
Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

**Einfluss der Thrombusdistanz als Strecke zwischen
Karotis-T und Thrombusbeginn auf das klinische
Outcome bei akutem Verschluss der
Arteria cerebri media**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2020

Vorgelegt von Salman Nebilir
geboren am 01.04.1996
in Langen

Tag der Promotion:

10.03.2021

Dekan:

Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Prof. Dr. med. Joachim Oertel

Gewidmet in Liebe meinen Eltern,
denen ich alles verdanke,
Mehmet Nebilir und Hatice Nebilir,
sowie meinem Bruder,
Tugay Nebilir.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Zusammenfassung.....	1
1.1 Abstract	3
2. Einleitung	5
2.1 Definition des Schlaganfalls.....	5
2.2 Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls	5
2.3 Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarkts	6
2.4 Prinzipien der Schlaganfalltherapie	8
2.4.1 Basistherapie	8
2.4.2 Spezifische Therapie	9
2.4.3 Frühe Sekundärprophylaxe	11
2.4.4 Berücksichtigung von Komplikationen	11
2.4.5 Rehabilitation	12
3.5 Grundlagen der apparativen Diagnostik	12
2.5.1 Computertomographie	12
2.5.2 CT-Angiographie.....	14
2.5.3 CT-Perfusion	14
2.5.3 Digitale Substraktionsangiographie.....	15
2.6 Geschichtlicher Hintergrund	16
2.7 Anatomie der vorderen Zirkulation.....	25
2.8 Schlaganfallsymptomatik innerhalb des vorderen Stromgebiets	27
2.9 Kernproblematik der Arbeit.....	29
3. Material und Methode.....	31
3.1 Patientenkollektiv.....	31
3.1.1 Patientenakquirierung.....	31

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	32
3.2 Datenerhebung	34
3.2.1 Auflistung der erhobenen Parameter	35
3.3 Rekanalisierende Therapie.....	36
3.3.1 Standardprozedere der Thrombolyse	37
3.3.2 Standardvorgehen bei Thrombektomie mittels DSA	38
3.3.3 Komplikationen und Risiken der Behandlung	40
3.3.4 Beurteilung des Rekanalisationsgrades	43
3.4 Messung des Behandlungserfolgs	44
3.4.1 NIHSS	45
3.4.2 mRS	45
3.5 Bestimmung der Thrombusdistanz.....	46
3.6 Statistische Auswertung	47
4. Ergebnisse	49
4.1 Merkmale des Patientenkollektivs	49
4.1.1 Altersverteilung	49
4.1.2 Geschlechterverteilung	50
4.1.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten	50
4.2 Ätiologie des Schlaganfalls.....	51
4.4 Liegedauer auf Station.....	53
4.5 Neurologische Symptomatik anhand des mRS und NIHSS.....	53
4.5.1 NIHSS und mRS bei Aufnahme.....	54
4.5.2 mRS-Werte bei Entlassung.....	55
4.5.3 mRS-Werte im Verlauf: Δ mRS	56
4.5.4 SBT-Gruppe: mRS-Werte nach 90 Tagen	56
4.6 Das neurologische Outcome	57

4.6.1 SBT-Gruppe: Neurologisches Outcome nach 90 Tagen	58
4.7 Erfasste Zeitintervalle.....	59
4.7.1 Zeitraum: Symptombeginn bis Aufnahme	60
4.7.2 IVT: „Door-to-Imaging“-Zeit	61
4.7.3 IVT: „Door-to-Needle“-Zeit.....	61
4.7.4 SBT: „Door-to-Groin“-Zeit	62
4.7.5 SBT: „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit	63
4.8 Komplikationsraten beider Behandlungsarten.....	63
4.8.1 Hirnblutung	63
4.8.2 Hirndruck	64
4.8.3 Aspirationspneumonie.....	65
4.9 Mortalitätsraten.....	65
4.11 SBT: Weitere erfasste Parameter	66
4.11.1 Anzahl der Retraktionsmanöver	66
4.11.2 Rekanalisationserfolg	67
4.11.3 Periinterventionelle Thrombusverschleppung	68
4.11.4 Systemische Thrombolyse	69
4.12 Die Thrombusdistanz	69
4.12.1 Korrelation der TD mit der neurologischen Aufnahmesymptomatik.....	71
4.12.2 Korrelation der TD mit dem neurologischen Outcome	72
4.12.2.1 Odds-Ratio und Cutoff in der SBT-Gruppe	74
4.12.3 Korrelation der TD mit der Liegedauer	76
5.12.4 SBT - Korrelation der TD mit Anzahl der Retraktionsmanöver	76
4.12.5 SBT - Thrombusverschleppung in Abhängigkeit von der TD	77
4.12.6 Korrelation der TD mit aufgetretenen Komplikationen	77
4.12.7 Vergleich der Mortalität in Abhängigkeit von der TD	78

5. Diskussion	79
5.1 Merkmale des Patientenkollektivs	79
5.2 Neurologische Symptomatik im Vergleich	81
5.3 Aufgetretene Komplikationen und Mortalität	83
5.4 Erfasste Zeitintervalle.....	85
5.5 Thrombusdistanz	87
5.5.1 Thrombusdistanz und neurologische Symptomatik	88
5.5.2 Einfluss der TD auf Komplikationen und Mortalität sowie weitere sekundäre Parameter	91
5.6 Methodenkritik.....	92
5.6.1 Asymmetrien in der Aufnahmecharakteristik und im Outcome	92
5.6.2 Thrombusdistanz im Vergleich mit der Literatur	93
5.7 Schlussfolgerung	94
6. Literaturverzeichnis	98
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	113
8. Danksagung.....	118
9. Lebenslauf	117

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AB	Arteria basilaris
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
AHA	American Heart Association
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT SCORE
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AV	Arteria vertebralis
AVM	Arteriovenöse Malformation
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
cCT	Craniale Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DAWN	DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie

DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiogramm
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke
EXTEND IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits Intraarterial trial
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
HERMES	Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
HI-1	Hämorrhagische Infarzierung Typ 1
HI-2	Hämorrhagische Infarzierung Typ 2
ICB	Intrazerebrale Blutung
i.v.	Intravenös
IVT	Intravenöse Lysetherapie
IMS	Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivtherapiestation
IST-3	Third International Stroke Trial
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
LVO	Large Vessel Occlusion
MCA	Middle cerebral artery
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia

mg/dl	Milligram pro Deziliter
mm	Millimeter
mmol/L	Millimol pro Liter
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modified Rankin Scale
MR CLEAN	Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the netherlands
MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
MRT	Magnetresonanztomographie
mTICI	Modified thrombolysis in cerebral infarction
MTT	Mean Transit Time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OP	Operation
oTICI	Original thrombolysis in cerebral infarction
PACS	Picture Archiving and Communication System
PH-1	Parenchymatöses Hämatom Typ 1
PH-2	Parenchymatöses Hämatom Typ 2
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
prox.	Proximal
PTT	Partial Thromboplastin Time
PWI	Perfusion Weighted Imaging
re.	Rechts

REVASCAT	Trial Of Mechanical Embolectomy With The Solitaire Device Versus Best Medical Therapy In Acute Stroke
REVASK	Register on Revascularization in Ischemic Stroke Patients
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAB	Subarachnoidalblutung
SBT	Stentretreiverbasierte Thrombektomie
sICH	Symptomatic intracranial hemorrhage
SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study
SWIFT	Solitaire With the Intention For Thrombectomy
SWIFT PRIME	Solitaire With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
SYNTHESIS	Local Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke
tPA	Tissue plasminogen activator
rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator
T.	Tage
TD	Thrombusdistanz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TREVO	Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
UK-TIA	The United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial

V.a.	Verdacht auf
vs.	Versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1. Zusammenfassung

Die genaue Thrombuslokalisierung spielt eine wesentliche Rolle in der Therapieentscheidung beim akuten ischämischen Schlaganfall mit einem Verschluss innerhalb der Arteria cerebri media (ACM). In dieser Arbeit wurde unter Bestimmung der Thrombusdistanz, definiert als Strecke zwischen Karotis-T und Beginn des Thrombus, die genaue Lokalisation der Okklusion in der ACM ermittelt und ihre Rolle in der Thrombektomie und Thrombolyse bestimmt. Hauptfragestellung war hierbei, inwiefern die Thrombusdistanz einen Einfluss auf das neurologische Outcome der Patienten nach erfolgter Therapie hat, und ob die Behandlungsmodalität dabei eine Rolle spielt. Darüber hinaus wurden weitere sekundäre Parameter wie die Liegedauer, die Anzahl der Retraktionsmanöver, die Komplikations- und Mortalitätsraten sowie weitere Faktoren in Korrelation mit der Thrombusdistanz gesetzt.

