezeigt, dass nur 60% der an Hypertonie leidenden Menschen sich ihrer Hypertonie bewusst waren. Des Weiteren führt die Behandlung, nach erfolgter Diagnose des Bluthochdruckes, nur bei einer Minderheit (etwa 1/3) der Patienten zu einer effektiven Blutdrucksenkung, da die Compliance zur Veränderung der Essgewohnheiten und die Bereitschaft zu sportlichen Betätigungen bei der Mehrheit der Patienten eher gering ist. Dem folgend sollte bei der Behandlung besonderes Gewicht auf die Aufklärung der Patienten und regelmäßige Follow-up-Untersuchungen des Blutdruckes gelegt werden. [40]

2.1.4.2 Diabetes

Diabetes gilt als bekannter Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen und ischämische Schlaganfälle. Selbst bevor sich ein Diabetes manifestiert hat, können abnorme Blutglukosewerte schwere gesundheitliche Konsequenzen nach sich ziehen. In diversen Studien konnte eine Korrelation von erhöhter Insulinresistenz und erhöhtem Schlaganfallrisiko nachgewiesen werden (Pyorala, Miettinen et al. 2000; Kernan, Inzucchi et al. 2002; Kaarisalo, Raiha et al. 2006; Vermeer, Sandee et al. 2006). Bei Patienten mit bereits stattgehabter TIA oder Insult führt eine pathologische Glukosetoleranz zu einer Verdopplung des Schlaganfallrisikos. Eine möglichst frühe Intervention, bestehend aus pharmakologischer Behandlung und Lebensstilveränderungen, können die Manifestation eines Diabetes verhindern oder hinauszögern. Das Risiko von cerebrovaskulären Erkrankungen kann so gesenkt und das Outcome eines möglichen Schlaganfalles positiv beeinflusst werden. Eine bestehende Hyperglykämie kann eine ischämische Penumbra vergrößern und somit das neurologische Outcome verschlechtern. Des Weiteren erhöht Diabetes die Post-Insult Mortalität. [40]

2.1.4.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an Vorhofflimmern zu erkranken beträgt für 40 jährige Frauen und Männer etwa 25 %. Bei 15% aller Schlaganfälle ist Vorhofflimmern die diagnostizierte Ursache und verglichen mit nicht-VHF assoziierten Schlaganfällen ist die Sterblichkeit und der Behinderungsgrad erhöht. Der CHA₂DS₂-VASc-Score wird genutzt, um das individuelle Schlaganfallrisiko zu bestimmen und über eine mögliche dauerhafte orale Antikoagulation der Patienten zu entscheiden. Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score < 1 haben ein Schlaganfallrisiko von etwa 1% pro Jahr. [40] Schlaganfälle, die auf kardioembolische Ereignisse bei VHF zurückgehen, sind häufig besonders schwer und zeigen ein besonders hohes Rezidivrisiko. Damit kommt der raschen oralen Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe eine besondere Bedeutung zu und sollte schon in der Stroke Unit begonnen werden. Ab den 50er Jahren wurden vor allem Hydroxycumarine (Phenprocoumon, Warfarin) zur Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Produktion von Gerinnungsfaktoren eingesetzt. Jedoch birgt der Einsatz

von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) das Risiko von schweren Blutungskomplikationen und ist therapeutisch schwierig zu steuern. Selbst bei engmaschigen Kontrollen befindet sich die Antikoagulationsintensität häufig nicht im gewünschten Zielbereich. [26] Als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten werden seit einigen Jahren NOAKs (Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien) eingesetzt. Diese besitzen gegenüber den VKAs diverse Vorteile: besseres Nutzen-Risiko-Profil, vorhersagbare Wirkung, weniger Medikamenteninteraktionen und eine kürzere Halbwertszeit. Zu den für die systemische Embolie- und Schlaganfallprophylaxe zugelassenen NOAKs zählen Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. Zu Dabigatran steht ein sofort wirkendes Antidot zur Verfügung, welches die Gerinnungshemmung umgehend aufhebt. Unter der Behandlung mit NOAKs ist, im Vergleich zu einer VKA-Therapie, das Risiko für schwere intrakranielle Blutungen und Schlaganfälle signifikant verringert. Gleichzeitig steigt jedoch das Risiko für gastrointestinale Blutungen an. [5]

Nach den aktuellen Leitlinien sollte zur Antikoagulation und Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, aufgrund der signifikant niedrigeren intrakraniellen Blutungsgefahr und besserer Therapiesteuerbarkeit, NOAKs der Vorzug vor Vitamin-K-Antagonisten gegeben werden. [36]

2.1.4.4 Hyperlipidämie

Die Hyperlipidämie ist ein bekannter Risikofaktor für schwerwiegende vaskuläre Erkrankungen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Eine über längeren Zeitraum bestehende Hyperlipidämie gilt als einer der Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose und kann schlussendlich zur Entwicklung eines Schlaganfalles führen. Durch erhöhte Cholesterolllevel bewirkte Schlaganfälle zeigen jedoch häufig ein verbessertes Early-Outcome hinsichtlich der Behinderungsrate. Durch die Hyperlipidämie entwickelt sich der Insult in einem eher frühen Stadium der Artherosklerose. Die Schädigung einer bestimmten zerebralen Arterie wird beschleunigt und führt dann zu einem früheren, aber auch weniger schwerwiegenden Schlaganfall. [43]

2.1.4.5 Tabakkonsum

Tabakkonsum gilt als ein unabhängiger Schlaganfallrisikofaktor, der das Risiko um etwa 50% im Vergleich zu einem Nichtraucher anhebt. Dabei steigt das Risiko proportional zu der pro Tag konsumierten Menge Tabak. Daher ist die Aufgabe des Rauchens als eine effektive Maßnahme zur Schlaganfallrisikoreduktion anzusehen. Allen Patienten, die bereits in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder eine TIA hatten, ist ein kompletter Rauchverzicht anzuraten. [40]

2.1.4.6 Übergewicht

Übergewicht ist ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor. Im Vergleich zu normalgewichtigen Personen haben Übergewichtige ein etwa dreimal so hohes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Vor allem abdominelles Fett stellt ein besonderes Risiko dar. Bei übergewichtigen Personen finden sich außerdem vorgenannte prävalent assoziierte Schlaganfallrisikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes und Hyperlipidämie besonders häufig. [40]

2.1.4.7 Geschlecht

Das weibliche Geschlecht weist sowohl ein erhöhtes Lebenszeit-Schlaganfallrisiko, als auch eine höhere Post-Insult-Mortalität auf. Die Ursache liegt in der höheren Lebenserwartung von Frauen und dem damit einhergehenden höheren Alter, als einem der stärksten unabhängigen Schlaganfallrisikofaktoren und negativem Prädiktor des klinischen Outcomes. Frauen und Männer zeigen des Weiteren Unterschiede in ihren Risikofaktorprofilen und der Schlaganfallätiologie. Gerade bei der Ätiologie lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennen. So liegt dem Schlaganfall bei Frauen wesentlich häufiger eine kardioembolische, als eine thromboembolische Genese zu Grunde. Gleichzeitig überwiegen bei ihnen die territorialen Schlaganfälle gegenüber den Lakunar- und Grenzzoneninfarkten. Besonders im Zusammenhang mit Vorhofflimmern zeigt sich bei Frauen ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko. Bei Männern hingegen stellen Hyperlipidämie und langjähriger Tabakkonsum die Hauptrisikofaktoren dar.

kofaktoren dar, die häufiger als bei Frauen zu asymptomatischer oder symptomatischer hochgradiger Stenosierung der ACI führen. Bei Männern überwiegen die Lakunar- und Grenzzoneninfarkte gegenüber den territoriellen Schlaganfällen. [18]

2.1.5 Sekundärprävention

Mit einer Frühmobilisation sollte so früh wie möglich begonnen werden, um den typischen Komplikationen in Folge von Schlaganfällen, wie Aspirationspneumonien, tiefen Beinvenenthrombosen und Dekubitalgeschwüren entgegenzuwirken. Transnasale Magensonden können bei Schluckstörungen helfen das Auftreten von Aspirationspneumonien zu reduzieren. Patienten mit einem hohen Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien sollte prophylaktisch niedrigdosiertes subkutanen unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin verabreicht werden. Bei einigen Patienten kann auf einen Schlaganfall ein zusätzlicher epileptischer Anfall folgen. Durch die Gabe von Antiepileptika können wiederholte Anfälle vermieden werden. [13]

2.1.5.1 Embolie

Nach einem nicht-kardioembolischen ischämischen Schlaganfall basiert die Sekundärprophylaxe auf der dauerhaften Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Kombination ASS/Dipyridamol, Clopidogrel). In den ersten 48-72 Stunden ist das Risiko eines erneuten Schlaganfalls am höchsten und kann durch die Gabe eines TAH effektiv gesenkt werden. [14]

Eine kardiale Embolie auf Grund von Vorhofflimmern (VHF) verursacht jeden fünften ischämischen Schlaganfall. Betroffene Patienten haben häufig ein schlechteres Outcome und ein höheres Rezidivrisiko, als Patienten mit anderen zugrunde liegenden Schlaganfallursachen. Das Embolierisiko (Rezidiv-Schlaganfall oder systemische Embolie) bei bereits stattgehabtem Schlaganfall liegt abhängig von diversen Risikofaktoren zwischen 4 % und 18 % pro Jahr. Der CHA₂DS₂-VASc-Score wird zur Risikoprädiktion bei Patienten mit VHF angewandt und beinhaltet die Faktoren Herzinsuffizienz, Hyper-

tonie, Alter > 65 bzw. > 75 Jahre, Diabetes, stattgehabter Schlaganfall / TIA / systemische Embolie, Gefäßerkrankungen und weibliches Geschlecht. Dem gegenüber steht der HASBLED-Score zur Abwägung des Blutungsrisikos bei blutverdünnender Therapie mit den Faktoren Hypertonie, pathologische Nieren- / Leberwerte, stattgehabter Schlaganfall / Blutung, labile INR-Werte, Alter > 65 Jahre, und Drogen- / Alkoholabusus. Eine orale Antikoagulation sollte bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall und permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern sekundärprophylaktisch erfolgen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. [14]

2.1.5.2 Hirnödem

Ein Hirnödem entwickelt sich in den meisten Fällen 24-48 Stunden nach dem Schlaganfall und erhöht den intrakraniellen Druck, so dass auch von der Ischämie nicht direkt betroffene Hirnareale durch starke Kompression geschädigt werden können. Komplette Mediainfarkte bei jüngeren Patienten verursachen häufig massive fokale Hirnschwellungen. Bei Nichtbehandlung kann der ansteigende intrakranielle Druck innerhalb von 2 bis 4 Tagen zur Kompression von lebenswichtigen Hirnarealen und damit zum Tod des Patienten führen (Mortalität bis 80%). Eine antiödematöse bzw. operative Therapie (dekompressive Kraniektomie) sollte daher frühestmöglich begonnen werden. [13]

2.1.5.3 Hyperlipidämie

Weitere Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall sind ein erhöhtes LDL-Cholesterin (LDL-C) und postprandiale Triglyzeride. HDL-Cholesterin (HDL-C) hat hingegen eine protektive Wirkung in Bezug auf den ischämischen Schlaganfall. Zur Basisdiagnostik zählt daher die regelmäßige Erfassung von LDL-C / HDL-C und der Triglyzeride. Eine Therapie mit einem Statin sollte bei Patienten mit stattgehabtem ischämischen Schlaganfall eingeleitet werden und eine erste Therapiekontrolle 6 Wochen nach dem Schlaganfall erfolgen. [14]

2.2 Diagnostik

2.2.1 CT / MRT

In der Schlaganfalldiagnostik gilt das CCT als die wichtigste apparative Untersuchung und sollte so früh wie möglich durchgeführt werden. Die MRT Untersuchung kann die CCT ersetzen, insofern sie unmittelbar zu Verfügung steht und eine Blutung mit einer geeigneten Gradienten-Echo-Sequenz ausschließen kann. Zu den weiteren Basisuntersuchungen zählen Routinelaborparameter (Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Elektrolyte, Nierenwerte), EKG und Pulsoxymetrie. Eine CT-oder MR-Angiografie kann die Auswahl von möglichen Rekanalisierungspatienten mit Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss (NIHSS ≥ 10) unterstützen. [13] Zur Differenzierung zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer zerebralen Ischämie muss eine zerebrale Bildgebung durchgeführt werden. CCT und MRT weisen hier eine vergleichbare Sensitivität auf. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit und der schnellen Durchführbarkeit der nativen CT gilt diese als die diagnostische Standardmethode. In der CT lassen sich ab etwa 2 Stunden nach Symptombeginn die ersten Frühzeichen in Form von Hypodensitäten, verstrichene Sulci, sowie eine verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien erkennen. Bei einem Verschluss der A. cerebri media (ACM) kann sich zudem ein hyperdenses Mediazeichen zeigen, das auf einen Thrombus im Gefäß hindeutet. Mit Hilfe einer Perfusion-CT kann weiter kritisch minderperfundiertes, aber noch vitales Gewebe (Penumbra) von nicht mehr zu rettendem Gewebe (Infarktkern) differenziert werden. Bei der MRT-Diagnostik wird eine diffusionsgewichtete-, eine perfusionsgewichtete-, eine blutungssensitive- und eine T2-gewichtete Sequenz erstellt. Der frühe Nachweis von Ischämien zählt zu den Vorteilen der MRT-Untersuchung. Gerade bei Patienten, die zeitlich jenseits des 4,5 Std Lysefensters liegen, kann mit einem Diffusion-Perfusion Mismatch identifiziert werden, ob eine Lysetherapie noch erfolgversprechend ist. Bei Patienten mit unklarem Zeitfenster (z.B. bei Wake-up Stroke) kann per Flair-DWI-Mismatch geklärt werden, ob der Symptombeginn länger als 4,5 Std zurück liegt. [42]