In dieser monozentrischen Studie wurden retrospektiv an dem Universitätsklinikum des Saarlandes zwei Patientenkollektive aus dem Jahre 2014 bis 2018 für die Thrombolyse und 2017 bis 2018 für die Thrombektomie untersucht, welche eine Bildgebung sowie Therapie in der hiesigen Neuroradiologie bzw. Neurologie erhielten. Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 108 Patienten, die die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Bei allen Patienten wurde die Diagnose des akuten Gefäßverschlusses mittels CTA gesichert. In der angiographischen Darstellung erfolgte anschließend die Ausmessung der Thrombusdistanz.

Zwischen der Thrombektomie- und der Thrombolysegruppe gab es Unterschiede in der Schwere der Aufnahmesymptomatik. Die Mittelwerte waren in Ersterer sowohl für den mRS (4,41 vs. 3,52 $p < 0,001$) als auch für den NIHSS (14,61 vs. 8,52 $p < 0,001$) höher. Der mRS bei Entlassung war in der Lysegruppe etwas niedriger als in der Thrombektomiegruppe (2,63 vs. 3,13 $p = 0,143$). Die Rate an Blutungen jeglicher Art als auch die intrahospitale Mortalität waren vergleichbar. Sie lag für die Hämorrhagie mit und ohne Symptomatik bei 20,4% nach Thrombektomie und 16,7% nach Lyse ($p = 0,547$). Die Mortalität belief sich auf 9,3% nach Thrombektomie vs. 5,6% nach Thrombolyse.

Mittels vorliegender Daten ist feststellbar, dass die Thrombusdistanz bei Aufnahme statistisch signifikant mit dem mRS ($p = 0,005$, $R = -0,267$) als auch dem NIHSS ($p < 0,001$, $R = -0,343$) korreliert. Nach Behandlung war lediglich in der Thrombektomiegruppe eine negative Korrelation mit dem mRS gegeben. Sie war sowohl nach Ent-

lassung (p: 0,045, R= -0,273) als auch 90 Tage nach Intervention (p: 0,014, R= -0,333) statistisch signifikant. Darüber hinaus konnten wir in der Thrombektomiegruppe zeigen, dass die Thrombusdistanz ein Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome 90 Tage nach Intervention mit einer statistisch signifikanten Odds-Ratio von 1,113 (p: 0,02, KI: 95% 1,017-1,219) ist. In der ROC-Analyse konnte für die prädiktive Aussagekraft der Thrombusdistanz im Sinne eines guten Outcomes eine Area under the curve (AUC) von 0,741 in der Thrombektomiegruppe sowohl bei Entlassung als auch 90 Tage nach Behandlung bestimmt werden. Weiterhin war in der Gruppe der mechanischen Thrombektomie vor allem bei Unterscheidung zwischen einer Thrombusdistanz kleiner und größer 10 mm ein statistisch signifikanter Unterschied für ein gutes Outcome feststellbar (p: 0,036). Bei einer Distanz >10 mm lag die Häufigkeit eines guten klinischen Outcomes bei 62,1%. Dieser Wert fiel auf 30,7% bei einer Thrombusdistanz <10 mm. Für sekundäre Parameter wie die Liegedauer, die Anzahl der Retraktionsmanöver, das Auftreten einer periinterventionellen Thrombusverschleppung oder auch Komplikationsraten konnte keine statistisch signifikante Korrelation mit der Thrombusdistanz festgestellt werden. Eine negative Korrelation der Mortalität mit der Thrombusdistanz wurde nach Thrombektomie nur knapp verfehlt (p: 0,055, R= -0,263).

Somit kann mittels dieser Studie die Frage nach der Wertigkeit der Thrombusdistanz als Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome positiv beantwortet werden. Allerdings gilt dies nur für die Behandlung mittels Thrombektomie, nicht jedoch für die Thrombolyse. Die Thrombusdistanz ist nicht nur in der Lage, den Therapieerfolg vorherzusagen, sondern auch ein Faktor für die Symptomschwere bei Einlieferung für beide Behandlungsmodalitäten. Vor allem bei proximalen Okklusionen <10 mm war die Rate für ein gutes klinisches Outcome relativ gering. Im Kontrast dazu erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome bei Therapie mittels Thrombektomie ab einer Thrombusdistanz von 12 mm auf einen Wert >50%. Es gilt also, die Therapie insbesondere für proximale Verschlüsse der ACM weiterhin zu optimieren.

1.1 Abstract

The exact localisation of the thrombus plays an important role in the decision for therapy in acute ischemic strokes involving the middle cerebral artery. In this study we analyzed the localisation of the occlusion using the distance to thrombus and tried to determine its role in thrombolysis and thrombectomy. The main question to answer was whether distance to thrombus plays a role in neurological outcome in patients after treatment and if the treatment option itself plays a role in it. Furthermore we looked at the correlation between distance to thrombus and secondary parameters like average length of stay, number of retraction maneuvers, complication and mortality rates as well as other factors.

In our monocentric study from the Saarland University Faculty of Medicine we analyzed in a mainly retrospective way two patient collectives over a time period of 2014 to 2018 in the thrombolysis group and 2017 to 2018 in the thrombectomy group. All patients received imaging and therapy in our department of neurology and neuroradiology. In total we managed to find 108 patients that fit the inclusion criteria. The diagnosis of acute cerebral vessel occlusion was secured by the usage of CTA in all patients. Using the angiographic imaging we analyzed the distance to thrombus afterwards.

There was a significant difference in the severity of the neurological symptoms on arrival between the two groups. The median mRS (4.41 vs. 3.52 p: <0.001) and NIHSS (14.61 vs. 8.52 p: <0.001) were higher in the thrombectomy group. The mRS at dismissal was, although not statistically significant, lower in the intravenous thrombolysis group (2.63 vs. 3.13 p: 0.143). The rates for hemorrhage and in-hospital mortality were comparable between the two groups. Hemorrhage with or without clinical symptoms occurred in 20.4% after thrombectomy and 16.7% after thrombolysis. The mortality rate was 9.3% after thrombectomy and 5.6% after thrombolysis.

We were able to show that distance to thrombus correlates with the mRS (p: 0.005, R= -0.267) and the NIHSS (p: <0.001, R= -0.343) at arrival. After the treatment there was only a negative correlation between mRS and distance to thrombus in the thrombectomy group. The correlation was statistically significant at dismissal (p: 0.045, R= -0.273) and 90 days after intervention (p: 0.014, R= -0.333). Furthermore, we were able to show that distance to thrombus is a predictor for a good clinical

outcome 90 days after intervention with a statistical significant Odds-Ratio of 1.113 (p: 0.02, KI: 95% 1.017-1.219). In a ROC analysis, distance to thrombus could predict good outcome after dismissal and 90 days after intervention with an area under the curve (AUC) of 0.741 in the thrombectomy group. After mechanical thrombectomy there was a statistically significant contrast in outcome for a distance to thrombus below and over 10 mm (p: 0.036). A distance >10 mm was associated with a better rate of a good clinical outcome with 62.1%. This rate dropped to 30.7% for a distance <10 mm. Secondary parameters like length of stay, amount of retraction maneuvers, occurrence of thrombus fragmentation with a consequent occlusion in the peripheral segment and complication rates showed no statistical correlation with distance to thrombus. A negative correlation between mortality and distance to thrombus after thrombectomy was slightly missed (p: 0.055, R= -0.263).

This study shows that distance to thrombus is a predictor for a good clinical outcome after thrombectomy. The distance is not only able to predict therapy success but also a factor for the severity of neurological symptoms at arrival for both thrombolysis and thrombectomy. Especially a distance to thrombus <10 mm was associated with a bad clinical outcome. We were able to show that the probability of a good clinical outcome after thrombectomy reaches a rate >50% for a distance to thrombus >12 mm. With this knowledge, it is especially important to further improve thrombectomy and other therapy options in proximal occlusions of the middle cerebral artery.