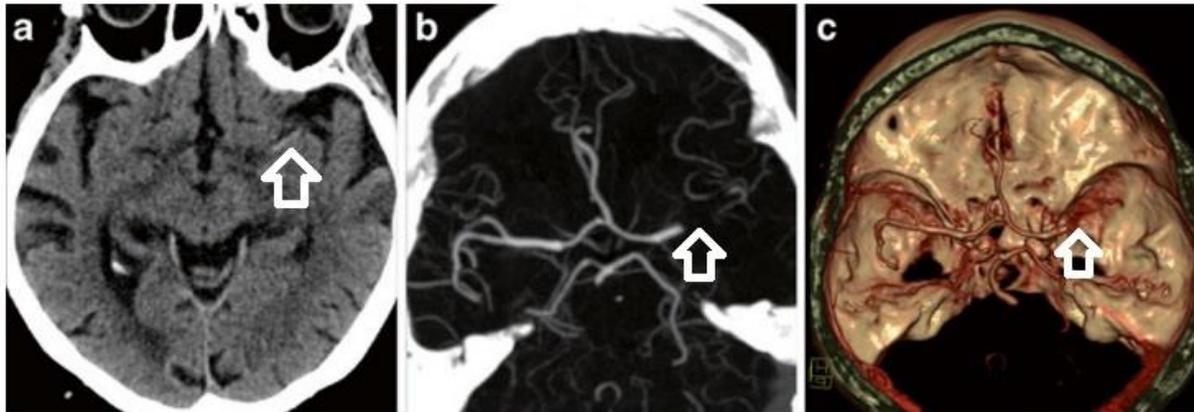


Abbildung 5: Hyperdenses Mediazeichen im CT

(a) Das hyperdense Mediazeichen im CT weist auf einen möglichen akuten Thrombus in der linken ACM hin. (b) In der CT Angiographie zeigt sich die Obliteration der linken ACM und ist beweisend für einen thrombotischen Verschluss. (c) VRT-Rekonstruktion mit sichtbarem Blutstromabrisse in der linken ACM aufgrund des Thrombus. Bilder adaptiert von Vymazal et al. (2012) [47]

2.2.1.1 T1- und T2- Gewichtung

In der T1-Gewichtung des MRT stellt sich fettreiches Gewebe (z.B. weißes Hirnparenchym) hyperintens dar. Knochen, Bänder und Wasser sind hingegen signalarm und erscheinen daher hypointens. Die T2-Gewichtung eignet sich hingegen zur Ödemdetektion, da sie Wasser (Liquor) hyperintens darstellt. Fett erscheint ebenfalls hyperintens, jedoch in geringerem Ausmaß als in der T1-Gewichtung. Knochen und Bänder sind in T2w, ebenso wie in T1w, hypointens. [49]

2.2.1.2 DWI und ADC

Diffusion-weighted imaging (DWI) basiert auf der molekularen Diffusion von Protonen im Gewebe. Hohe Diffusionswerte werden hypointens und niedrige Diffusionswerte hyperintens dargestellt. Da es bei einer Ischämie zu einem zytotoxischem Ödem und daraus resultierender gestörter Diffusion von Wassermolekülen kommt, erscheint das ischämische Areal in der DWI-Sequenz hell. Mit Hilfe von ADC-Maps (apparent diffusion

co-efficient) kann die Mobilität von Protonen im Gewebe dargestellt werden. Diese ist in hyperzellularem Gewebe eingeschränkt, in ödematösem Entzündungsareal hingegen erhöht. Da ADC-Maps eine Art Negativbild der DWI-Sequenz sind, erscheinen die ischämischen Bereiche hypointens. [49] Der sogenannte T2-shine-through Effekt kann mit Hilfe der ADC-Maps erkannt werden. Dabei handelt es sich um hyperintense Areale in der DWI-Sequenz, die jedoch nicht auf eingeschränkter Diffusion beruhen, sondern Folge eines durchscheinenden hohen T2-Signals (aufgrund früher Ödembildung bei Blut-Hirn-Schrankenstörung) sind. Wahre ischämische Areale lassen sich durch den direkten Vergleich von DWI-Sequenz mit ADC-Maps erkennen: Deckungsgleiche Hyperintensität in beiden Sequenzen deutet auf den T2-shine-through Effekt hin. [4]

2.2.1.3 FLAIR

Die T2w-ähnliche FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) ermöglicht durch eine lange Inversionszeit des Magnetfeldes hochauflösende Bildgebung mit Signalunterdrückung des Liquor. Daher eignet sie sich besonders periventrikuläre Läsionen bei geringen Kontrastunterschieden sichtbar zu machen. [49] Die ischämischen Areale in der FLAIR-Sequenz sind zumeist erst 6-12 Stunden nach den ersten Schlaganfallsymptomen erkennbar. In Kombination mit der DWI-Sequenz lassen sich bei Wake-up Strokes Rückschlüsse auf den genauen Insultzeitpunkt ziehen: Ist der DWI-Befund positiv und der FLAIR-Bildgebungsbefund negativ, so handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen weniger als 6 Stunden alten Schlaganfall. [4]

2.2.1.4 Time-of-Flight

Die TOF-Sequenz (Time-of-Flight) wird vor allem zur kontrastmittelfreien, hochauflösenden neurovaskulären Angiographie und Detektion von Stenosen, Dissektionen oder Aneurysmen verwendet. Das in die Gefäße neu einfließende Blut erfährt durch den Eintritt in das Magnetfeld eine hohe initiale Spinverstärkung und wird aufgrund der hohen Signalstärke, im Vergleich zum umgebenden bereits spinesättigten Gewebe, hyperintens dargestellt. [49]

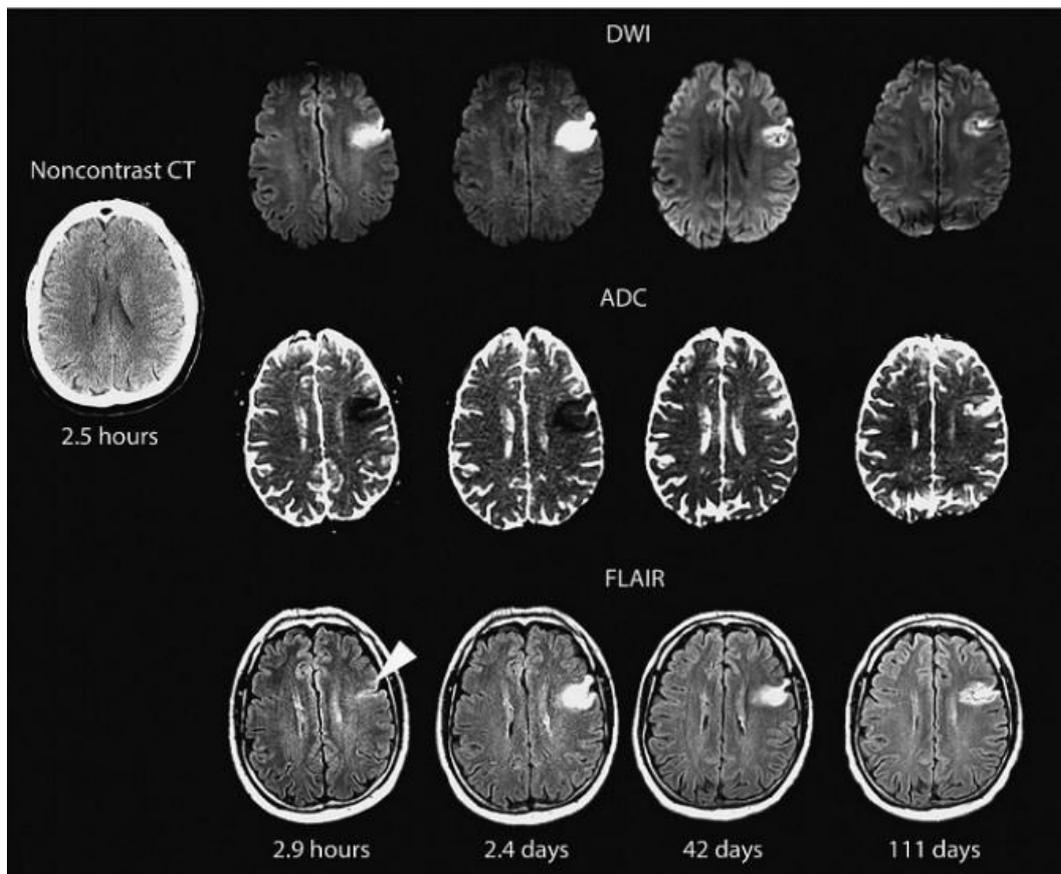


Abbildung 6: Multimodale MRT-Bildgebung

DWI-, ADC- und FLAIR-Sequenzen im zeitlichen Verlauf bei einem linksseitigen Hirninfarkt. Bereits nach 3 Stunden ist das Infarktareal sowohl in der DWI-Bildgebung, als auch in der ADC-Map gut sichtbar. Das CT-Bild (ohne Kontrastmittel) ist zu diesem Zeitpunkt noch vollkommen unauffällig. In der frühen FLAIR-Sequenz zeigen sich nur leichte abnormale Hyperintensitäten (weißes Dreieck). Bilder adaptiert von Wu et al. (2011) [31]

2.2.2 Diffusion-Perfusion Mismatch

Die MRT-Sequenzen DWI (Diffusion-weighted Imaging) und PWI (Perfusion-weighted Imaging) sind in Kombination besonders geeignet Schlaganfälle mit persistierender Penumbra zu identifizieren. Ein signifikantes DWI-PWI Mismatch liegt vor, wenn das Penumbravolumen mindestens 20% des Infarktkernvolumens entspricht. Ein Mismatch-Profil (kleines Läsionsvolumen in DWI- und großes in PWI-Sequenz) weist auf vermutlich gutes Outcome hin, sofern eine Reperfusion umgehend eingeleitet wird. Ein malignes Profil hingegen (großes Läsionsvolumen in DWI- und PWI-Sequenz) deutet auf ein eher schlechtes Outcome hin, da keine bis kaum Penumbra vorhanden ist. [31]

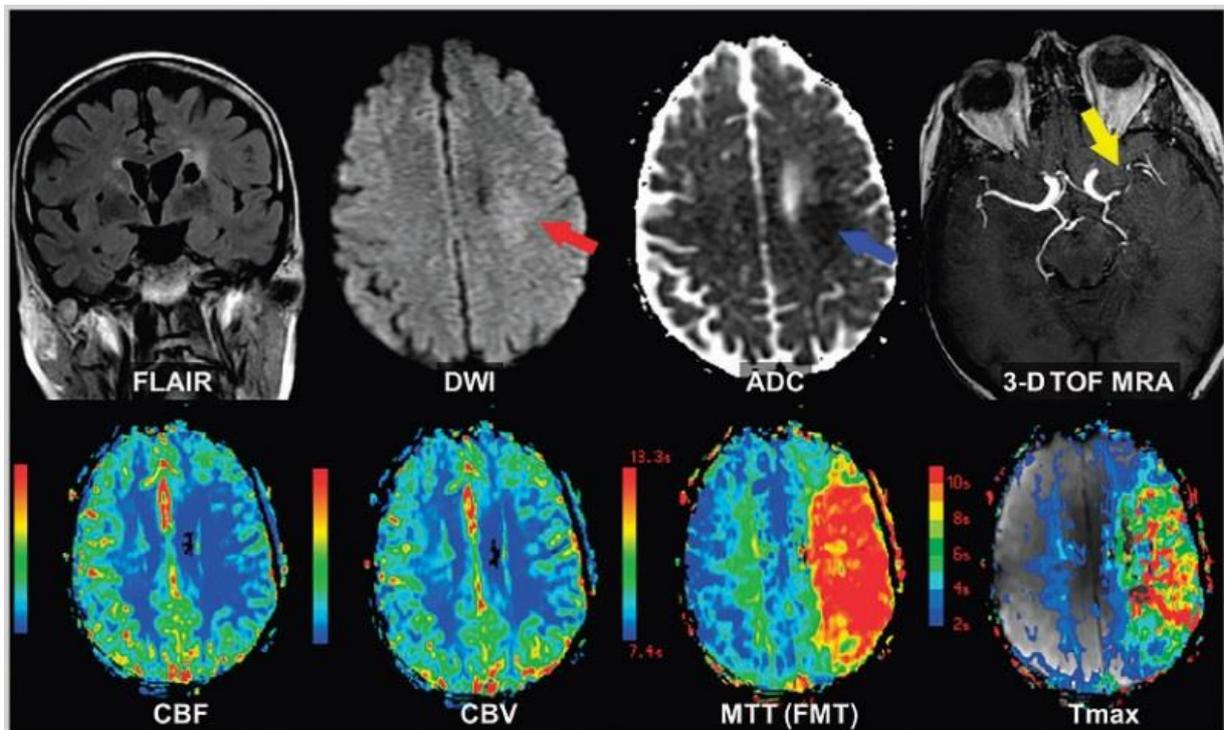


Abbildung 7: DWI-PWI Mismatch

DWI und ADC zeigen einen linksseitigen semiovalen Bereich (roter und blauer Pfeil), der Diffusionsänderungen aufweist. Die FLAIR-Sequenz zeigt keine korrespondierenden Signale. In der Time-of-Flight Gefäßdarstellung erkennt man eine Okklusion der linken ACM (gelber Pfeil). Die Perfusionsskane (untere Reihe) zeigen relativ normale CBF und CBV, wohingegen die MTT und TTP (Tmax) linksseitig deutlich verlängert sind und auf ein Target-Mismatch Profil hindeuten. Bilder adaptiert von Rowley et al. (2013) [31]

2.2.3 DSA

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ermöglicht die detaillierte Darstellung von Gefäßverläufen und zeichnet sich besonders durch eine sehr hohe Darstellungsauflösung aus. Während die CT-Angiografie nur statische Untersuchungen der Gefäße ermöglicht, lassen sich mit Hilfe der DSA Gefäße in Echtzeit dynamisch darstellen. Die Auflösung ist dabei sowohl zeitlich, wie auch örtlich besser, als bei der dynamischen MR-Angiographie.

Zunächst wird ein natives digitales Röntgenbild (Maskenbild) von der zu untersuchenden Region angefertigt. Anschließend wird unter Verwendung von Kontrastmittel ein zweites digitales Röntgenbild (Füllungsbild) derselben Region erzeugt. Ein Computer subtrahiert anschließend das Maskenbild von dem Füllungsbild, sodass ein Subtraktionsbild entsteht, das nur noch die mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße der Region überlagerungsfrei darstellt. Bei vorliegenden Gefäßpathologien kann eine interventionelle Therapie (bsp. Revaskularisation) umgehend eingeleitet werden. [11]

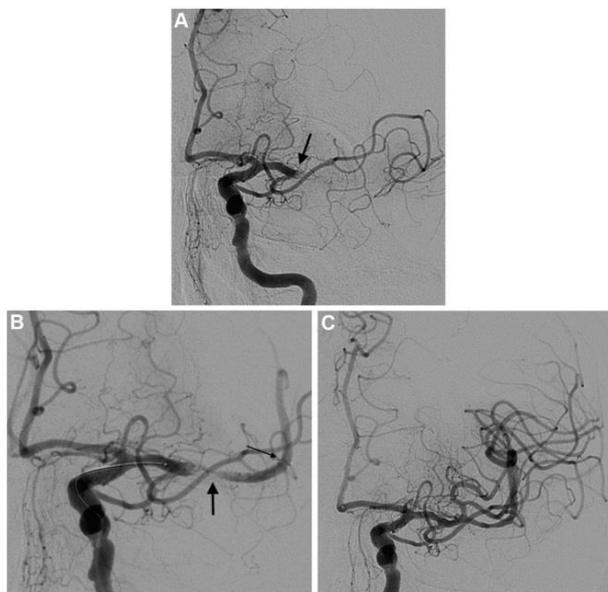


Abbildung 8: DSA-Bildgebung eines thrombotischen Verschlusses der linken ACM

(a) Akuter Verschluss der linken Arteria cerebri media (ACM). (b) Entfernung des Thrombus mit der Stent Retriever Technik. *kleiner Pfeil* : distale röntgendichte Markierung des Retrievers. *großer Pfeil*: Der entfaltete Stent drückt das Thrombusmaterial an die Gefäßwand und der Blutfluss wird umgehend wiederhergestellt. (c) Die ACM ist nach erfolgreicher Rekanalisation wieder vollständig eröffnet. Adaptiert von Papanagiotou et al. (2016) [37]

2.2.4 PCCT

Die Grundlage der modernen Schlaganfall Therapie ist die Reperfusion der ischämischen Penumbra und Erhaltung von bedrohtem, jedoch noch potentiell zu rettendem Hirnparenchym. [10] Ein großer Vorteil des PCCT ist die hohe Verfügbarkeit in Kliniken im direkten Vergleich mit der Verfügbarkeit von MRTs. Ein weiterer Vorteil ist die relativ geringe Zeiterfordernis (ungefähr 5 min). Außerdem ist die Qualität der Darstellung der kollateralen Zirkulation wesentlich besser zu beurteilen, als mit der Magnetresonanztomographie. Zu bedenken ist jedoch (gerade bei routinemäßigen Einsätzen des PCCT in Notfallsituationen) das Potenzial des intravenös verabreichten Kontrastmittels ernsthafte Nierenschädigungen zu verursachen. Daher sollte die Krankengeschichte des jeweiligen Patienten sorgfältig auf bereits bestehende Nierenvorerkrankungen geprüft, als auch aktuelle Laborwerte herangezogen werden. [10] Das Perfusions-CT (PCCT) liefert absolute und relative Informationen bezüglich der Hirnperfusionsparameter. Dazu zählen cerebral bloodflow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) und time to peak (TTP). MTT ist die Zeit zwischen arteriellem Einstrom und venösem Ausstrom. TTP (Tmax) repräsentiert die vergangene Zeit bis zur maximalen Anreicherung des Kontrastmittels. CBV ist das Blutvolumen, das pro Masse Hirngewebe zur Verfügung steht und CBF steht für das Blutvolumen, das eine gewisse Masse Hirngewebe pro Zeit durchfließt. [29] Bei einer Verringerung des CBF wird durch die zerebrale Autoregulation eine adäquate CBV sichergestellt, indem die Kapillaren dilatieren und in der Folge eine Zunahme in MTT und CBV stattfindet. Sobald ein kritisches Level des CBF (normalerweise 20% des Normalwerts) erreicht ist, versagt die Autoregulation und es kommt zu einer Reduktion des CBV und CBF. Per PCCT lässt sich das ischämische bzw. durch den Infarkt bereits abgestorbene Areal des Gehirns bestimmen. Reversible Ischämien zeigen im PCCT eine Abnahme des CBF mit einem stabilen oder zunehmenden CBV. Irreversible Infarkte hingegen sind an einem gemeinsamen sehr niedrigen Level von CBF und CBV zu erkennen. [29] Die gewonnenen Daten werden von einer speziellen Software nachbearbeitet. Die Software wählt automatisch bestimmte Parameter aus und erstellt farbcodierte Perfusionsbilder mit deren Hilfe TTP, MTT, CBV und CBF für jedes Hirnareal berechnet werden können. [29] Ein kleines irreversibles Läsionskernvolumen in Relation zu einem großen Penumbrevolumen ist ein positiver Indikator für ein gutes Ergebnis hinsichtlich des Outcomes nach mechanischer Rekanalisierungstherapie. Daher ist es ungemein wichtig das Volumen des potentiell erhaltba-

ren Gewebes vorherzusagen, um gezielt Patienten für den Eingriff auszuwählen, die höchstwahrscheinlich von der Rekanalisierung profitieren werden und vergebliche Eingriffe zu vermeiden, die den Patienten zusätzlichen Schaden zufügen könnten. [17]

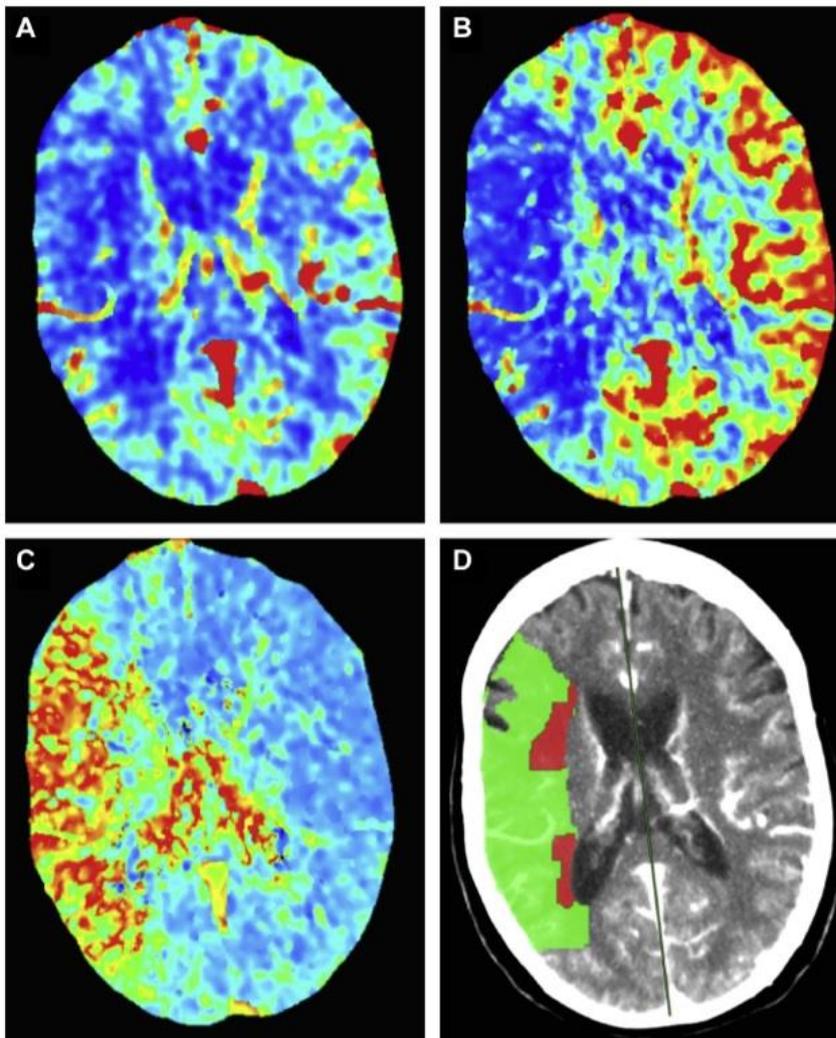


Abbildung 9: PCCT einer rechtsseitigen ACM Okklusion

(a) CBV ist im Seitenvergleich in der rechten Hirnhälfte etwas vermindert. (b) CBF ist in der rechten Hirnhälfte deutlich reduziert (blaue Färbung). (c) TTP ist rechtsseitig verlängert, was auf Kollateralkreisläufe hinweist (rote Färbung). (d) Der Infarktkern (rot) kann im Gegensatz zur Penumbra (grün) nicht hinreichend über Kollateralen mit Blut versorgt werden. Bilder adaptiert von Papanagiotou et al. (2016) [37]

2.3 Therapie

Die akute Schlaganfallbehandlung besteht aus der allgemeinen Behandlung (Basistherapie), der spezifischen Behandlung (Lyse, Rekanalisierung), einer frühen Sekundärprophylaxe, Vorbeugung von Komplikationen und einer möglichst frühen rehabilitativen Therapie. Die akuten neurologischen Symptome stehen zumeist im Vordergrund und die Basistherapie schafft optimale physiologische Parameter als Grundlage für eine weitere spezifische Behandlung. Zur Basistherapie zählen vor allem die Erhaltung der Vitalfunktionen und die Behandlung entgleister physiologischer Parameter (respiratorisch / kardiale Therapie, Ausgleich Flüssigkeits- / Elektrolythaushalt, Blutdruckkontrolle). Des Weiteren sollte die Körpertemperatur überwacht und im Falle von erhöhten Temperaturen ($>37,5^{\circ}\text{C}$) durch Gabe von antipyretischen Substanzen gesenkt werden, um eine Vergrößerung des Infarktareals zu vermeiden. [13] Der ischämische Schlaganfall sollte immer als ein medizinischer Notfall betrachtet werden. Selbst Patienten mit nur milde ausgeprägter Symptomatik sollten unverzüglich in die nächste Stroke Unit eingeliefert und vorrangig, als potenziell lebensbedrohlich erkrankt, behandelt werden. So wird sichergestellt, dass die Behandlung schnellstmöglich innerhalb der ersten Stunden nach Symptomauftritt eingeleitet werden kann (time is brain). [13]

2.3.1 Lyse

In Deutschland ist die systemische intravenöse Thrombolyse mit rtPA im Falle eines ischämischen zerebralen Insults bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Beginn der ersten Symptome ohne obere Altersgrenze zugelassen und empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Bei selektierten Patienten (per Mismatch-/ Kollateralendarstellung) kann auch im erweiterten Zeitfenster von bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn ein individueller Therapieversuch unternommen werden. Vor Beginn und während der Lysetherapie sollte der Blutdruck möglichst unterhalb von 185/110 mmHg liegen. [39] Zu den absoluten Kontraindikationen zählen u.a. schwere Blutgerinnungsstörungen (in den letzten 6 Monaten), Hirninfarkt oder eine intrakranielle OP (in den letzten 3 Monaten), vorbestehende hämorrhagische Diathese, sowie der Verdacht auf akute intrazerebrale Blutungen bzw. Subarachnoidalblutung. [18] Das klinische Outcome wird durch die Lysetherapie positiv beeinflusst, wobei gleichzeitig das Risiko für eine

symptomatische intrakranielle Blutung steigt. Umso mehr Zeit zwischen Ereignis und Lysebeginn vergeht, desto geringer ist der Nutzen der Lyse, bei gleichbleibendem Blutungsrisiko. Daher wird eine "Door-to-Needle-Time" von maximal 60 Minuten empfohlen. [42] Eine möglichst frühe Rekanalisation führt zu einer geringeren Infarktgröße und damit zu einem besseren klinischen Outcome. Daher sollte eine rt-PA Lyse, nach dem Ausschluss von Kontraindikationen, idealerweise innerhalb der ersten 90 Minuten nach Symptombeginn erfolgen. Unter einer bedeutenden neurologischen Verbesserung der Schlaganfallsymptomatik versteht man eine Verbesserung von mindestens 8 Punkten des NIHSS innerhalb der ersten 24 Stunden bzw. ein NIHSS von 0 oder 1 nach 24 Stunden. Eine bedeutende neurologische Verbesserung und eine frühzeitige Rekanalisation sind positive Prädiktoren für ein gutes klinisches Outcome nach 3 Monaten (berechnet anhand des mRS). Wichtige Faktoren für eine bedeutende neurologische Verbesserung nach sTL sind: Alter < 60 Jahre, Glucosespiegel < 8mmol/l und ein NIHSS von 4-16. Weiterhin lässt sich ein Geschlechterunterschied bezüglich des Erfolges der Lysetherapie beobachten: Frauen sprechen generell besser auf die sTL an, als männliche Patienten. [42] Die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern verursacht, je nach aktuell bestehender Medikation, ein individuell erhöhtes Blutungsrisiko bei der Lysetherapie. Bei einer ASS Vortherapie ist die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (siB) geringfügig erhöht. Jedoch werden der klinische Benefit und das Outcome nicht beeinträchtigt und die ASS-Monotherapie gilt nicht als direkte Kontraindikation der sTL. Eine Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel ist jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko einer siB assoziiert. [42] Die Gabe von rtPA ist im Off-Label-Use bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (INR < 1,7) vertretbar (relative Kontraindikation). Bei Einnahme direkter Faktor IIa- bzw. Xa-Inhibitoren müssen weitere sensitive Gerinnungstests (dilutierte Thrombinzeit, Faktor Xa-Bestimmung) durchgeführt werden, um die Risiken einer Therapie mit rtPA gegen den möglichen Benefit abwägen zu können. [39]

2.3.2 Mechanische Thrombektomie

Im Jahr 2015 konnten die Big Five-Studien (MR Clean [19], EXTEND IA [6], ESCAPE [23], SWIFT-PRIME [41] und REVASCAT [25]) zeigen, dass die mechanische Thrombektomie mit Stent-Retrievern der alleinigen systemischen Lyse-Therapie beim Outcome deutlich überlegen ist. Die mechanische Thrombektomie ist in einem Zeitfenster von 6 Stunden der Goldstandard bei akutem Gefäßverschluss des vorderen arteriellen Kreislaufs mit klinisch relevantem neurologischem Defizit. Insofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden die zusätzliche systemische Gabe von rtPA erfolgen. Wobei, unabhängig von einer möglichen Wirkung der Lyse, unverzüglich mit der mechanischen Thrombektomie begonnen werden sollte. Zur Indikationsstellung erfolgt schnellstmöglich eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (DSA, CTA, MRA). [39]

Bei mechanischen Thrombektomien kommen heutzutage hauptsächlich Stent-Retriever zur Anwendung. Dies sind spezielle selbstexpandierende Stents, die mit Hilfe eines Mikrokatheters so platziert werden können, dass bei Expansion des Stents der Thrombus fixiert wird und gegebenenfalls der Blutfluss sofort wieder hergestellt werden kann. Nach maximal 10 Minuten (normalerweise 3-5 Minuten), abhängig von der Lokalisation und Thrombusgröße, kann der Stent mitsamt dem Thrombus, bei eventueller gleichzeitiger Aspiration (SOLUMBRA-Technik), in den Führungskatheter zurückgezogen und geborgen werden. [28]

Zumeist wird über einen transfemorale Zugang ein 6-8 French Führungskatheter in der Zielarterie platziert. Ein flexibler 5-6 Fr Intermediärkatheter kann genutzt werden, um distalen Zugang zu dem verschlossenen Segment zu erlangen. Der Thrombus wird daraufhin mit einem Mikrokatheter durchstoßen. Die korrekte Positionierung der Mikrokatheterspitze distal des Thrombus sollte dann per DSA-Serie überprüft werden. Gleichzeitig kann so die ungefähre Länge des Thrombus bestimmt werden. Der Stent-Retriever wird freigesetzt, indem der Mikrokatheter langsam zurückgezogen und die Retrievereinheit gleichzeitig in der Position gehalten wird. Der Stent-Retriever sollte die ganze Länge des Verschlusses abdecken, um bei Entfaltung des Stents eine ideale Blutflusswiederherstellung zu ermöglichen. Unter gleichzeitiger Aspiration durch den Führungs-/ Intermediärkatheter wird die Retrievereinheit zusammen mit dem Mikrokatheter zurückgezogen und so der Thrombus geborgen.