2. Einleitung

2.1 Definition des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist klassischerweise definiert als ein fokal-neurologisches Defizit infolge einer lokal begrenzten Läsion des zentralen Nervensystems. Diese ist in ihrer Ursache vaskulär bedingt, beispielsweise thromboembolisch oder in Folge einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung. Davon abzugrenzen ist der Begriff der TIA, der transitorischen ischämischen Attacke, welche sich nach aktueller Auffassung durch ein vorübergehendes neurologisches Defizit über bis zu 24 Stunden ohne erkennbare vaskuläre Ursache beschreiben lässt (Sacco *et al.*, 2013). Diese Arbeit konzentriert sich auf eine bestimmte Form des Schlaganfalls, nämlich dem Hirninfarkt mit ischämischer Genese.

2.2 Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls

Auf Basis des Erlanger Schlaganfallregisters liegt die jährliche Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland bei 182/100'000 Einwohnern, dabei sind Männer mit einer durchschnittlichen Rate von 200/100'000 gegenüber Frauen mit 170/100'000 eher betroffen. 78% aller Schlaganfälle sind ischämischer Genese, 13% auf intrazerebrale und 4% auf subarachnoidale Blutungen zurückzuführen. Die restlichen 9% sind unklarer Genese. Die Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate nach Ereignis liegt bei 40%, und circa 65% aller Betroffenen haben nach einem Jahr ein so ausgeprägtes neurologisches Defizit, dass sie fremder Hilfe bedürfen (Veltkamp *et al.*, 2012). Laut dem statistischen Bundesamt verstarben 2015 insgesamt 56982 Menschen in Deutschland an einer zerebrovaskulären Erkrankung, in Relation zur Gesamtzahl der Verstorbenen betrifft dies jede 17. Todesursache. Insgesamt sind 89,1% aller Menschen, die an einer zerebrovaskulären Ursache versterben, über 70 Jahre alt (Statistisches Bundesamt, 2015). Die Inzidenz des Schlaganfalls nimmt also mit höherem Alter zu. Im Rahmen des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass in Zukunft die Schlaganfallhäufigkeit deutlich steigen wird. 3,43 Millionen Fälle bis 2025 erscheinen sehr wahrscheinlich (Kolominsky-Rabas *et al.*, 2006). Weltweit sind zerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache, und der dritthäufigste Grund für eine bleibende Behinderung

(Johnson *et al.*, 2016). Eine Prophylaxe durch Verringerung kardiovaskulärer Risikofaktoren erscheint unter Belichtung aller genannten Aspekte unabdingbar. Hierzu zählen Lifestyle-Veränderungen, wie eine Umstellung der Ernährungsweise, körperliche Aktivität, eine Reduktion des Körpergewichts sowie der Verzicht auf Tabak und Alkohol. Die Beseitigung beziehungsweise Einstellung des zu hohen Blutdrucks, erhöhter Blutfettwerte und auch des Diabetes Mellitus sind essentielle Bestandteile zur Reduktion des Schlaganfallrisikos.

2.3 Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarkts

Die Pathomechanismen des Schlaganfalls beinhalten im wesentlichen eine ischämische und eine hämorrhagische Ursache. Da ein Großteil der Infarkte ischämischer Genese sind, und sich die Therapie auf diesen Aspekt konzentriert, soll nachfolgend auch nur der ischämische Infarkt dargestellt werden. Gemäß der TOAST-Klassifikation wird der ischämische Schlaganfall in 5 Kategorien unterteilt, welche die Makroangiopathie, die Kardioembolie, die Mikroangiopathie, andere Ätiologien und unbekannte Ätiologien beinhaltet. Sie alle führen zu einer Okklusion der hirnersorgenden Gefäße, unterscheiden sich jedoch in ihrem Pathomechanismus. Die Makroangiopathie beschreibt im wesentlichen eine lokale Durchblutungsstörung durch Verengung oder Verschluss einer großen hirnersorgenden Arterie. Am häufigsten tritt sie im Rahmen einer atherosklerotischen Veränderung auf. Die Kardioembolie ist eine Erscheinung, in der dem Verschluss ein Embolus aus dem Herzen zugrunde liegt, die durch eine Wanderung im kardiovaskulären System eine Behinderung der hirnersorgenden Arterien bedingt. Die Mikroangiopathie führt nach Definition zum Verschluss von nur kleinen Gefäßen mit einem kleinen Infarktgebiet. Die anderen Ätiologien sind seltene Erkrankungen wie Vaskulopathien, Gerinnungsstörungen, Dissektionen sowie Autoimmunerkrankungen (Adams *et al.*, 1993).

Die Ischämie ist für das betroffene Nervengewebe toxisch. Dieser Toxizität versucht der Körper durch eine reflektorische Vasodilatation entgegenzuwirken, allerdings ist meist durch die Verlegung von Endstromgebieten im Gehirn eine Kompensation der Unterversorgung nicht möglich. Da jedoch das Nervengewebe in seinem aeroben Stoffwechsel von Sauerstoff und Glucose abhängig ist, führt eine Durchblutungsstörung zu einem Funktionsverlust der Nervenzelle mit einhergehendem neurologischen

Defizit. Hält die Okklusion lange genug an, wird aus dem reversiblen Funktionsverlust ein irreversibler Zustand. Der Begriff Penumbra beschreibt in diesem Zug das Nervengewebe, das durch eine zeitnahe Revaskularisierung gerettet werden kann. Der Infarktkern dagegen ist der Anteil des betroffenen Hirngewebes, in dem es durch die ausgeprägte Minderdurchblutung zum nicht mehr umkehrbaren Zelltod gekommen ist (Siegenthaler und Blum H.E., 2006). Die Apoptose der Nervenzellen bedingt nachfolgend ein zytotoxisches und ein vasogenes Ödem (Treadwell und Thanvi, 2010). Die Zytotoxizität basiert auf der Ischämie der Nervenzelle (Sweeney *et al.*, 2011). Fällt der Sauerstoff weg, ist die Zelle in ihrer ATP-Produktion massiv eingeschränkt. Dies führt zu einem Ausfall der Natrium-Kalium-ATPase und damit zu einem Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration, die mit einem Anstieg des intrazellulären Wasseranteils einhergeht. Die Zelle schwillt an und es kommt im Endstadium zur Membranruptur mit der Konsequenz des Zelltods (Barros, Castro und Bittner, 2002). Neben der intrazellulären Anreicherung von Natrium kommt es ebenfalls zum Anstieg von Calcium in der Zelle. Diese resultiert in einer Aktivierung von Proteasen, Endonukleasen, Lipasen und Phospholipasen, die den autodestruktiven Prozess der Zelle ebenfalls vorantreiben. Die Nekrose bedingt zudem eine Entzündung des umgebenden Hirngewebes. Das vasogene Ödem ist Resultat einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke, die mit einem Übertritt von intravaskulärem Wasser in den interstitiellen Raum einhergeht. Die Disruption der Blut-Hirn-Schranke basiert auf einem intravaskulären Natrium- und Wasserverlust durch den Übertritt dieser in die Nervenzellen aufgrund des Funktionsverlustes der Natrium-Kalium-Pumpe. Dies resultiert in einem Natriumgefälle über die Blut-Hirn-Schranke hinweg, die im Endresultat zu einem Schrankendefekt führt. Später kommt es zusätzlich zum Übertritt weiterer Elektrolyte und sogar von Proteinen (Stiefel und Marmarou, 2002 und Cole *et al.*, 1991). Das zytotoxische und vasogene Ödem führen gemeinsam zu einer Ansammlung an Flüssigkeit in der räumlich begrenzten Schädelhöhle. Dies bedingt eine weitere Verschlechterung der Durchblutung des betroffenen Hirnareals und führt zu einer Kompression von umliegendem Hirngewebe und den liquorgefüllten Ventrikeln mit potenzieller Mittellinienverlagerung zur Gegenseite der Läsion. Im schlimmsten Fall kommt es zu einer tentoriellen oder tonsillären Herniation mit Funktionsverlust des Hirnstamms, die zum Tod des Patienten führen kann (Heiss, 2016).