Dieses Manöver kann mehrere Male wiederholt werden, um eine möglichst vollständige Eröffnung des verschlossenen Blutgefäßes zu erreichen. Um eine distale Migration von Thrombusfragmenten zu verhindern, kann ein spezieller Ballon-Führungskatheter eingesetzt werden. Durch die proximale Entfaltung des Ballons kann der anterograde Blutfluss dann während der Aspiration und Bergung des Thrombus kurzzeitig gestoppt werden. [10] Neben der primären Thrombusaspiration (ADAPT-Technik) wird auch oft eine Kombination von Stent-Retriever sowie zeitgleicher Verwendung eines Aspirationskatheters (SOLUMBRA-Technik) genutzt, um die Effektivität der Rekanalisierung zu erhöhen: Die am häufigsten genutzte Kombination besteht aus einem Solitaire-Retriever in Kombination mit einem Penumbra-Reperfusionskatheter. Es wird vermutet, dass durch die gleichzeitige Aspiration die Verbindung von Thrombus und Stent weiter gefestigt wird. Zusätzlich kann durch die per Aspiration verursachte Flusskontrolle eine distale Embolisation verhindert werden. [28]

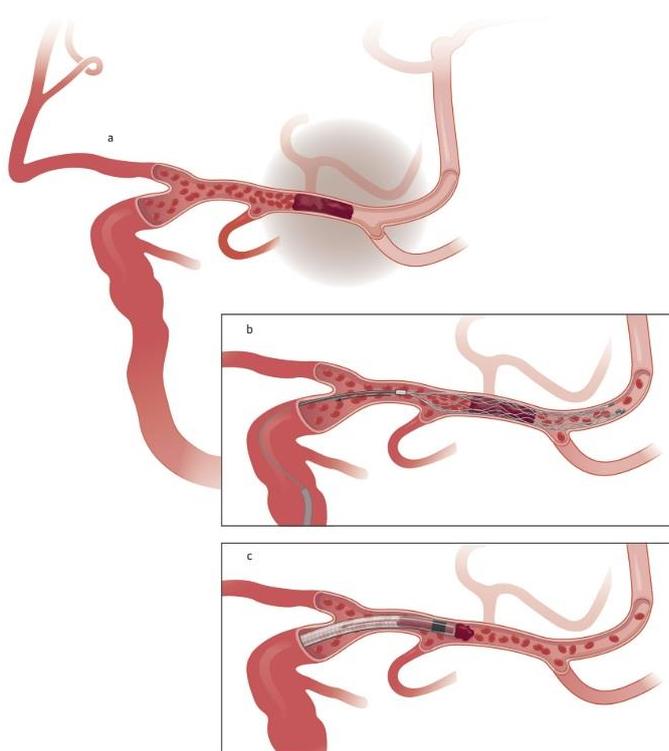


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Stent-Retriever- und ADAPT-Technik

(a) Akuter thrombotischer Verschluss der Arteria cerebri media (ACM). (b) Stent-Retriever Technik: Durch das Zurückziehen des entfalteteten Stent-Retriever wird der Thrombus entfernt und der Blutfluss umgehend wiederhergestellt. (c) ADAPT-Technik: Mit Hilfe eines großlumigen Aspirationskatheters wird der Thrombus angesogen und entfernt. Bilder adaptiert von Papanagiotou et al. (2016) [37]



Abbildung 11: Geborgenes Thrombusmaterial

Entfalteter Stent-Retriever mit extrahiertem Thrombusmaterial. Adaptiert von Papanagiotou et al. (2016) [37]

Die DAWN-Studie [35] konnte 2017 zeigen, dass eine mechanische Thrombektomie bei Schlaganfallpatienten auch bis zu 24 Stunden nach den ersten ischämischen Symptomen das Outcome positiv beeinflussen kann (2-Punkte Differenz im modified Rankin Scale). Es wurden gezielt Patienten auf einen Target-Mismatch (kleiner Infarktkern mit großer Penumbra) hin untersucht, bei denen die Erstsymptome bereits mehr als 6 Stunden zurücklagen. Dabei kamen Patienten mit einem NIHSS von über 10 und einem Infarktkern von unter 21ml (über 80 J.) bzw. unter 31ml (unter 80 J.) oder einem NIHSS von über 20 und einem Kern unter 51 ml (unter 80 J.) in Frage. Durch die Kombination von NIHSS und Bildgebung (PCCT / MRT) können geeignete Patienten für eine Spätintervention am besten identifiziert werden. [44]

2.3.3 Bridging

Da sich die mechanische Thrombektomie mittlerweile als Goldstandard bei der Behandlung des ischämischen Insults etabliert hat, wird die Lysetherapie bei den in Frage kommenden Patienten in Kombination mit der Thrombektomie eingesetzt. Dabei kommt das sogenannte Bridging- oder auch Drip and Ship-Konzept zum Einsatz: Das erstaufnehmende Krankenhaus leitet die i.v. Gabe von rt-PA (variable Dosis: 1/3 bis Normaldosis sTL) als Ersttherapie ein und verlegt den Patienten dann schnellstmöglich in ein überregionales Versorgungszentrum mit Stroke-Unit zur Katheterintervention. [42] Eine Alternative zum Bridging ist das Mothership-Konzept. Hierbei wird der Patient direkt in ein neurologisches Zentrum mit Möglichkeit zur mechanischen Thrombektomie transportiert, ohne zuvor ein näher liegendes peripheres Krankenhaus zur Lysetherapie anzufahren, um die Zeit bis zur Reperfusion so kurz wie möglich zu halten. Die Entscheidung ob ein Drip and Ship- oder Mothership-Ansatz verfolgt wird, hängt im Wesentlichen von der Entfernung zur nächsten neurologischen Spezialklinik ab. So wird gerade bei großen Distanzen und somit langen Transportwegen das Drip and Ship-Konzept bevorzugt. [34]

2.3.4 Stroke Unit

Stroke Units (SU) sind spezialisierte Schlaganfallstationen mit einem multidisziplinären Team bestehend aus Ärzten, Fachpflegern, Physio- und Ergotherapeuten, Logopäden, sowie Mitarbeitern des sozialen Dienstes. Jede Stroke Unit verfügt über weitreichende diagnostische Möglichkeiten: kraniale Computertomografie (CCT), Magnetresonanztomografie (MRT), digitale Subtraktionsangiografie (DSA) und neurosonologische Diagnostik. Häufig sind ebenfalls neurochirurgische und neuroradiologische Fachabteilungen an die Stroke Unit angeschlossen. Im direkten Vergleich zu der Behandlung in einer allgemeinen Klinik verbessert sich das Outcome bei Behandlung in einer SU erheblich und zeigt sich durch eine Reduktion der relativen Mortalität von 18-46%, des Risikos einer pflegerischen Abhängigkeit um 29% und der Notwendigkeit von vollständiger Pflege um ca. 25% (unabhängig von Geschlecht, Alter oder Schlaganfallstyp). [13]

2.3.5 Hyperglykämie und Hypoglykämie

Bei vielen Schlaganfallpatienten findet sich eine hyperglykämische Stoffwechsellage, die sich im Verlauf des Schlaganfalls extrem verschlechtern und eine Insulingabe erforderlich machen kann. Eine Hyperglykämie wirkt sich ungünstig auf die Infarktgröße und das funktionelle Outcome aus und wird daher bei Blutglukosespiegeln über 200 mg/dl konsequent behandelt. Eine Hypoglykämie wird durch Gabe von Traubenzucker oder gezuckertem Tee (bei wachen Patienten) bzw. einer 10-20 %-Glukoselösungsinfusion (bei Bewusstseinsminderung, Schluckstörung, Erbrechen) ausgeglichen. [13]

2.4 Zielsetzung der Arbeit

1. Analyse eines festgelegten Patientenkollektivs im Hinblick auf das Outcome der mechanischen Thrombektomie in Abhängigkeit des Faktors Zeit
2. Überprüfung der Vorhersagekraft des definierten Penumbra-Scores im Hinblick auf das Outcome
3. Überprüfung des Benefits von Lysetherapie in Kombination mit mechanischer Thrombektomie

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden retrospektiv alle Patienten inkludiert, bei denen innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr (September 2016 bis September 2017) in Folge eines ischämischen Insults eine mechanische Thrombektomie in der Neuroradiologie des UKS vorgenommen wurde. Die Patienten wurden über die hauseigene SECTRA-Datenbank identifiziert.

Die Thrombektomie-Inklusionskriterien waren:

- signifikantes neurologisches Defizit (verminderter Bewusstseinszustand, Aphasie, Dysarthrie, Paresen von Armen und Beinen)
- ausgeschlossene intrakranielle Hämorrhagie durch noncontrast-CCT
- bestätigte Okklusion einer Hirnarterie durch CT-Angiographie

Die folgenden Kriterien wurden mit Hilfe des Klinikinformationssystem SAP Version EHP 7 für jeden Patienten recherchiert und analysiert:

- Datum der Intervention
- Geschlecht
- Geburtsdatum und Patientenalter bei Intervention
- Zeit von Symptombeginn bis zur ersten DSA-Serie
- Verabreichung von rt-PA (intern / extern)
- Zeit von Symptombeginn bis zur erfolgten Rekanalisierung
- Rekanalisierungszeit
- TICI-Score
- Lokalisation des Gefäßverschlusses
- NIHSS bei Aufnahme und Verlegung von Intensivstation
- NIHSS-Verlauf

Die entsprechenden Bildgebungen wurden mit dem PACS-System SECTRA IDS7 nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

- Größe des demarkierten Infarktvolumens
- Bestimmung des Penumbra-Scores
- Identifizierung einer möglichen SAB

3.2 Bildgebung

Die Standardbildgebung, bei Verdacht auf einen Schlaganfall, bestand aus einer initialen non-contrast-CCT (NCCT), gefolgt von einer CT-Angiographie (CTA) und ggf. einer CT-Perfusions- Bildgebung (PCCT). Die CT-Angiographie wurde im helikalen Modus (Stärke: 0,5 mm) mit Bolus-Tracking in der Aorta ascendens durchgeführt. Zur Rekanalisation standen drei Angiographiegeräte (Siemens Axiom Artis, Siemens Artis Q und Siemens Artis Zeego von Siemens Healthcare, Germany) zur Verfügung. Die für die Thrombektomie verwendeten Stent-Retriever waren Solitaire FR und Solitaire 2 (von Medtronic, Minneapolis, MN). Patienten, die zuvor keine Lyse erhalten hatten, wurde ein Bolus von 5000 IU Heparin intravenös verabreicht.

Zum Ausschluss von periinterventionellen Hämorrhagien wurde ein CT-Scan direkt im Anschluss an den endovaskulären Eingriff durchgeführt. Routinemäßig wurde eine follow-up CT/MRT-Bildgebung nach 24 Stunden angefertigt.

3.3 Statistische Auswertung

Das Programm SPSS Statistics Version 25 der Firma IBM wurde zur Auswertung der gesammelten Daten angewendet.

Zur Auswertung der Mittelwertgleichheit wurde ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben eingesetzt ($\alpha=0,05$). Mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson wurden die Variablen auf ihre Unabhängigkeit untersucht ($\alpha=0,05$). Zur Bestimmung von möglichen Wertekorrelationen wurde die Methode nach Pearson genutzt.

3.4 NIHSS

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist ein neurologisches Untersuchungstool, das Sprachproduktion, Sprachverständnis, Bewusstseinszustand, Abnormalitäten des Sehfeldes, motorische / sensorische Störungen und Ataxien erfasst. Der NIHSS Score hat sich durch seine einfache und schnelle Anwendbarkeit (< 8 min) als die Standardbewertung von neurologischen Defiziten in Schlaganfallstudien etabliert. [33] Der NIHSS Score besteht aus 15 zu bewertenden Kategorien, deren einzelne Punktzahlen eine maximale Gesamtpunktzahl von 42 ergeben: Dabei bestehen bei 0 Punkten keine klinisch relevanten neurologischen Abnormalitäten. Patienten mit mehr als 20 Punkten zeigen häufig ausgeprägte Paresen und ein stark eingetrübtes Bewusstsein. Unabhängig vom Patientenalter ist ein NIHSS von > 20 Punkte ein starker Prädiktor für ein sehr ungünstiges Outcome, bis hin zum Tod des Patienten. Der erhobene NIHSS Score kann sowohl die 30-Tages-Mortalität (Sensitivität 81 %, Spezifität 90 % bei NIHSS > 20) bzw. die 5-Jahres-Mortalität (Sensitivität 57 %, Spezifität 92 % bei NIHSS > 20), als auch das Long-Term-Outcome in Annäherung vorhersagen. [8]

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde der klinische NIHSS Score für jeden Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung von Intensiv- auf Normalstation berechnet und als das individuelle absolute short-term Outcome definiert. Zur Bestimmung der NIHSS-Entwicklung nach erfolgter Thrombektomie wurde anschließend dieser Wert mit dem bei Patientenaufnahme erhobenen NIHSS Score verrechnet.

3.5 Penumbra-Score

Der Penumbra-Score wurde speziell zur Auswertung dieser Doktorarbeit definiert und ermöglicht eine grobe Einteilung des optischen Befundes der Perfusions-CT Bilder. Das Infarktkernareal in der CBV-Darstellung und das Penumbra-Areal in der TTP-Darstellung ergeben zusammen das Gesamtfarktareal. Durch optische Subtraktion der jeweiligen Areale in CBV und TTP ergibt sich der Penumbra-Score. Dieser ist in 4 Stufen unterteilt und reicht von *kein Infarktkern* bis zu *nur Infarktkern*, mit den zwei Zwischenstufen *Penumbra ist größer oder gleich Infarktkern* und *Penumbra ist kleiner Infarktkern*. Durch die Zuteilung eines festen Zahlenwertes zu jeder Stufe (0-3) konnten die PCCT-Bilder mit in die SPSS-Auswertung einfließen.