2.4 Prinzipien der Schlaganfalltherapie

Auf Basis der DGN-Leitlinie (Veltkamp *et al.*, 2012 und Ringleb *et al.*, 2016) werden im nachfolgenden Kapitel die wichtigsten Prinzipien der Schlaganfalltherapie dargestellt. Da der ischämische Schlaganfall einen medizinischen Notfall darstellt, der systematisch und gezielt angegangen werden muss, unterteilt die Leitlinie die Therapie des Hirninfarkts in 5 wichtige Punkte:

1. Basistherapie
2. Spezifische Therapie
3. Frühe Sekundärprophylaxe
4. Berücksichtigung von Komplikationen
5. Rehabilitation

2.4.1 Basistherapie

Die Basistherapie des Schlaganfalls widmet sich der Schaffung von optimalen physiologischen Parametern, um eine anschließende spezifische Therapie unter bestmöglichen Bedingungen ermöglichen zu können. Dies bedeutet ein Monitoring von Vitalparametern mit anschließender Behandlung je nach Bedarf. Im wesentlichen beinhaltet dies die kardiale und respiratorische Therapie, die Behandlung des Blutdrucks sowie von Ungleichgewichten des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes. Die kardiale Therapie umfasst eine elektrokardiographische Untersuchung als Routinediagnostik mit besonderem Blick auf Arrhythmien und Endstreckenveränderungen. Jegliche Behandlung von Herzrhythmusstörungen erfolgt in Zusammenarbeit mit Internisten. Für die Sicherstellung der Oxygenierung empfiehlt die Leitlinie bei ausgeprägter Symptomatik die Versorgung des Patienten mittels Sauerstoffgabe von 2-4 Liter Sauerstoff pro Minute sowie eine endotracheale Intubation bei gestörtem Atemmuster oder der Gefahr einer Aspirationspneumonie. Von der aggressiven Senkung eines erhöhten Blutdrucks wird abgeraten, einer Entgleisung des systolischen Wertes über 220 mmHg oder des diastolischen Wertes über 120 mmHg sollte vorsichtig mittels intravenöser Gabe von Urapidil oder Clonidin entgegengewirkt werden (Veltkamp *et al.*, 2012), sodass für die Thrombolyse ein Zielwert von unter 185/110 mmHg erreicht wird (Ringleb *et al.*, 2016). Ebenfalls sollte insbesondere

eine vorliegende Hypotonie mit ursächlicher Hypovolämie mithilfe der Gabe von Elektrolytlösungen vermieden werden. Eine Kontrolle des Blutzuckers sollte schon durch den Rettungsdienst erfolgen und bei Werten über 200 mg/dl vorsichtig mittels Insulin gesenkt werden. Als Zielwert wird hier ein Wert zwischen 100 und 150 mg/dl angegeben (Diener *et al.*, 2012). Bei einer erhöhten Körpertemperatur über 37,5 Celsius hinaus wird die Gabe eines Antipyretikums wie Paracetamol empfohlen (Veltkamp *et al.*, 2012).

2.4.2 Spezifische Therapie

An zweiter Stelle steht die spezifische Therapie der Erkrankung. Darunter versteht man die Rekanalisation des betroffenen Stromgebietes durch Thrombolyse und Thrombektomie. Die Standardprozedur zur Behandlung der Ischämie ist die medikamentöse Auflösung der Okklusion durch rtPA. Das Medikament rtPA bewirkt die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, welches in der Lage ist, Fibrinpolymere enzymatisch in Spaltprodukte umzuwandeln, was als Fibrinolyse bezeichnet wird und effektiv eine Auflösung des thrombotischen Verschlusses bewirkt. Es wird ein Zeitfenster von <4,5 Stunden angegeben, eine Lyse über diesen Zeitrahmen hinaus kann zwar erfolgen, ist dann jedoch als individueller Heilversuch anzusehen. Für die Thrombolyse gibt es keine obere Altersgrenze (Ringleb *et al.*, 2016). Die Gabe von rtPA erfolgt nach Zulassungskriterien ausschließlich durch einen in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arzt (Veltkamp *et al.*, 2012), der mit möglichen Nebenwirkung bei Gabe der Alteplase, vornehmlich dem Auftreten einer Blutung sowie dem angioneurotischen Ödem, vertraut sein sollte (Ringleb *et al.*, 2016). Für die intravenöse Thrombolyse gibt es zahlreiche Kontraindikation, diese sind in Tabelle 1 auf Basis der AHA-Leitlinie dargestellt (Powers *et al.*, 2018). Keine Kontraindikation sind laut DGN-Leitlinie (Ringleb *et al.*, 2016) die Einnahme eines Vitamin K-Antagonisten bei einem gemessenen INR <1,7, da hier das Blutungsrisiko noch vertretbar sei. Selbiges gilt für eine Therapie mit direkten orale Antikoagulantien bei normaler Gerinnung und unauffälligen Nierenwerten. In der Bildgebung feststellbare Ischämiefrühzeichen wie ein hyperdenses Mediazeichen, eine Schwellung oder Gewebshypodensitäten scheinen prognostisch zwar ungünstig zu

sein, für die Thrombolyseindikation spielen diese Befunde jedoch keine Rolle (Ringleb *et al.*, 2016).

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für die Lysetherapie auf Basis der 2018 AHA Leitlinie

Zeitfenster > 4,5 Stunden
Intrakranielle Blutung
Ausgeprägte hypodense Demarkierung
Vorheriger Schlaganfall in den letzten 3 Monaten
Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
Intrakranielle oder intraspinale OP in den letzten 3 Monaten
Vorgeschichte mit intrakranieller Blutung
Subarachnoidalblutung
Karzinom des Gastrointestinaltrakts
Blutungen des Gastrointestinaltrakts in den letzten 21 Tagen
Thrombozyten < 100000/mm ³
INR > 1,7
aPTT > 40s
Gabe von niedrigmolekularem Heparin in den letzten 24 Stunden
Einnahme von Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren in den letzten 48 Stunden
Applikation von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren
Aortendissektion
Intrakranielle Neoplasie

Die Therapie mithilfe der Thrombektomie ist im Vergleich zur Thrombolyse ein deutlich invasiveres Verfahren. Sie ist indiziert bei Patienten innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden, welche sich zwischen Auftreten der Erstsymptomatik bis zur Punktion der Leiste erstreckt. Sie sollte nur durch speziell ausgebildete und erfahrene Interventionalisten erfolgen. Vor allem bei relevantem neurologischen Defizit und proximalen Okklusionen findet sie Anwendung. Laut DGN-Leitlinie zur rekanalisierenden Therapie sollte zuvor, sofern keine Kontraindikation vorliegt, auch eine Lysetherapie bei Einhalten des Zeitraums von unter 4,5 Stunden erfolgen (Ringleb *et al.*, 2016). Dies kann auch Bestandteil des „Bridging-Konzepts“ sein, bei der der Patient nach Aufnahme im Krankenhaus eine Thrombolyse erhält, jedoch aufgrund fehlender Möglichkeit zur Intervention in ein anderes externes Krankenhaus bei Indikation zur

Thrombektomie transportiert wird (Veltkamp *et al.*, 2012). Die beiden Studien DAWN (Nogueira *et al.*, 2018) und DEFUSE-3 (Albers *et al.*, 2018) konnten zudem zeigen, dass Patienten nach einem abgelaufenen Zeitfenster von 6 Stunden, welche momentan die offiziell zugelassene Zeitgrenze für die Embolektomie darstellt, bis zu einem Zeitfenster von 24 Stunden nach Erstsymptomatik noch immer von einer Intervention profitieren können. Die AHA-Leitlinie (Powers *et al.*, 2018) empfiehlt beim Eintreffen des Patienten nach 6 Stunden durch zusätzliche bildgebende Diagnostik, beispielweise mittels CT-Perfusion, die Prüfung einer noch möglichen Indikation zur Thrombektomie bei günstigem penumbralem Muster. Um einen guten Therapieerfolg mittels Thrombektomie zu erzielen, empfiehlt die DGN-Leitlinie (Ringleb *et al.*, 2016) idealerweise die Verwendung eines Stent-Retrievers sowie einen Rekanalisationsgrad von TICl 2b bis 3 nach Intervention (Marks *et al.*, 2014). Bei Kontraindikation für die Thrombolyse stellt die Thrombektomie sogar die Erstlinientherapie dar. Auch hier ist keine Altersobergrenze angegeben. Das Verfahren selbst erfolgt entweder in Allgemeinanästhesie oder Sedierung. Auch bei ausgeprägten Infarkten kann die Thrombektomie bei relevantem noch zu rettendem Hirngewebe, welche beispielsweise in der CT-Perfusion diagnostiziert wurde, Anwendung finden (Ringleb *et al.*, 2016).