- 0 → kein Infarktkern
- 1 → Penumbra \geq Infarktkern
- 2 → Penumbra $<$ Infarktkern
- 3 → nur Infarktkern

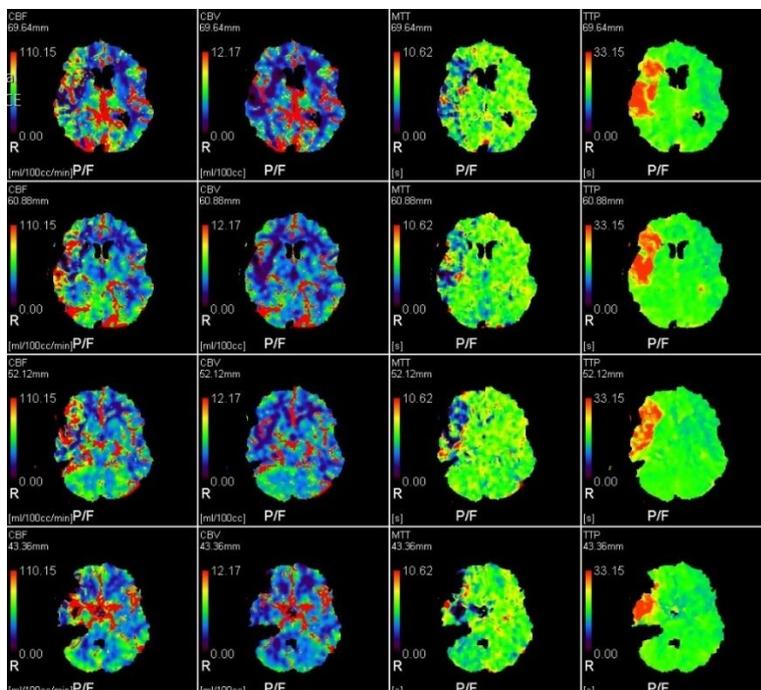


Abbildung 12: Beispiel für einen Penumbra-Score von 1

Die Infarktkernareale in CBV (rechte Hemisphäre) haben eine vergleichsweise geringe Ausdehnung (lila-schwarz). In TTP ist das Penumbra-Areal deutlich erkennbar (rot).

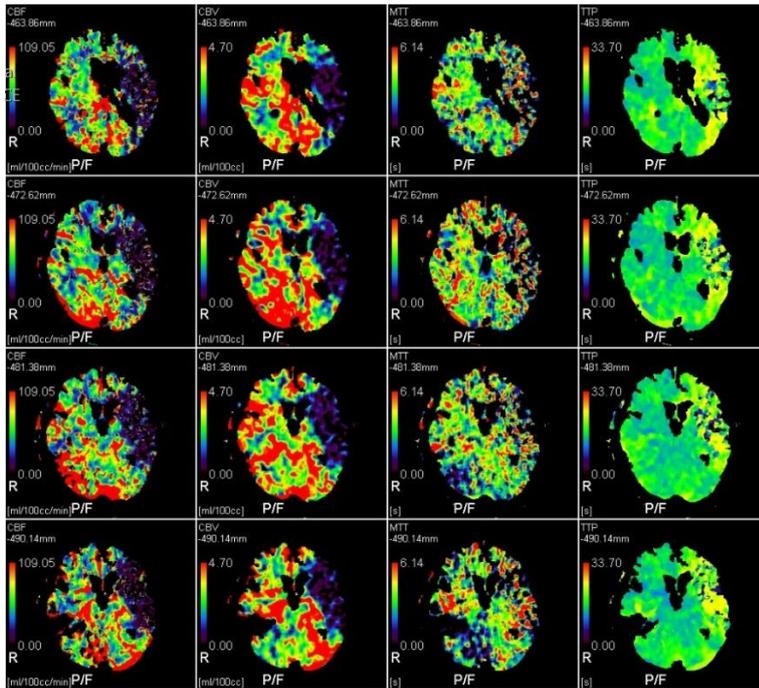


Abbildung 13: Beispiel für einen Penumbra-Score von 3

Der Infarktkern (linke Hemisphäre) stellt sich in CBV sehr ausgedehnt dar (lila-schwarz). In TTP ist kein Penumbra-Areal zu erkennen.

3.6 TICI-Score

In Anlehnung an den TIMI Score (Thrombolysis in Myocardial Infarction) wurde der TICI Score (Thrombolysis in Cerebral Infarction) zur Bewertung der intrakraniellen Perfusion eingeführt. Durch diesen ist es möglich den Grad des angiographischen Outcomes standardisiert zu klassifizieren. Die Kategorien des TICI-Scores reichen von keiner (TICI 0) oder nur minimaler Perfusion (TICI 1) bis hin zu vollständiger Perfusion (TICI 3). Eine partielle Perfusion besteht bei zeitlicher Verzögerung der Kontrastierung jenseits der Obstruktion und wird in bis zu 3 Untergrade aufgeteilt (TICI 2a, 2b und 2c). TICI 2c bedeutet hierbei eine nahezu vollständig erreichte Reperfusion, die jedoch noch durch eine leicht verzögerte Füllung des Gefäßbaumes charakterisiert ist. [20].

Um den Erfolg der Intervention beurteilen zu können, wurde der TICI-Score nach der Thrombektomie bestimmt: Eine erfolgreiche Rekanalisierung war dabei durch einen TICI-Score von 2b oder besser gekennzeichnet.

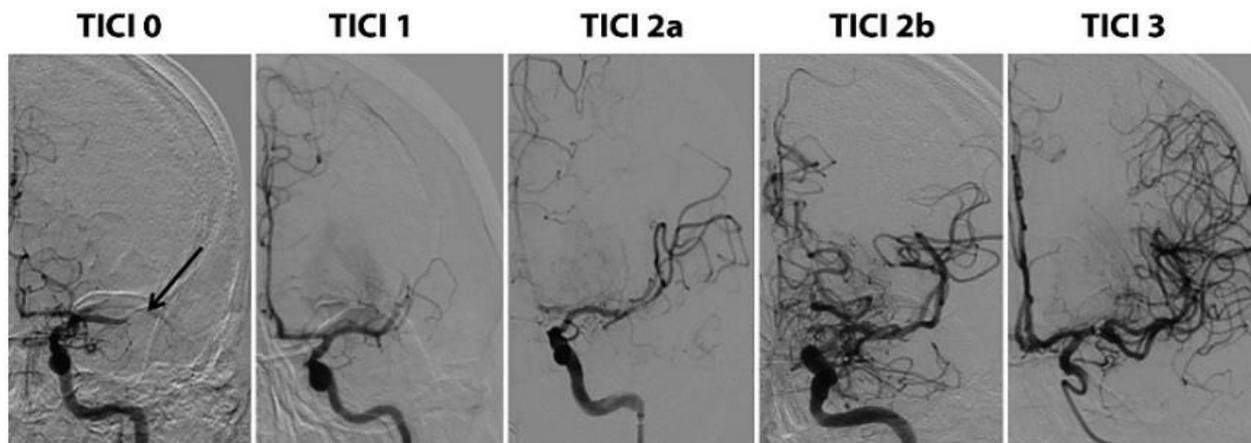


Abbildung 14: TICI-Stadien einer ACM-Rekanalisierung

Die TICI-Klassifikation am Beispiel einer linksseitigen proximalen ACM-Okklusion. TICI 0 zeigt keinen anterograden Blutfluss distal der Okklusion. TICI 1 weist einen leichten kapillären Fluss auf, der jedoch nicht für eine Füllung des distalen Gefäßbaumes ausreicht. Im Stadium TICI 2a ist der distale Gefäßbaum teilweise (<50%) und bei TICI 2b fast vollständig (>50% aber <100%) gefüllt. Das Stadium TICI 3 zeigt eine vollständige Reperfusion des ACM-Stromgebietes. Bilder adaptiert von Mokin et al. (2014) [31]

3.7 Infarktvolumenberechnung

Zur Bestimmung des Infarktvolumens wurde das demarkierte Infarktareal anhand von CT-Aufnahmen in 2 Ebenen (transversal / koronal) vermessen. Dabei wurde in der transversalen Ebene die Breite (x) und die Länge (y) des Areal bestimmt. In der koronalen Ebene wurde die Höhe (z) ausgemessen. Anschließend wurde das Infarktvolumen mit der Näherungsformel $(x \cdot y \cdot z) / 2$ berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden 127 Patienten in das Patientenkollektiv aufgenommen. Das entspricht der Anzahl aller Patienten, die im Laufe eines Jahres (vom 06. September 2016 bis zum 06. September 2017) in der Neuroradiologie des UKS aufgrund eines ischämischen Insults thrombektomiert wurden. Das Geschlechterverhältnis war mit 64 weiblichen und 63 männlichen Patienten nahezu ausgeglichen.

Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt des Insults 73,2 Jahre alt. Der jüngste Patient erlitt einen ischämischen Insult mit 43 Jahren, der älteste Patient mit 93 Jahren. Auf die Altersgruppe der 75-77 Jährigen entfielen die meisten Schlaganfälle (insgesamt 14) im festgelegten Zeitraum.

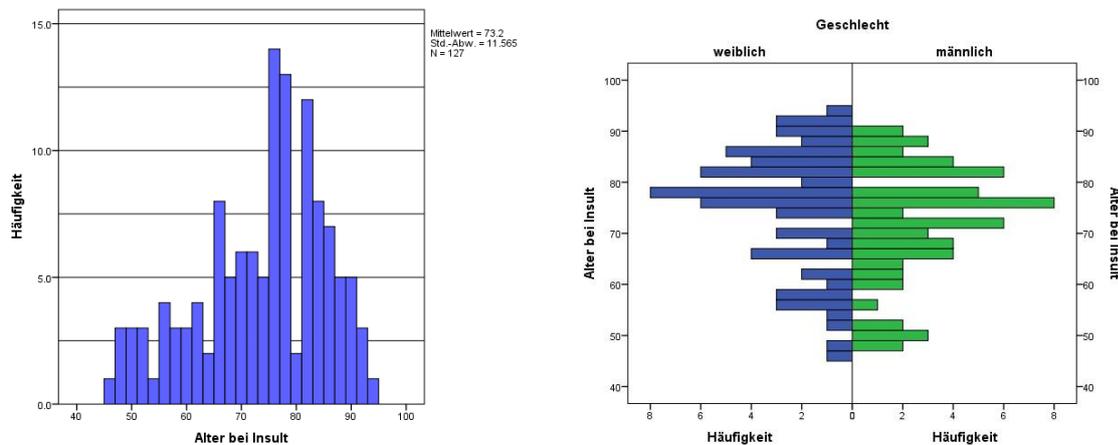


Abbildung 15: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Die weiblichen Patienten hatten im Durchschnitt ein kleineres demarkiertes Infarktvolu-
men (w: 44,88 ml; m: 73,4 ml), zeigten eine bessere NIHSS-Entwicklung in den Tagen
nach der Rekanalisierung (w: - 7,46; m: - 6,13) und einen besseren NIHSS-Score bei
Entlassung oder Verlegung (w: 6,02; m: 7,58), als die männlichen Schlaganfallpatienten.
Bei den Frauen überwog jeweils das positive Outcome (relativ: 53,4 %; absolut:
56,3 %), wohingegen bei den Männern ein positives Outcome seltener war (relativ: 36,7
%; absolut: 35,5 %).

Zwischen dem Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome und der ersten DSA-Serie vergingen im Mittel 212 Minuten. Der Median betrug 182,5 Minuten (n = 102).

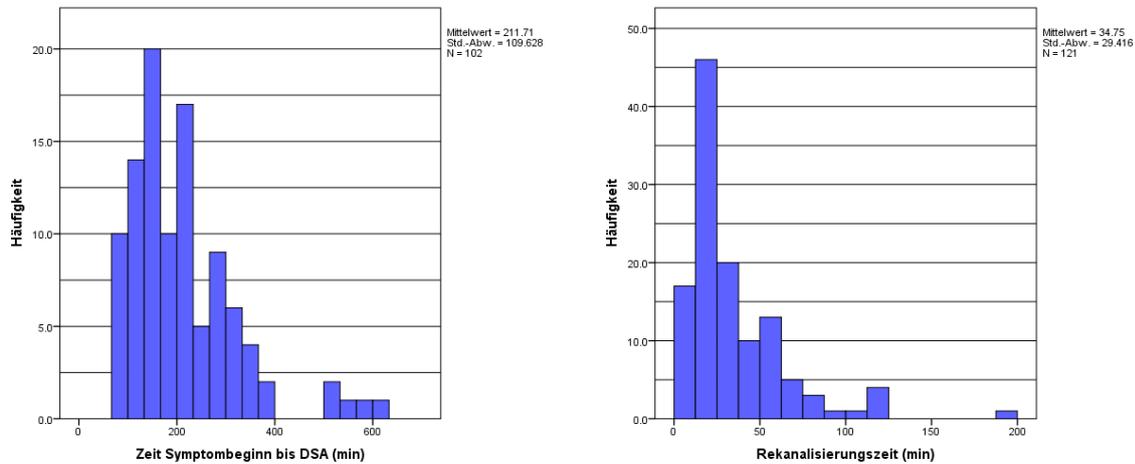


Abbildung 16: Zeit bis zur ersten DSA-Serie und Rekanalisierungszeit

Die im Anschluss durchgeführte Rekanalisierung dauerte durchschnittlich 35 Minuten. Zusammen ergab dies die Gesamtzeit von den ersten Symptomen über die DSA-Serie bis hin zur abgeschlossenen Rekanalisierung. Diese Zeitspanne bis zur erfolgten Rekanalisierung (TTR) betrug im Mittel 242 Minuten und der Median lag bei 216 Minuten (n=98).

Die Rekanalisierung konnte bei 106 von 127 Patienten (83,5 %) erfolgreich durchgeführt werden (TICI-Score: 2b-3), während bei den restlichen 21 Patienten keine suffiziente Rekanalisierung erreicht werden konnte (TICI-Score: 0-2a). Bei 72 Patienten wurde mit einem TICI-Score von 3 ein optimales Ergebnis erreicht.

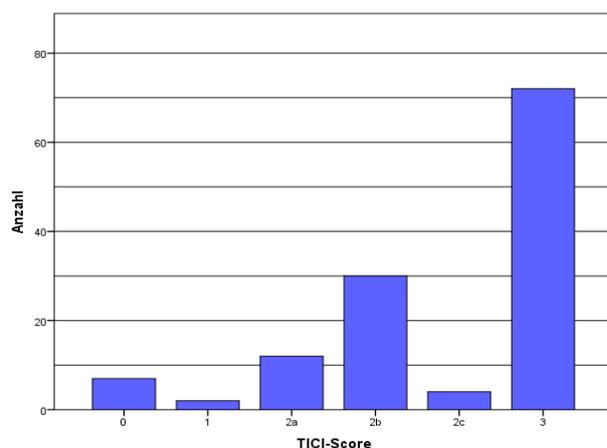


Abbildung 17: TICI-Score Verteilung

Bei 56 Patienten wurde ein PCCT angefertigt. Eine Penumbra konnte bei insgesamt 42 Patienten nachgewiesen werden. Davon war bei 24 Patienten die Penumbra größer oder gleich dem Infarktkern und bei 18 Patienten die Penumbra kleiner als der Infarktkern.