2.4.3 Frühe Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe dient als dritter Punkt der Vermeidung eines frühen Rezidivs des ischämischen Schlaganfalls. Diese besteht im Einsatz von Aspirin oder Clopidogrel zur Rezidivprophylaxe innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten des ischämischen Insults, sofern keine Kontraindikation für eine Antikoagulation besteht (Endres *et al.*, 2015).

2.4.4 Berücksichtigung von Komplikationen

Der vierte Kernaspekt ist die Erkennung und Vorbeugung von Komplikation in der Schlaganfalltherapie. Damit ist zum Beispiel die frühe Mobilisation des Patienten zur Vorbeugung eines Dekubitus, dem Auftreten einer Pneumonie oder einer tiefen Beinvenenthrombose zu verstehen. Bei vorliegendem hohem Risiko für eine tiefe Bein-

venenthrombose oder eine Lungenembolie ist zudem die Gabe von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin empfohlen. Auch eine Schluckdiagnostik bei Verdacht auf eine Schluckstörung mit dem Risiko einer Aspirationspneumonie und die Prophylaxe durch eine transnasale Sonde werden empfohlen. Weiterhin beinhaltet dieser Punkt eine antibiotische Behandlung des Patienten bei Infekten und die Gabe von Antiepileptika bei aufgetretenem epileptischen Anfall um Rezidive zu vermeiden. Spezielle intensivmedizinische Probleme wie die massive Hirnschwellung bei malignem Mediainfarkt sollten ebenfalls berücksichtigt und adäquat durch eine Osmotherapie mit Mannitol, der Hochlagerung des Patienten sowie einer temporären Hyperventilation behandelt werden. Auch die Möglichkeit einer chirurgischen Dekompression innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls wird genannt (Veltkamp *et al.*, 2012).

2.4.5 Rehabilitation

Die Rehabilitation ist der letzte Punkt einer erfolgreichen Schlaganfalltherapie. Die frühe Rehabilitation erfolgt schon in der neurologischen Klinik und nachfolgend in einer geeigneten Rehabilitationseinrichtung. Sie wird unter ärztlicher Leitung mithilfe eines multidisziplinären Teams ausgeübt. Die Neurorehabilitation umfasst die Mitarbeit von Pflegepersonal, Krankengymnasten, Logopäden, Ergotherapeuten und Neuropsychologen. Die Rehabilitation soll vor allem die Rückkehr in das soziale und berufliche Umfeld erleichtern und den langfristigen Therapieerfolg durch Wiedererlangung der Alltagskompetenz verbessern (Veltkamp *et al.*, 2012).

3.5 Grundlagen der apparativen Diagnostik

2.5.1 Computertomographie

Die craniale Computertomographie gehört zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren für die Diagnose des Schlaganfalls. Sie ist nicht nur in der Lage, eine schnelle Auskunft über die Genese des Infarkts zu geben, sondern auch ein erheblicher Faktor zur Indikationsstellung für die weiterführenden Therapie. Die Computertomographie zählt zu den schnittbildgebenden Verfahren, welches mittels Röntgenstrahlen

computergestützt transversale Schichten erzeugt. Aus der vorliegenden zweidimensionalen Schichtung kann nachfolgend ein dreidimensionales Bild rekonstruiert werden. Das CT-Gerät besteht aus einer Gentry, welche Generator, Röntgenröhre, Blenden-, Kühl- und Detektorsystem beinhaltet, sowie aus einem Patientenlagerungstisch, einem Bedienpult und einem Computer zur Bildverarbeitung. In modernen Computertomographen erfolgt die Rotation der Röntgenröhre um den Patienten, und durch ein Blendensystem wird ein schmal begrenzter sowie fecherförmiger Röntgenstrahl aus dem Strahlenkegel ausgeblendet. Dadurch wird in der Regel der gesamte Körperquerschnitt des Patienten durchstrahlt. Die Detektoren erfassen auf der Gegenseite die je nach Intensität des bestrahlten Gewebes abgeschwächten Röntgenstrahlen und setzen diese Information in ein elektrisches Signal um. Im Computer erfolgt dann die Umarbeitung des Signals in digitale Form als Analogbild. Die Schwächungswerte aller Projektionen ergeben gemeinsam durch Überlagerung ein Schichtbild, welches rechnerisch durch den Computer erzeugt wird. Um die unterschiedlichen Intensitätsgrade des Gewebes digital darstellen zu können, benutzt

Tabelle 2: Dichtewerte im CT in Hounsfield-Einheiten

Gewebe	Hounsfield-Einheiten
Lunge	-500
Fett	-100 bis 0
Wasser	0
Leber (nativ)	40-60
Frisches Blut	70-90
Leber nach Kontrastmittelgabe	ca. 150
Spongiosa	bis ca. 300
Kompakta	300-1000

Aufsteigende Angabe der Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten
Angelehnt an: Diagnostische und Interventionelle Radiologie
(Reith, Vogl and Rummeny, 2011)

man die Hounsfield-Skala (Reiser, Kuhn and Debus, 2011). Die Hounsfield-Skala ist eine Dichteskala und unterteilt die Schwächungskoeffizienten der Gewebe. Die zwei Bezugsgrößen sind Wasser mit 0 und Luft mit -1000 Hounsfield-Einheiten. Die Dichtewerte stellen sich als Graustufen dar, da jedoch das menschliche Auge nur 40 Graustufen unterscheiden kann, erfolgt im CT eine Darstellung mittels Fensterung

(Reith, Vogl and Rummeny, 2011). Dadurch werden nur zu beurteilenden Organstrukturen jeweils eine Graustufe zugeordnet. Dichtewerte oberhalb und unterhalb der gewählten Fenstereinstellung werden einheitlich als schwarz oder weiß abgebildet. Vergleicht man Gewebe miteinander, sind nach Nomenklatur zwei Bezugsgrößen mit annähernd gleicher Dichte isodens, die Bezugsgröße mit höher Dichte hyperdens und bei geringerem Dichtewert hypodens (Reiser, Kuhn and Debus, 2011).

2.5.2 CT-Angiographie

Die CT-Angiographie ist ein spezielles Verfahren der Computertomographie, mit der Gefäße auf angiographische Art dargestellt werden. Dies erfolgt durch die intravenöse Gabe von meist 100 ml eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels, welches durch starke Kontrastbildung im durchflossenen Gefäßsystem venöse und arterielle Strombahnen sichtbar macht. Aufgrund der direkten Sichtbarkeit der Gefäßstrukturen kann dadurch eine sichere Aussage über Stenosen oder Okklusionen in den für die Untersuchung wichtigen Durchflussgebieten getroffen werden (Berlit *et al.*, 2011).

2.5.3 CT-Perfusion

Die Perfusionsmessung mittels CT beruht auf der Gewebedurchströmung nach Kontrastmittelgabe (Koenig *et al.*, 1998 sowie Nagata and Asano, 1990). Das Kontrastmittel reichert sich im Hirngewebe an, was eine temporäre Steigerung der Röntgendichte bewirkt. Eine Intensitätsmessung über die Zeit hinweg erlaubt eine Berechnung von Perfusionsparametern wie die Time-to-peak, die Mean-Transit-Time, den Cerebral-Blood-Flow und das Cerebral-Blood-Volume. Unter dem Parameter Time-to-peak versteht man die Zeit in Sekunden zwischen intravenöser Gabe des Kontrastmittels bis zum Zeitpunkt der maximalen Anreicherung im Gehirn, erkennbar als maximale Hyperdensität. Die Mean-Transit-Time ist die durchschnittliche Zeit in Sekunden, in der das Kontrastmittel das gemessene Hirngewebe passiert. Damit ist der Zeitrahmen gemeint, den das Kontrastmittel braucht, um aus der zuführenden Arterie in ein venöses Gefäß überzutreten. Der Parameter Cerebral-Blood-Flow gibt an, wie viel Milliliter Blut pro Gramm Hirngewebe pro Minute fließt. Das Cerebral-

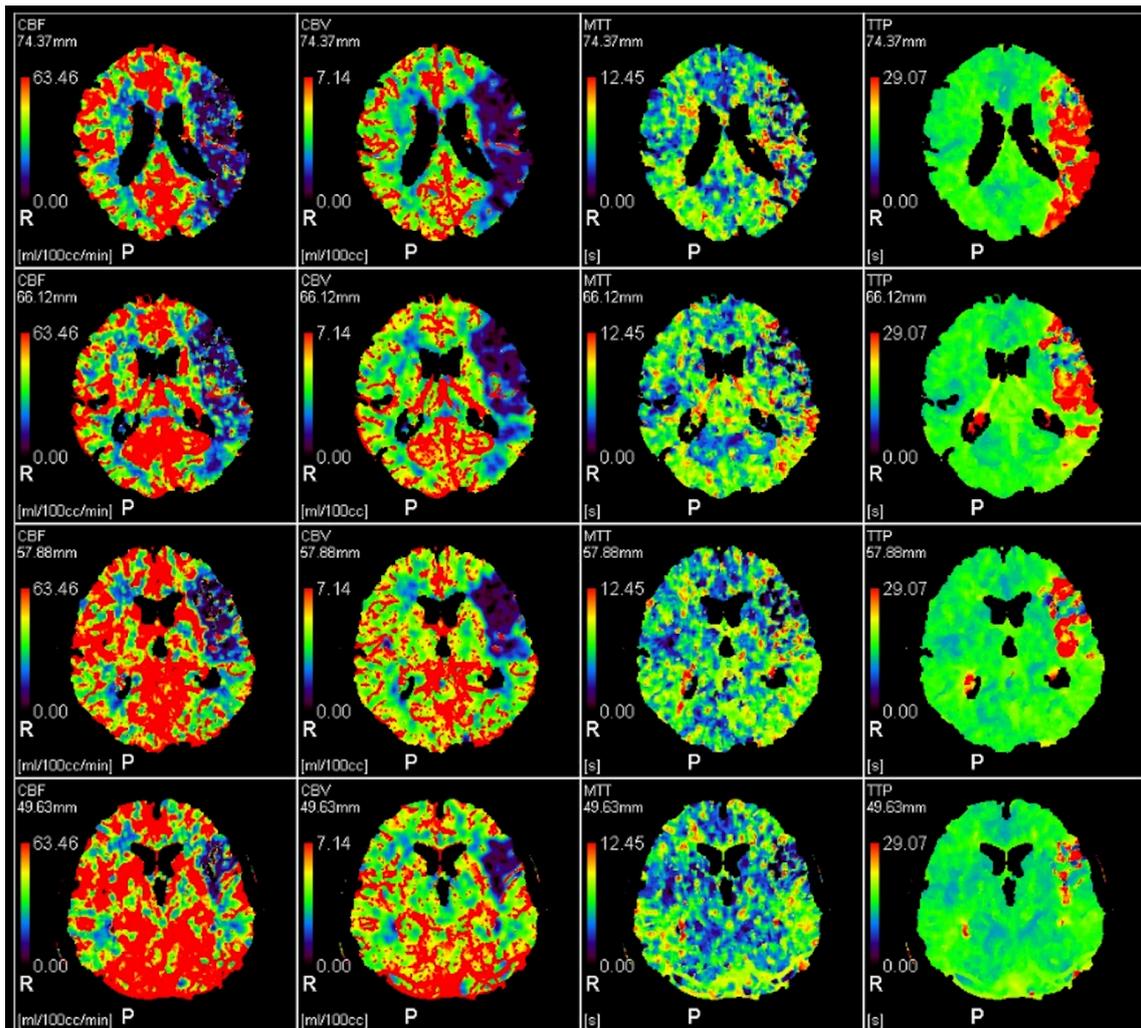


Abbildung 1: CT-Perfusion

Darstellung des Perfusionsdefizits im linken Mediastromgebiet
(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

Blood-Volume dagegen misst, wie viel Milliliter Blut pro Gramm Hirngewebe vorhanden sind. Sowohl Cerebral-Blood-Flow als auch Cerebral-Blood-Volume sind somit direkte Parameter der Durchblutung des Hirngewebes. Eine Limitation der CT-Perfusion ist die technische Restriktion der momentan genutzten Scanner, die nur in der Lage sind, kleine Ausschnitte des Gehirns in einer Messung zu berücksichtigen. Dadurch können Störungen in der Perfusion außerhalb des gemessenen Untersuchungsfeldes nicht gesehen werden (Thomalla *et al.*, 2009).

2.5.3 Digitale Substraktionsangiographie

Die digitale Substraktionsangiographie (DSA) ist ein Verfahren der Angiographie. Mittels Röntgenstrahlen und Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel erfolgt die Bildge-

bung über zwei digitale Aufnahmen. Ein sogenanntes Maskenbild wird dabei von einem Füllungsbild nach Kontrastmittelanreicherung subtrahiert, wodurch die alleinige Darstellung der Gefäße erreicht wird (Reiser, Kuhn and Debus, 2011). Sie ist als rein bildgebendes Verfahren aufgrund der Dauer und dem invasiven Vorgehen der CTA unterlegen, spielt jedoch eine große Rolle in der mechanischen Rekanalisation bei ischämischen Schlaganfällen. Die DSA benötigt einen Gefäßzugang, welcher meist unter Lokalanästhesie gelegt wird. Am häufigsten erfolgt hierfür die Punktion der Arteria femoralis, seltener sind die Punktion der Arteria radialis oder der Karotis. Nach erfolgreicher Punktion der großlumigen Arterie folgt das Einbringen eines Führungsdrahtes und das nachfolgende Vorschieben unter Röntgendurchleuchtung. Der Draht ermöglicht die Implantation einer Schleuse, über welche die Injektion des Kontrastmittels und die Darstellung des Gefäßverlaufs erfolgt. Es kann auch auf ein Kathetersystem für ein nachfolgendes interventionelles Verfahren gewechselt werden. Nach gezielter Platzierung des Katheters wird eine Dokumentation der arteriellen, parenchymatösen und venösen Phase durchgeführt (Reith, Vogl and Rummeny, 2011). Dies beinhaltet meist den Ausgangs- und den Endzustand nach Intervention zur Demonstration des Therapieerfolgs.

2.6 Geschichtlicher Hintergrund

Die erste entscheidende Substanz in der Schlaganfalltherapie ist die Alteplase, auch gewebespezifischer Plasminogenaktivator genannt. Die amerikanische NINDS 2 (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group, 1995) und die europäische ECASS-Studie von 1995 (Hacke *et al.*, 1995) verglichen eine Gruppe von Patienten, welche mit rtPA behandelt wurden mit einer Placebo-Gruppe ohne Behandlung. Die Studien zeigten zum ersten Mal eine statistisch signifikante Verbesserung der neurologischen Defizite 3 Monate nach Behandlung in der mit Alteplase behandelten Gruppe. Damit konnte rtPA als Goldstandard in der ischämischen Schlaganfalltherapie etabliert werden. Außerdem wurden die Ausschlusskriterien der NINDS-Studie direkt in den klinischen Alltag als Kontraindikation für eine Lysetherapie integriert. Sie bilden bis dato das Fundament für die KI der Lyse. Einige dieser Kontraindikationen sind allerdings heutzutage nicht mehr gültig oder wurden modifiziert. Im Anschluss an die genannten Studien wurden bis 2002