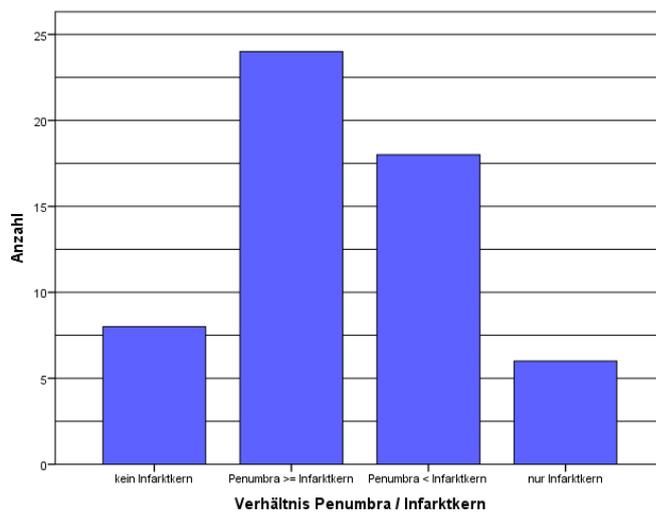


Abbildung 18: Penumbra-Score Verteilung

Das demarkierte Infarktvolumen bewegte sich bei 75% der Patienten zwischen 0 und 67 ml. Im Mittel wiesen die Patienten ein Infarktvolumen von 60 ml auf (n = 96). Das größte gemessene demarkierte Infarktvolumen betrug 516 ml.

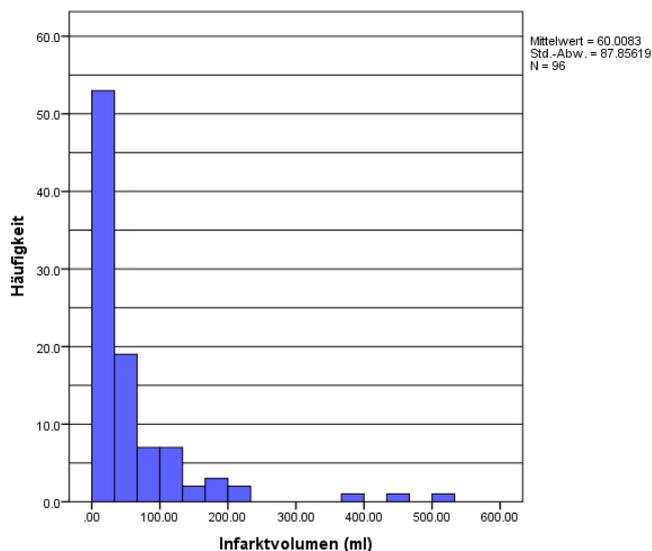


Abbildung 19: Verteilung der Infarktvolumina

Insgesamt wurden 54 Patienten (42,5 %) initial mit einer Lyse behandelt. Davon wurden 26 Lysen nach dem Bridging-Konzept extern verabreicht und anschließend zur Thrombektomie in die Neuroradiologie des UKS verlegt.

Der mittlere NIHSS-Score bei Aufnahme der Patienten betrug 13,75 (n=111). Der durchschnittliche NIHSS-Score bei Entlassung bzw. Verlegung von der Intensivstation war mit 6,73 weniger als halb so hoch (n=109).

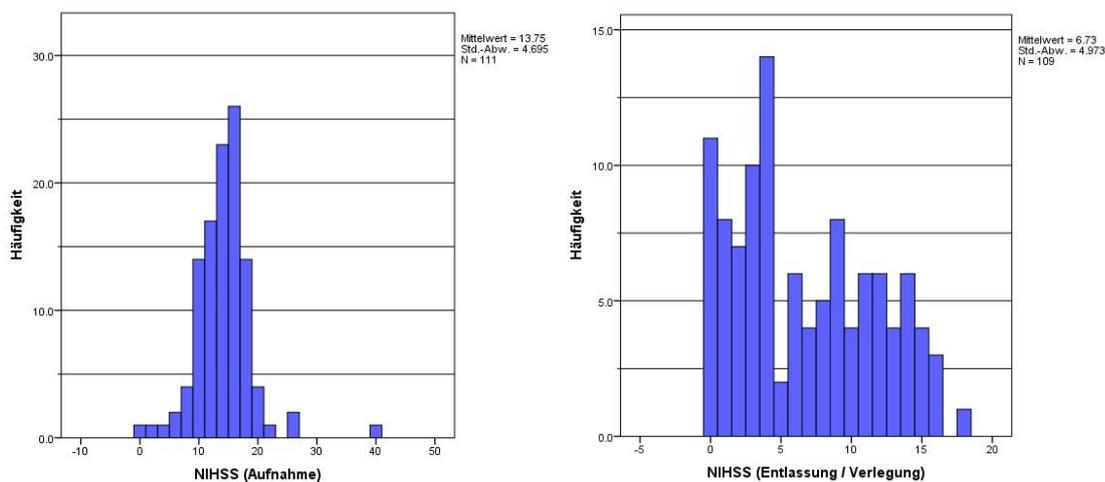


Abbildung 20: NIHSS-Score bei Aufnahme und Entlassung

Um auch die verstorbenen Patienten in die Auswertung einschließen zu können, wurde die jeweilige NIHSS-Score Bandbreite des gesamten Patientenkollektivs in 4 Outcome-Gruppen für das absolute und relative Outcome unterteilt. Die Gruppen reichten dabei von sehr positivem bis zu sehr negativem Outcome. Die Verstorbenen wurden jeweils der sehr negativen Outcomegruppe zugerechnet.

50 Patienten wiesen ein sehr positives (NIHSS von 0-4) absolutes Outcome auf und stellten damit die größte Outcome-Gruppe (39,4 %). Die restlichen Outcome-Gruppen eher positiv (NIHSS von 5-9), eher negativ (NIHSS von 10-14) und sehr negativ (NIHSS von 15-19 oder verstorben) waren annähernd gleichstark vertreten.

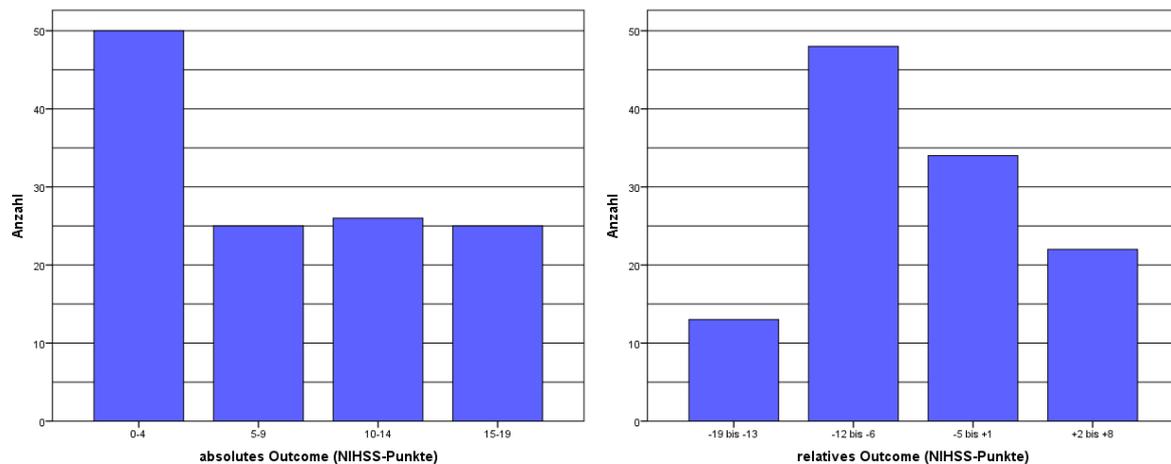


Abbildung 21: Häufigkeiten der verschiedenen Outcomegruppen

48 Patienten zeigten ein eher positives relatives Outcome mit einer NIHSS-Entwicklung von -6 bis -12 Punkten und stellten damit die stärkste Gruppe (41 %). Eine sehr positive NIHSS-Entwicklung von -13 bis -19 Punkten erreichten hingegen nur 13 Patienten (11,1 %).

4.2 Zeit und Outcome

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Medians für die Variable *Zeit bis DSA* in eine frühe und eine späte Gruppe aufgeteilt. In der Gruppe *ja* waren die Patienten, bei denen seit den ersten Schlaganfallsymptomen bis zur 1. DSA-Serie weniger als 183 Minuten vergangen waren. In der Gruppe *nein* befanden sich alle Patienten bei denen bis zur Erstellung der 1. DSA-Serie 183 Minuten oder mehr Zeit vergangen war. Der t-Test zeigte eine signifikante Mittelwertdifferenz ($p = 0,027$) bei Betrachtung des NIHSS-Score bei Entlassung / Verlegung (absoluter NIHSS-Score) in Relation mit der Zeit, die bis zur ersten DSA-Serie vergangen war. Betrachtete man stattdessen die NIHSS-Entwicklung (relativer NIHSS-Score) in Bezug auf die Zeit, so lieferte der t-Test ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,142$).

Analog zur oberen Untersuchung wurde das Patientenkollektiv wieder in 2 Gruppen unterteilt. Diesmal wurde die Zeit von den ersten Symptomen bis zur erfolgten Rekanalisierung (TTR) betrachtet. In der Gruppe *ja* waren die Patienten, bei denen seit den ersten Schlaganfallsymptomen bis zur abgeschlossenen Rekanalisierung weniger als 216 Minuten vergangen waren. In der Gruppe *nein* befanden sich alle Patienten bei denen 216 Minuten oder mehr vergangen waren. Der t-Test zeigte hier sowohl für den absoluten NIHSS-Score ($p = 0,029$), als auch für den relativen NIHSS-Score ($p = 0,038$) in Relation zu der vergangenen Zeit bis zur Rekanalisierung eine signifikante Mittelwertdifferenz.

Gruppenstatistiken										
		Zeit bis Rekanalisierung < 216 min	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes				
NIHSS Entwicklung	ja		35	-8.51	4.579	.774				
	nein		45	-6.22	5.013	.747				

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit			T-Test für die Mittelwertgleichheit					
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
NIHSS Entwicklung	Varianzen sind gleich	.066	.798	-2.106	78	.038	-2.292	1.088	-4.459	-.126
	Varianzen sind nicht gleich			-2.131	75,944	.036	-2.292	1.076	-4.435	-.149

Abbildung 22: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die TTR

Bei den Korrelationen der zugrunde liegenden Variablen zeigten sich größtenteils analoge Ergebnisse: *Zeit bis DSA* mit *NIHSS (Entlassung / Verlegung)* (Korrelation nach Pearson: 0,225; $p = 0,035$); *Zeit bis DSA* mit *NIHSS-Entwicklung* (Korrelation nach Pearson: 0,178; $p = 0,114$); *Zeit bis Rekanalisierung* mit *NIHSS (Entlassung / Verlegung)* (Korrelation nach Pearson: 0,241; $p = 0,023$); *Zeit bis Rekanalisierung* mit *NIHSS-Entwicklung* (Korrelation nach Pearson: 0,157; $p = 0,164$).

Bei Hinzunahme der Wake-Up Stroke Patienten in die jeweils späte Gruppe ergaben sich für alle oben beschriebenen t-Tests signifikante bis sehr signifikante Mittelwertdifferenzen. Die Mittelwertdifferenz für den absoluten bzw. relativen NIHSS-Score in Relation zur vergangenen Zeit bis zur ersten DSA-Serie war signifikant ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,044$). Die Mittelwertdifferenz für den absoluten bzw. relativen NIHSS-Score in Relation zur vergangenen Zeit bis zur Rekanalisierung zeigte sich ebenfalls signifikant ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,01$).

Gruppenstatistiken					
	Zeit bis Rekanalisierung < 216 min (mit WUS)	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
NIHSS Entwicklung	ja	35	-8.51	4.579	.774
	nein	63	-5.89	4.866	.613

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit			T-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
NIHSS Entwicklung	Varianzen sind gleich	.033	.856	-2.613	96	.010	-2.625	1.005	-4.620	-.631
	Varianzen sind nicht gleich			-2.659	74.069	.010	-2.625	.987	-4.593	-.658

Abbildung 23: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die TTR (mit WUS Patienten)

4.3 Erfolg der Intervention

Zur Überprüfung des Einflusses des TIC1-Grades auf das Outcome wurden die erreichten Grade in die Gruppen *Erfolg bei Rekanalisierung* (TICI 2b, 2c, 3) und *kein Erfolg bei Rekanalisierung* (TICI 0, 1, 2a) unterteilt und im t-Test als Gruppierungsvariable definiert. Bei Durchführung des t-Tests mit den Variablen *NIHSS Entwicklung* und *Erfolg bei Rekanalisierung* zeigte sich eine signifikante Mittelwertdifferenz ($p = 0,017$). Bei Prüfung des Einflusses auf den NIHSS-Score bei Entlassung bzw. Verlegung ergab sich sogar ein sehr signifikantes p von 0,002.

Gruppenstatistiken					
	Erfolg Rekanalisierung (ja/nein)	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
NIHSS (Entlassung / Verlegung)	ja	95	6.17	4.802	.493
	nein	14	10.57	4.536	1.212

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit			T-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
NIHSS (Entlassung / Verlegung)	Varianzen sind gleich	.578	.449	-3.224	107	.002	-4.403	1.366	-7.110	-1.696
	Varianzen sind nicht gleich			-3.365	17.583	.004	-4.403	1.308	-7.157	-1.649

Abbildung 24: t-Test des NIHSS-Scores in Bezug auf den Rekanalisierungserfolg

Weiterhin bestand eine signifikante Verbindung zwischen der reinen Rekanalisierungszeit und dem Rekanalisierungserfolg ($p = 0,045$).

4.4 Infarktvolumen

Die Entwicklung des NIHSS zeigte eine klare Abhängigkeit von dem demarkierten Infarktvolumen. Die Mittelwertdifferenz im t-Test war erheblich und stellte sich hochsignifikant dar. Bei Betrachtung des absoluten NIHSS-Scores in Verbindung mit der Infarktvolumengröße zeigte sich ein sehr ähnliches Ergebnis mit einer ebenfalls hochsignifikanten Mittelwertdifferenz ($p = 0,000$).

Gruppenstatistiken										
NIHSS Entwicklung	Infarktvolumen > 30 ml	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes					
	ja		30	-3.63	4.098	.748				
nein		43	-7.84	4.504	.687					

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
NIHSS Entwicklung	Varianzen sind gleich	.487	.488	4.070	71	.000	4.204	1.033	2.144	6.264
	Varianzen sind nicht gleich			4.139	66.073	.000	4.204	1.016	2.176	6.232

Abbildung 25: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die Infarktvolumengröße

4.5 Penumbra-Score

Der durch Auswertung der PCCT-Bilder ermittelte Penumbra-Score zeigte einen sehr signifikanten Zusammenhang mit der demarkierten Infarktvolumengröße ($p = 0,007$).

Gruppenstatistiken										
Penumbra-Score	Infarktvolumen > 30 ml	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes					
	ja		21	1.95	.669	.146				
nein		22	1.27	.883	.188					

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Penumbra-Score	Varianzen sind gleich	3.184	.082	2.835	41	.007	.680	.240	.196	1.164
	Varianzen sind nicht gleich			2.853	39.037	.007	.680	.238	.198	1.161

Abbildung 26: t-Test des Penumbra-Scores in Bezug auf das Infarktvolumen

Die NIHSS-Entwicklung in Relation zum Penumbra-Score zeigte im t-Test eine signifikante Mittelwertdifferenz ($p = 0,034$). Zwischen dem Penumbra-Score und dem NIHSS-Wert bei Entlassung bzw. Verlegung bestand eine sehr signifikante Korrelation von 0,433 (nach Pearson) bei einem p von 0,002.

Um das Outcome des gesamten Kollektives inklusive der verstorbenen Patienten im Hinblick auf den Penumbra-Score auswerten zu können, wurde die Gruppierungsvariable *Outcome (positiv / negativ)* für den t-Test anhand des jeweiligen Medians definiert. Für das relative Outcome umfasste die Gruppe *positiv* alle Patienten, deren NIHSS-Score sich um mindestens 7 Punkte verbessert hatte. Zur Gruppe *negativ* wurden alle gezählt, deren Score sich maximal um 6 Punkte verbesserte oder sogar verschlechterte. Analog wurden die Gruppen für das absolute Outcome unterteilt: In die Gruppe *positiv* kamen alle Patienten mit einem NIHSS-Score bei Entlassung oder Verlegung von 6 Punkten oder weniger, während Patienten mit einem Score von 7 oder mehr der Gruppe *negativ* zugeordnet wurden.

Der t-Test ergab eine sehr signifikante Differenz beim Vergleich der Mittelwerte des Penumbra-Scores in Bezug auf das relative Outcome ($p = 0,006$). Für das absolute Outcome zeigte sich sogar eine hochsignifikante Mittelwertdifferenz von $p = 0,000$.

Gruppenstatistiken										
		absolutes Outcome (positiv / negativ)	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes				
Penumbra-Score	positiv		27	.93	.730	.140				
	negativ		29	1.83	.759	.141				

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Penumbra-Score	Varianzen sind gleich	.570	.453	-4.524	54	.000	-.902	.199	-1.301	-.502
	Varianzen sind nicht gleich			-4.531	53.940	.000	-.902	.199	-1.301	-.503

Abbildung 27: t-Test des Penumbra-Scores in Bezug auf das absolute Outcome

4.6 Lyse

Die Lyse der Patienten vor der Thrombektomie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die entsprechende NIHSS-Entwicklung ($p = 0,878$) bzw. den NIHSS-Score bei Entlassung / Verlegung ($p = 0,275$).

Im Chi-Quadrat-Test erwiesen sich die Durchführung einer Lyse und der Erfolg der Rekanalisierung als unabhängige Variablen ($p = 0,157$).

Verarbeitete Fälle						
	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Erfolg Rekanalisierung (ja/nein) * Lyse (ja/nein)	127	100.0%	0	0.0%	127	100.0%

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2.003 ^a	1	.157		
Kontinuitätskorrektur ^b	1.377	1	.241		
Likelihood-Quotient	2.076	1	.150		
Exakter Test nach Fisher				.227	.119
Zusammenhang linear-mit-linear	1.987	1	.159		
Anzahl der gültigen Fälle	127				

a. 0 Zellen (0.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8.93.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 28: χ^2 -Test auf Unabhängigkeit von Rekanalisierungserfolg und Lyse

Bei Betrachtung des absoluten ($p = 0,439$) bzw. relativen Outcomes ($p = 0,185$) ließ sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ebenso keine Abhängigkeit von der Lysetherapie feststellen.

Verarbeitete Fälle						
	Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
absolutes Outcome (positiv / negativ) * Lyse (ja/nein)	126	99.2%	1	0.8%	127	100.0%

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	.599 ^a	1	.439		
Kontinuitätskorrektur ^b	.352	1	.553		
Likelihood-Quotient	.599	1	.439		
Exakter Test nach Fisher				.474	.276
Zusammenhang linear-mit-linear	.594	1	.441		
Anzahl der gültigen Fälle	126				

a. 0 Zellen (0.0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24.86.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Abbildung 29: χ^2 -Test auf Unabhängigkeit von absolutem Outcome und Lyse

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

Das Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs war mit 63 weiblichen und 64 männlichen Patienten beinahe ausgeglichen. Die Männer erlitten den Schlaganfall im Mittel etwa 3 Jahre früher als die Frauen (Männer mit 71,76 Jahren; Frauen mit 74,63 Jahren). Dies passt zu dem bekannten individuellen Risikofaktor-Profil der Geschlechter: Während Frauen einen ischämischen Insult häufig in Folge von VHF und Hypertonie erleiden, überwiegen beim männlichen Geschlecht Ursachen wie KHK, Rauchen und erhöhter Alkoholkonsum. Die Inzidenz von Schlaganfällen ist bei Männern bis in das 8. Lebensjahrzehnt höher als bei Frauen, u.a. weil diese bis zur Menopause von der protektiven Wirkung durch Östrogen profitieren. Erst in höherem Alter (ab etwa 74) gleicht sich die weibliche Inzidenzrate an oder übersteigt sogar die der Männer. [2] Der hinzukommende häufig gesündere Lebensstil von Frauen und die eher später relevant werdenden Risikofaktoren erklären das höhere durchschnittliche Alter bei Insult.

Das im Mittel wesentlich kleinere Infarktvolumen bei den Frauen deutet darauf hin, dass diese eher von geringgradigen Schlaganfällen betroffen waren. Daraus ergibt sich dann auch der niedrigere finale NIHSS-Score und das stärker vertretene positive Outcome im Vergleich zu den Männern. Weiter wird dies durch den unterschiedlich ausgeprägten Penumbra-Score bestätigt: Bei den weiblichen Patienten wurde ein mittlerer Score von 1,25 ermittelt (67,9% Penumbra \geq Infarktkern), während sich dieser bei männlichen Patienten auf 1,54 belief (46,4 % Penumbra \geq Infarktkern). Die durchschnittlich größere Penumbra-Ausprägung erklärt ebenfalls die günstigere NIHSS-Score Entwicklung bei den weiblichen Patienten in den Tagen nach der Rekanalisierung.

Allerdings steht sie im Widerspruch zu diversen Studien, die gezeigt haben, dass Frauen im Vergleich (auch aufgrund ihres höheren Alters bei Insult) eher zu schwereren Schlaganfällen tendieren. [8] Jedoch ist das Patientenkollektiv dieser Arbeit mit nur 63 weiblichen Patienten vergleichsweise klein und ist dementsprechend in diesem Punkt nicht so aussagekräftig, wie eine größer angelegte Studie.

Die Mortalität bei den männlichen Patienten fiel mit 19 % deutlich höher aus, als bei den weiblichen Patienten (7,8 %). Im Patientenkollektiv waren 76,5 % aller männlichen Patienten über 65 Jahre alt. Diese Beobachtung passt zu der aktuellen Studienlage, laut der das Mortalitätsrisiko in Folge eines Schlaganfalls für beide Geschlechter bis zu einem Alter von 65 Jahren in etwa gleich verteilt ist, jedoch ab dem 65. Lebensjahr bei den Männern kontinuierlich ansteigt, bis es in der Mitte der 8. Lebensdekade das von gleichaltrigen Frauen sogar um mehr als 15 % übersteigt. [12]

5.2 Einfluss der Zeit

Bei Betrachtung der NIHSS-Score-Entwicklung in Kombination mit der Zeit, die von den ersten Symptomen bis zur ersten DSA-Serie verging, zeigten sich die beiden Gruppen als unabhängig voneinander. Ein klarer Zusammenhang zwischen der vergangenen Zeit bis zum Beginn der Behandlung und der späteren NIHSS-Entwicklung konnte nicht bestätigt werden. Anders stellte es sich bei Hinzunahme der Rekanalisierungszeit dar: Hier wirkte sich die vergangene Zeit bis zur erfolgten Rekanalisierung signifikant auf den späteren NIHSS-Verlauf aus: Kürzere Zeitspannen bedingten bessere Entwicklungen und analog längere Zeitspannen schlechtere Entwicklungen. Da jedoch für einen schwerwiegenderen Schlaganfall häufig auch eine längere Analgosedierung und Rekanalisierungszeit benötigt wird und seltener ein zufriedenstellender Rekanalisierungserfolg erreicht werden kann (TICI 2b oder besser) ist der beobachtete Zusammenhang durchaus plausibel. Für beide definierten Zeitspannen zeigte sich die Abhängigkeit des Outcomes von der vergangenen Zeit als signifikant, wenn man den NIHSS-Score bei Entlassung bzw. Verlegung betrachtete. Die im direkten Vergleich (zum relativen NIHSS-Score) höhere erreichte Signifikanz ist wenig überraschend, wenn man bedenkt, dass Fälle von geringfügigeren Schlaganfällen auch nur geringere positive NIHSS-Entwicklungen zulassen und dementsprechend hier einer signifikanten Mittelwertdifferenz entgegenwirken.

Auffallend ist die signifikante Abhängigkeit des relativen NIHSS-Scores von der Zeit bis zur abgeschlossenen Rekanalisierung ($p = 0,038$). Betrachtet man hingegen die Korrelation dieser beiden Variablen so ist diese eindeutig nicht signifikant (Korrelation nach Pearson: 0.157; $p = 0,164$). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis liegt in der

Skalierung der Variablen: So wurde die Zeit bis zur Rekanalisierung im t-Test als nominale Gruppierungsvariable verwendet (< 216 min bzw. ≥ 216 min), während sie bei der Korrelationsberechnung als metrische Variable definiert ist. Da bei der nominalen Variable nur in frühe und späte Gruppe unterschieden wird, kann es zu Sonderfällen kommen: Ein schwerer ischämischer Insult geht häufig mit einer komplizierteren und längeren Rekanalisierung einher. Umso länger diese andauert, desto kleiner wird die Chance auf einen Rekanalisierungserfolg (TICI 2b oder besser). Andererseits bieten schwerwiegende Schlaganfälle bei Erfolg der Rekanalisierung aber auch ein besonders großes positives NIHSS-Entwicklungspotential. Daraus lässt sich ableiten, dass die erfolgreichen Eingriffe (mit guter NIHSS-Entwicklung) eher die Tendenz haben in die frühe Gruppe und die frustranen Eingriffe (mit schlechter NIHSS-Entwicklung) eher in die späte Gruppe zu fallen. Solche Sonderfälle tragen dazu bei, die Mittelwertdifferenz der relativen NIHSS-Scores im t-Test zu erhöhen.

Bei Einbeziehung der Wake-up Stroke Patienten zeigte sich die Abhängigkeit des Outcomes von der vergangenen Zeit noch deutlicher. Die WUS-Patienten zeigten im Mittel einen höheren NIHSS-Score bei Entlassung / Verlegung (+ 2,08), eine schlechtere NIHSS-Entwicklung (+ 1,62), ein größeres Infarktvolumen (+ 8,05 ml) und eine geringere Erfolgsrate bei der Rekanalisierung (- 7,5 %). Dementsprechend beeinflussten sie die NIHSS-Mittelwerte der späten Zeitgruppen und die Mittelwertdifferenz im jeweiligen t-Test stieg an.

5.3 Einfluss von TICI-Score und Infarktvolumen

Der Ausgang des Rekanalisierungsversuches hatte signifikanten Einfluss auf das spätere Outcome. Besonders stark (sehr signifikante Mittelwertdifferenz im t-Test) war die Auswirkung auf den absoluten NIHSS-Score. Die demarkierte Infarktgröße zeigte sogar einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der NIHSS-Entwicklung und dem NIHSS bei Entlassung / Verlegung, wobei der große Einfluss dieser beiden Variablen auf das Outcome sehr plausibel ist: Der TICI-Score ist allgemein als Erfolgsindikator bei Rekanalisierungen anerkannt und die Höhe des erreichten Scores ist ebenso wie die demarkierte Infarktgröße ein wichtiger Prädiktor für das spätere Outcome.

5.4 Bedeutung des Penumbra-Scores

Der für diese Arbeit entworfene Penumbra-Score erwies sich in dieser Hinsicht als hervorragender Indikator für die Infarktgröße und den Schweregrad des ischämischen Infarkts.

Dies bestätigte sich ebenfalls durch die sehr signifikante Korrelation nach Pearson (0,433; $p = 0,002$) zwischen dem NIHSS-Score und dem Penumbra-Score. Der entsprechende t-Test ($p = 0,001$) unterstreichte den starken Vorhersagecharakter des Penumbra-Scores auf den späteren NIHSS-Wert bei Entlassung bzw. Verlegung.

Die Verbindung zwischen Penumbra-Score und späterem absolutem ($p = 0,000$) und relativem Outcome ($p = 0,006$) war ganz besonders deutlich zu erkennen. Diese jeweils besonders hohe Signifikanz im t-Test ist vor allem auf die Inkludierung der Verstorbenen zurückzuführen, die der schlechten Outcome-Gruppe zugerechnet wurden und zu 83,3 % auch einen schlechten Penumbra-Score (2 oder 3) aufwiesen.

Daher ließen sich schon zu einem recht frühen Zeitpunkt in der Behandlung anhand der Höhe des Penumbra-Scores Rückschlüsse auf die spätere ungefähre Qualität des Outcomes ziehen.

5.5 Einfluss der Lyse

Im Chi-Quadrat-Test konnte kein Zusammenhang zwischen dem Rekanalisierungserfolg und verabreichter Lyse festgestellt werden ($p = 0,157$). Selbst bei Miteinbeziehung der Verstorbenen mit Hilfe der Variablen absolutes bzw. relatives Outcome zeigte die Lyse keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome. Im t-Test ergab sich ebenfalls keine signifikante Mittelwertdifferenz der jeweiligen NIHSS-Entwicklung bzw. dem NIHSS-Score bei Entlassung / Verlegung in Bezug auf die Lyse. Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass das Kollektiv der lysierten Patienten mit 54 relativ klein war und die Ergebnisse insofern nur bedingt aussagekräftig sind.

5.6 Limitationen

Aufgrund des nicht randomisierten, retrospektiven Designs dieser Arbeit und der Beschränkung auf ein vergleichsweise kleines Patientenkollektiv von nur einer medizinischen Einrichtung ergeben sich diverse Limitationen. Aus der geringen Kollektivgröße ergibt sich, dass einige Korrelationen nicht statistisch signifikant sind, die sich bei größer angelegten Studien durchaus signifikant darstellen könnten. Des Weiteren unterliegt die Erfassung des NIHSS-Scores einer gewissen Subjektivität und kann je nach Untersucher leicht variieren. Die Erfassung des Scores bei Entlassung bzw. Verlegung von der Intensivstation bedingt zudem eine gewisse Ungenauigkeit, da geringfügige Variationen bei der Zeitspanne des Aufenthaltes auf der neurologischen Intensivstation bestanden. Leichte Abweichungen können ebenfalls bei den Untersuchungen zum Infarkt-volumen und Penumbra-Score vorkommen, da diese Variablen anhand von CCT / PCCT-Aufnahmen manuell am Bildschirm ausgemessen und bestimmt wurden. Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass nur bei etwa der Hälfte des Patientenkollektivs PCCT-Aufnahmen vorlagen.