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der NINDS-Studie von 1995

Zeitraumen nach Erstsymptomatik: >3h
CCT mit Nachweis einer intrakraniellen Blutung
Schlaganfall oder Schädeltrauma innerhalb der letzten 3 Monate
Große OP innerhalb der letzten 14 Tage
Intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte bekannt
Systole RR >185mmHg oder Diastole RR >100mmHg
Schnell rückläufige oder kaum neurologische Symptomatik
Symptome ähnlich einer SAB
Gastrointestinale Blutungen oder Blutungen des Harntraktes innerhalb der letzten 21 Tage
Punktion einer nichtkomprimierbaren Arterie innerhalb der letzten 7 Tage
Epileptischer Anfall im Rahmen des Schlaganfalls
Antikoagulation innerhalb der letzten 48h oder verlängerte Thromboplastinzeit oder Prothrombinzeit >15s
Glukosekonzentration <50 mg/dl oder >400 mg/dl
Aggressive Therapie zur Blutdruckregulation notwendig

zusätzlich ECASS2 (Hacke *et al.*, 1998) sowie ATLANTIS A/B (Clark *et al.*, 1999 und Albers *et al.*, 2002) publiziert. Patienten wurden hier innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden mit Actilyse behandelt, und ein klinischer Nutzen war in einem Zeitraum von 0 bis 4,5 Stunden nachweisbar. Dies konnte in einer Meta-Analyse, welche alle bisher genannten Publikationen bis auf ECASS2 beinhaltet, zusätzlich bestätigt werden (Hacke *et al.*, 2004). Die europäische ECASS3-Studie (Hacke *et al.*, 2008) sollte die Frage beantworten, inwieweit der suggestive Trend der Meta-Analyse, dass Patienten in einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden von einer Lyse profitieren, klinisch reproduzierbar ist. Diese Studie konnte die Fragestellung positiv beantworten. 2012 wurde dann endlich die 10 Jahre lang laufende IST3-Studie (Sandercock *et al.*, 2012) publiziert. Diese Arbeit beinhaltete Patienten, bei denen die Lyse in ihrer Indikation fragwürdig war. Patienten hatten zum Teil ein hohes Alter und einen Schlaganfall, der zeitlich bis zu 6 Stunden zurücklag. Nichtsdestotrotz bewies auch diese Arbeit einen klinischen Nutzen innerhalb von 3 Stunden und eine gute Prognose bei Patienten über 80 Jahren. Somit sprach nichts dagegen, auch älteren Patienten mit Hirninfarkt eine Lysetherapie anzubieten. Die kleine EPITHET-Studie (Davis *et al.*, 2008 und Nagakane *et al.*, 2011) von 2008 zeigte zudem im Mismatch-MRT

eine Verdopplung der Reperfusion im Hirngewebe mit Reduktion des Infarktareals und ein funktionell verbessertes Outcome bei Behandlung mit Actilyse innerhalb von 3 bis 6 Stunden. Damit konnte auch ein bildmorphologisches Korrelat der verbesserten Hirnperfusion nach Lysetherapie gezeigt werden. Eine Meta-Analyse all der genannten Studien mit insgesamt 6756 Patienten (Emberson *et al.*, 2014) konnte zeigen, dass Patienten in einem Zeitraum von bis zu 4,5 Stunden nach Schlaganfall-Erstsymptomatik signifikant von der Lysetherapie profitieren. Damit wurde das Zeitfenster, das bis dato Gültigkeit hat, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in der Leitlinie für die rekanalisierende Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls (Ringleb *et al.*, 2016) festgesetzt. Eine wichtige Fragestellung in all diesen Studien ist die des Zeitraums. Gemäß der Aussage „Zeit ist Hirn“ ist es wichtig, dass die Patienten so schnell wie möglich in das Krankenhaus eingeliefert werden, um innerhalb eines vorgegeben Zeitraums behandelt werden zu können. Deshalb wurde auch im Verlauf das Zeitfenster in den Studien immer mehr ausgeweitet, von initial 3 auf bis zu 6 Stunden. Allerdings gibt es auch Patienten, deren Zeitfenster unklar ist, beispielsweise ein ischämischer Infarkt während dem Schlaf. Die WAKE-UP-Studie von 2018 (Thomalla *et al.*, 2018) zeigte, dass auf Basis einer MRT-Bildgebung mit Diffusionsmessung der Befund einer ischämischen Läsion ohne parenchymale Hyperintensität im FLAIR auf ein Zeitfenster unter 4,5 Stunden bei unklarem Beginn des Schlaganfalls hindeuten könnte. Unter Berücksichtigung dieses Kriteriums konnte die Arbeit zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit Lysetherapie die Wahrscheinlichkeit eines geringen neurologischen Defizits 11,5% höher war als in der

Tabelle 4: Publikationsjahre aller genannten Lysestudien

Publikationsjahr	Studie
1995	NINDS 1/2 ECASS
1998	ECASS II
1999	ATLANTIS A
2002	ANTLANTIS B
2008	EPITHET ECASS III
2011	IST-3
2018	WAKE-UP

Placebogruppe. Mit diesem Wissen könnten zukünftig auch Patienten mit unklarem Zeitfenster von einer Therapie mit rtPA profitieren.

Von der intravenösen Schlaganfalltherapie ist die endovaskuläre, intraarterielle Intervention zu unterscheiden. Während sich frühe Studien auf die i.v.-Gabe von Alteplase konzentrierten, kam die Idee auf, das Thrombusmaterial in der Arterie direkt anzugehen. Ein erster Versuch dies zu zeigen war die PROACT-Studie von 1998 (Del Zoppo *et al.*, 1998), welche die intraarterielle Gabe von rekombinanter Prourokinase mit der intravenösen Heparininfusion verglich. Sie musste allerdings aufgrund des positiven Ergebnissen der NINDS und ECASS-Studien frühzeitig abgebrochen werden. Trotzdem konnte PROACT zeigen, dass die intraarterielle Applikation von Prourokinase eine Rekanalisation bei Verschluss der A. cerebri media ermöglichen kann. Die darauffolgende PROACT II (Furlan *et al.*, 1999) verglich die kombinierte Therapie mit intravenösem Heparin und intraarterieller Prourokinase mit der ausschließlichen Gabe von Heparin i.v. Die Rekanalisationsraten zeigten einen starken Unterschied von 66% gegenüber 18% zugunsten der Prourokinasegruppe, und sie erzielten zusätzlich einen besseren mRS 90 Tage nach Intervention. Auffällig an dem Studiendesign von PROACT ist die Tatsache, dass Substanzen verwendet wurden, die heutzutage kaum mehr Einzug in der Goldstandard-Therapie des ischämischen Schlaganfalls finden. Dementsprechend konnte auch lange keine Aussage darüber getroffen werden, ob und inwiefern eine intraarterielle Applikation eines Fibrinolytikums wie die Alteplase einer intravenösen Gabe überlegen ist. Diese Frage sollte die SYNTHESIS Expansion-Studie (Ciccone *et al.*, 2013) beantworten. Hier wurde die intraarterielle direkt mit der intravenösen Gabe von rtPA am mRS gemessen miteinander verglichen. Ein Drittel aller Patienten, bei der eine intraarterielle Applikation erfolgte, erhielt zusätzlich eine mechanische Thrombektomie. Das Endresultat war ernüchternd, einen mRS ≤ 1 90 Tage nach Behandlung erzielten 34,8% aller Patienten in der intravenösen Gruppe, im anderen Kollektiv lag sie bei nur 30,4%. Beide Verfahren waren relativ sicher mit einem Blutungsrisiko von 6%. Somit war in der SYNTHESIS Expansion-Studie die intraarterielle der intravenösen Therapie leicht unterlegen. Das erste Gerät mit einer Zulassung seitens der FDA zur mechanischen Rekanalisation im Rahmen eines Hirninfarkts war der MERCI-Retriever (Concentric Medical, Mountainview, CA). Initial dafür gedacht, fehlplatzierte Coils aus intrazerebralen, arteriellen Gefäßen zu fassen und durch Retraktion zu entfernen, entwickelte er sich im