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Während sich durchaus eine Abhängigkeit des Outcomes von der vergangenen Zeit zwischen den ersten Schlaganfallsymptomen und dem endovaskulären Eingriff darstellt, ist diese doch in vielen der durchgeführten Untersuchungen schwächer als erwartet. Dies lässt den Schluss zu, dass die Zeit, obwohl eine sehr wichtige Komponente (time is brain), nur eine von vielen entscheidenden Variablen für das spätere Outcome ist. So unterstützen die Ergebnisse das seit einigen Jahren praktizierte Bridging- bzw. Mothership-Konzept. Die nachteiligen Auswirkungen der zusätzlich verstrichenen Zeit bis zur Therapie werden von den Vorteilen der Behandlung in einer spezialisierten neuroradiologischen Abteilung mehr als ausgeglichen.

So konnte auch in früheren Studien bereits gezeigt werden, dass das Outcome bei Patienten, die von außerhalb per Bridging-Konzept kamen nicht signifikant schlechter war, als bei direkt in die Spezialklinik eingelieferten Schlaganfallpatienten. [38] [48] Wichtig ist in diesem Hinblick eine möglichst frühzeitige Bildgebung, um eine Entscheidung für oder gegen einen möglichen Transport in eine spezialisierte Klinik treffen zu können.

Die Ergebnisse zur Lysetherapie könnten darauf hindeuten, dass eine Lyse in Kombination mit einer Thrombektomie keinen signifikanten Benefit bringt. Wobei die Anzahl der lysierten Patienten in dieser Studie gering ist und damit die Ergebnisse zu diesem Aspekt statistisch nicht besonders aussagekräftig sind. Jedoch ist der Benefit der Lysetherapie in Kombination mit der Thrombektomie in der Fachliteratur umstritten und derzeit nicht abschließend geklärt. Eine kleinere Studie von Gamba et al. mit 145 Patienten kam 2019 zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie von Lyse und Thrombektomie einer alleinigen Thrombektomie, ohne vorherige Verabreichung von rt-PA, überlegen ist. Frühere Studien konnten jedoch keinen Benefit der kombinierten Lysetherapie bestätigen. [21] Aktuell werden vier groß angelegte Studien zur Klärung dieser Fragestellung durchgeführt: SWIFT DIRECT, MR CLEAN NOIV, DIRECT MT und DIRECT SAFE. Die Ergebnisse dieser Studien stehen zum momentanen Zeitpunkt noch aus.

Besonders auffällig ist der starke Zusammenhang zwischen dem Penumbra-Score und der späteren demarkierten Infarktarealgröße. Mit seiner Hilfe lassen sich schon zu einem recht frühen Zeitpunkt in der Behandlung Rückschlüsse auf die spätere ungefähre Qualität des Outcomes ziehen.

Um die Folgen der zeitlichen Komponente auf das short-term Outcome, die Bedeutung der Lysetherapie in Kombination mit mechanischen Thrombektomien und die Aussagekraft des Penumbra-Scores genauer zu untersuchen, empfehlen sich für die Zukunft weitere, größer angelegte Studien zu diesen Punkten.

6 Literatur

1. Agranoff AB, Kishner S (2017) Lacunar Stroke: Overview of Lacunes, Classification of Ischemic Strokes, Formation of Lacunes. <https://emedicine.medscape.com/article/322992-overview>
2. Ahnstedt H, McCullough LD, Cipolla MJ (2016) The Importance of Considering Sex Differences in Translational Stroke Research. *Transl Stroke Res* 7(4):261–273. doi:10.1007/s12975-016-0450-1
3. Albers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP (2017) A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int J Stroke* 12(8):896–905. doi:10.1177/1747493017701147
4. Allen L, Hasso A, Handwerker J, Farid H (2014) Sequenzspezifische MR-Bildgebungsbefunde als Hilfsmittel zur Datierung des ischämischen Schlaganfalls. *Neuroradiol Scan* 04(01):45–59. doi:10.1055/s-0033-1344646
5. Bergler-Klein J (2016) NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ein Vergleich // NOAK in Prevention of Stroke in Adults with Non-Valvular Atrial Fibrillation A Comparison. *Austrian Journal of Cardiology* 2016(23):270–278
6. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372(11):1009–1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792
7. Chen P-H, Gao S, Wang Y-J, Xu A-D, Li Y-S, Wang D (2012) Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 18(6):452–456. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x
8. CM Cheung, TH Tsoi, SFK Hon, M Au-Yeung, KL Shiu, CN Lee, CY Huang (2008) Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage. *Hong Kong Medicinal Journal* 14(5):367–370
9. Daniel I Slater MD, Chief Editor: Stephen Kishner, MD (2018) Middle Cerebral Artery Stroke: Overview, Rehabilitation Setting Selection and Indications, Best Practices. <https://emedicine.medscape.com/article/323120-overview>
10. Davis S, Donnan GA (2014) Time is Penumbra. Imaging, selection and outcome. The Johann Jacob Wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis* 38(1):59–72. doi:10.1159/000365503
11. Dedehayir, Özge Tugce et al. (2018) Grundlagen der Angiografie. <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0037-148489.pdf>

12. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS (2015) Sex Disparities in Stroke. Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men. *J Am Heart Assoc* 4(7). doi:10.1161/JAHA.115.001967
13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie:1–17
14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (2015) Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. S3-Leitlinie - Teil 1:1–60
15. Diehl RR (2002) Vaskuläre Erkrankungen des Frontalhirns. Frontalhirn - Funktionen und Erkrankungen. Springer Berlin Heidelberg:145–159; ISBN: 978-3-540-42078-1. doi:10.1007/978-3-662-21917-1_6
16. Diener H-C (2018) Die mechanische Thrombektomie: eine Revolution in der Schlaganfalltherapie. <https://www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/3126-die-mechanische-thrombektomie-eine-revolution-in-der-schlaganfalltherapie>. Zugegriffen: 13-Sep-19
17. Flottmann F, Broocks G, Faizy TD, Ernst M, Forkert ND, Grosser M, Thomalla G, Siemonsen S, Fiehler J, Kemmling A (2017) CT-perfusion stroke imaging. A threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds. *Sci Rep* 7(1):6679. doi:10.1038/s41598-017-06882-w
18. Förster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, Hennerici M, Szabo K (2009) Gender differences in acute ischemic stroke. Etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 40(7):2428–2432. doi:10.1161/STROKEAHA.109.548750
19. Fransen PSS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YBWEM, Majoie CB, Dippel DWJ (2014) MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands. Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:343. doi:10.1186/1745-6215-15-343
20. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF (2013) What is meant by "TICI"? *AJNR Am J Neuroradiol* 34(9):1792–1797. doi:10.3174/ajnr.A3496
21. Gamba M, Gilberti N, Premi E, Costa A, Frigerio M, Mardighian D, Vergani V, Spezi R, Delrio I, Morotti A, Poli L, Giuli V de, Caria F, Pezzini A, Gasparotti R, Padovani A, Magoni M (2019) Intravenous fibrinolysis plus endovascular thrombectomy versus direct endovascular thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke. Clinical and infarct volume results. *BMC Neurol* 19(1):103. doi:10.1186/s12883-019-1341-3
22. González RG (2012) Clinical MRI of acute ischemic stroke. *J Magn Reson Imaging* 36(2):259–271. doi:10.1002/jmri.23595

23. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(11):1019–1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
24. Haberl RL (2001) Das akute Gefäßsyndrom der Karotiden und die therapeutischen Strategien. *Austrian Journal of Cardiology* (8):490–492
25. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel MA de, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, Kummer R von, Gallofré M, Dávalos A (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(24):2296–2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
26. Kallmünzer B, Köhrmann M (2016) Orale Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall und Vorhofflimmern. *Herzmedizin* 2016(02):20–24
27. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV (2016) Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Time for a New Model. *Stroke* 47(3):895–900. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012004
28. Kang D-H, Park J (2017) Endovascular Stroke Therapy Focused on Stent Retriever Thrombectomy and Direct Clot Aspiration. Historical Review and Modern Application. *J Korean Neurosurg Soc* 60(3):335–347. doi:10.3340/jkns.2016.0809.005
29. Khandelwal N (2008) CT perfusion in acute stroke. *Indian J Radiol Imaging* 18(4):281–286. doi:10.4103/0971-3026.43837
30. Krychtiuk K, Speidl WS (2012) Mechanismen der Plaqueruptur. <https://ch.universimed.com/fachthemen/587>
31. Lin M, Liebeskind D (2016) Imaging of Ischemic Stroke. *Continuum (American Academy of Neurology)* 2016(22):1399–1423
32. Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE (2012) Grenzzoneninfarkte: Pathophysiologie und Kennzeichen in der Bildgebung. Thieme Verlag. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1291699>
33. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD (2002) Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. Prospective Reliability and Validity. *Stroke* 33(5):1261–1266. doi:10.1161/01.STR.0000015625.87603.A7
34. Milne MSW, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, Kamal N (2017) Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment. Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke* 48(3):791–794. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015321
35. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442

36. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH (2017) Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 48(9):2494–2503. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017549
37. Papanagiotou P, White CJ (2016) Endovascular Reperfusion Strategies for Acute Stroke. *JACC Cardiovasc Interv* 9(4):307–317. doi:10.1016/j.jcin.2015.11.014
38. Pfaff J, Pham M, Herweh C, Wolf M, Ringleb PA, Schönenberger S, Bendszus M, Möhlenbruch M (2017) Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy in Non-elderly Patients with Acute Ischemic Stroke in the Anterior Circulation. Primary Admission Versus Patients Referred from Remote Hospitals. *Clin Neuroradiol* 27(2):185–192. doi:10.1007/s00062-015-0463-2
39. Ringleb PA, Veltkamp R (2015) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015. Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Neurologie:1–26
40. Romero JR, Morris J, Pikula A (2008) Stroke prevention. Modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2(4):287–307. doi:10.1177/1753944708093847
41. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, Du Mesnil de Rochemont R, Jahan R (2015) Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial. Protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 10(3):439–448. doi:10.1111/ijss.12459
42. Schulz JG, Hajjar K, Bozkurt B, Müller D (2014) Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult. *Arzneimitteltherapie* 32. Jahrgang(5):125–132
43. Shigematsu K, Watanabe Y, Nakano H (2015) Influences of hyperlipidemia history on stroke outcome; a retrospective cohort study based on the Kyoto Stroke Registry. *BMC Neurol* 15:44. doi:10.1186/s12883-015-0297-1
44. Sue Hughes (2017) DAWN: Thrombectomy Effective Up to 24 Hours After Stroke. 3rd European Stroke Organisation Conference. <http://www.medscape.com/viewarticle/880144>
45. Traylor M, Bevan S, Baron J-C, Hassan A, Lewis CM, Markus HS (2015) Genetic Architecture of Lacunar Stroke. *Stroke* 46(9):2407–2412. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009485
46. Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, Consoli D (2017) Postischemic Inflammation in Acute Stroke. *J Clin Neurol* 13(1):1–9. doi:10.3988/jcn.2017.13.1.1
47. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, Janouskova L (2012) Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging* 3(6):619–627. doi:10.1007/s13244-012-0185-9

48. Weber R., Reimann G., et al. (2016) Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (9):79–84
49. Widmann G, Henninger B, Kremser C, Jaschke W (2017) MRI-Sequenzen in der Kopf-Hals-Radiologie – State of the Art. *Rofo* 189(5):413–422. doi:10.1055/s-0043-103280

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Penumbra und Infarktkern	6
Abbildung 2: Bildgebung der hirnvorsorgenden Arterien.....	8
Abbildung 3: Histologisches Schnittbild einer fibrösen Plaque.....	10
Abbildung 4: Postischämische Inflammation.....	11
Abbildung 5: Hyperdenses Mediazeichen im CT	21
Abbildung 6: Multimodale MRT-Bildgebung.....	23
Abbildung 7: DWI-PWI Mismatch	24
Abbildung 8: DSA-Bildgebung eines thrombotischen Verschlusses der linken ACM.....	25
Abbildung 9: PCCT einer rechtsseitigen ACM Okklusion.....	27
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Stent-Retriever- und ADAPT-Technik	31
Abbildung 11: Geborgenes Thrombusmaterial	32
Abbildung 12: Beispiel für einen Penumbra-Score von 1	38
Abbildung 13: Beispiel für einen Penumbra-Score von 3.....	39
Abbildung 14: TICl-Stadien einer ACM-Rekanalisierung	40
Abbildung 15: Altersverteilung des Patientenkollektivs	41
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten DSA-Serie und Rekanalisierungszeit	42
Abbildung 17: TICl-Score Verteilung	42
Abbildung 18: Penumbra-Score Verteilung.....	43
Abbildung 19: Verteilung der Infarktvolumina	43
Abbildung 20: NIHSS-Score bei Aufnahme und Entlassung	44
Abbildung 21: Häufigkeiten der verschiedenen Outcomegruppen	45
Abbildung 22: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die TTR	46
Abbildung 23: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die TTR (mit WUS Patienten)	47
Abbildung 24: t-Test des NIHSS-Scores in Bezug auf den Rekanalisierungserfolg	47
Abbildung 25: t-Test der NIHSS-Entwicklung in Bezug auf die Infarktvolumengröße.....	48
Abbildung 26: t-Test des Penumbra-Scores in Bezug auf das Infarktvolumen.....	48
Abbildung 27: t-Test des Penumbra-Scores in Bezug auf das absolute Outcome	49
Abbildung 28: χ^2 -Test auf Unabhängigkeit von Rekanalisierungserfolg und Lyse	50
Abbildung 29: χ^2 -Test auf Unabhängigkeit von absolutem Outcome und Lyse	50

8 Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Beratung und Vergabe des Themas der Doktorarbeit.

Bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Umut Yilmaz möchte ich mich besonders bedanken. Seine durchgehende Unterstützung und Beratung, über den Zeitraum von mehreren Jahren, haben diese Arbeit sehr bereichert.

Ein großes Dankeschön gebührt ebenfalls Prof. Dr. med. Stefanie Behnke, Julia Dreßler, Philipp Prucker, Andrea Ott, Roman Schuster und Thomas Moll für ihre unermüdliche Hilfe, Beratung und Fehlerkorrektur.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich mein Leben lang in jedem noch so abenteuerlichen Unterfangen unterstützt haben und ohne deren Hilfe weder dieses Studium, noch diese Doktorarbeit möglich gewesen wäre. Ich danke euch für eure Liebe und Geduld in allen diesen Jahren und den unerschütterlichen Glauben an meine Pläne.

9 Lebenslauf

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