Verlauf zu einem Gerät, welches für die Bergung thromboembolischen Materials geeignet erschien. Er besteht aus einer Nickel-Titan-Legierung mit Formgedächtnis und einer korkenzieherartigen Grundstruktur. Wird der MERCI auf Höhe des Thrombus entfalten, fasst er diesen, und kann ihn dann durch ein Retraktionsmanöver aus der Arterie bergen. Durch diese Prozedur erhofft man sich eine Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes. Die erste Studie, die die Effektivität von MERCI zeigen sollte, war die gleichnamige Arbeit von 2005 (Smith *et al.*, 2005). Sie verglich 151 Patienten mit einer Thrombektomie mithilfe des MERCI-Retrievers mit dem Kontrollarm aus der PROACT II-Studie. Im Gegensatz zu PROACT II hatten die Patienten hier aber nicht ausschließlich einen Verschluss der A. cerebri media, es wurden auch Patienten mit einer Okklusion in der Vertebralarterie, der Basilarisarterie oder der A. carotis interna berücksichtigt. Zusätzlich wurde das Interventionszeitfenster auf 8 Stunden nach Eintritt der Erstsymptomatik erweitert. In den vorherigen Studien lag sie bei maximal 6 Stunden für eine endovaskuläre Behandlung. Gemessen wurden die Rekanalisationsraten am TIMI (Khatri *et al.*, 2005), welcher Reperfuisionsgrade von 0 für keinen und 3 für einen optimalen Fluss im betroffenen Gefäß angibt. Einen TIMI 2-3 erzielten in der Studie 46% aller Patienten mit endovaskulärer Behandlung und im Vergleich dazu 18% im Kontrollarm von PROACT II. Allerdings wurde der Grenzwert von mRS ≤ 2 im Kontrallarm mit einer Rate von 25% erreicht, die Patienten mit mechanischer Thrombektomie mittels MERCI-Retriever erzielten fast den selben Wert mit 27,7%. Dementsprechend war zu diesem Zeitpunkt und bis 2013 nicht klar, ob MERCI trotz gutem Revaskularisationsergebnis zu einem klinisch besseren neurologischen Gesamtbild nach erfolgter Intervention führen könnte. Die systemische Lyse mit Alteplase war konsequenterweise die einzig bewiesene Schlaganfalltherapie mit gutem neurologischen Endresultat, im Englischen auch als „good neurological outcome“ bezeichnet. Der Grenzwert wurde hierbei häufig mittels mRS mit einem Score ≤ 2 definiert.

Die erste randomisierte Studie, die die Überlegenheit eines endovaskulären Eingriffs mittels eines Retrievers zeigen sollte, war die MR-RESCUE (Kidwell *et al.*, 2013), welche über 9 Jahre lief und 2013 publiziert wurde. Diese Arbeit verglich mechanische Thrombektomieverfahren, in der anfangs MERCI und später stentbasierte Thrombektomiesysteme Nutzung fanden mit der alleinigen intravenösen Applikation von Alteplase. Zusätzlich wurde im präinterventionellen CT oder im MRT nach einem

„Penumbra-Muster“ gesucht, welches angegeben wurde als ein Infarktkern ≤ 90 ml und einem Areal von $\leq 70\%$ in dem sich innerhalb des betroffenen Risikogebietes prognostisch infarziertes Gewebe befindet. Patienten mit einem größeren Infarktkern oder einer kleinen Penumbra wurden in die Kategorie „nicht-penumbrales“ aufgenommen. Auch in der MR RESCUE-Studie waren die Thrombektomiesysteme der systematischen Lysetherapie nicht überlegen. Dies korrelierte mit den Ergebnissen der SYNTHESIS-Studie. Unabhängig von der Prozedur zeigte sich allerdings bei Patienten mit einem „Penumbra-Muster“ in der Bildgebung 90 Tage nach Behandlung ein größeres Kollektiv mit einem mRS ≤ 2 mit 14% in der Thrombektomie- und 23% in der systemischen Lysegruppe. Patienten mit „nicht-penumbralem“ Muster erzielten diesen Grenzwert nur in 9% und 10% der Fälle. Ebenfalls lag das finale Infarktvolumen mit Werten von 58,1 ml und 37,3 ml in der Penumbra-Gruppe deutlich unter den Volumina der Vergleichsgruppe mit jeweils 172,6 ml und 217 ml.

2013 wurde ebenfalls die Studie IMS III (Broderick *et al.*, 2013) publiziert. Diese verglich eine Behandlung mit intravenösem tPA gefolgt von einer mechanischen Thrombektomie gegenüber der alleinigen intravenösen tPA-Gabe. Die Thrombektomie wurde primär mit dem MERCI durchgeführt, ein Ausweichen auf alternative Retriever oder die zusätzliche Gabe von intraarteriellem tPA waren aber Teil des Studiendesigns. Die Thrombektomie war hier der systemischen Lysetherapie in ihrer Sicherheit wieder ebenbürtig, und Patienten profitierten von einer gelungenen Rekanalisation durch einen besseren mRS. In beiden Gruppen waren die Raten für einen mRS ≤ 2 sehr ähnlich, sie lag bei 40,8% gegenüber 38,7% zugunsten der Thrombektomiegruppe. Dies war auch der Grund, weshalb die Studie im Verlauf früh abgebrochen wurde. Auch in dieser Arbeit waren die Rekanalisationsraten der mechanischen Thrombektomie mit 81% sehr hoch, und somit konnte sie zusammen mit SYNTHESIS und MR-RESCUE gute Reperfusionserfolge zeigen. Das Problem dabei war die Tatsache, dass dies nicht konsequenterweise mit einem besseren neurologischen Endresultat bzw. einem guten neurologischen Outcome, welches sich an einem niedrigen mRS orientiert, assoziiert war.

Dies sollte sich mit einem neuen System zur Bergung von thromboembolischem Material im Gehirn ändern. Die sogenannten Stent-Retriever gehören zu einer Gruppe von Rekanalisationsgeräten, die in ihrem Ablauf dem MERCI-Retriever sehr ähnlich sind. Sie funktionieren ebenfalls durch eine Entfaltung auf Höhe des Thrombus ge-

folgt von einem Retraktionsmanöver, wodurch das Thrombusmaterial im besten Fall im Retriever hängen bleibt und aus der Arterie transportiert wird. Allerdings ist der Aufbau des Stent-Retrievers anders, er besteht nämlich aus einer netzartigen Grundstruktur, die über ein radiales Kraftübertragungsmuster verfügt und so sehr gleichmäßig den Thrombus umfasst. Der Name kommt von der Tatsache, dass initial tatsächlich selbstexpandierende (Koronar-)Stents zur Anwendung kamen, die nicht wie üblich in das Gefäß gelegt wurden. Stattdessen wurden die Stents dafür genutzt, den Thrombus durch ein Retraktionsmanöver herauszuziehen. Die zwei ersten Studien zu dieser Art des Retrievers wurden schon 2012 publiziert, sie heißen SWIFT (Saver *et al.*, 2012) und TREVO II (Nogueira *et al.*, 2012). Die SWIFT-Studie verglich den SOLITAIRE®-Retriever (Medtronic, Dublin, Irland) mit dem MERCI®-Retriever. Berücksichtigt wurden Patienten mit bestehender Okklusion nach Standardtherapie mit rtPA oder solche mit bestehenden Kontraindikationen für eine intravenöse Lyse-therapie. Sie zeigte, dass der SOLITAIRE-Retriever mit 61% gegenüber dem MERCI mit 24% ein deutlich höhere Rekanalisationsrate von TIMI 2-3 erzielte, ohne die gewählte Grenze von 3 Retraktionsmanövern zu übersteigen und ohne die Komplikation einer sICH, also einer symptomatischen intrakraniellen Blutung. Wesentlich mehr Patienten erreichten mit dem SOLITAIRE ein gutes neurologisches Endresultat nach 90 Tagen mit einer Rate von 58% gegenüber 33% mit MERCI und auch die Mortalität war mit 21% niedriger.

Auch der TREVO-Retriever (Concentric Medical, Mountainview, CA) zeigte in der gleichnamigen Studie (Jansen *et al.*, 2013) sehr gute Rekanalisationsraten mit einem TIC1 >2a von 92% und einem TIC1 2b sowie 3 von 78,8%. 55% der Patienten erreichten einen mRS von 0 bis 2 und die Mortalität lag bei 20%. Die zuvor veröffentlichte TREVO II verglich den TREVO-Retriever direkt mit dem MERCI. Der TREVO zeigte Wiedereröffnungsraten von 86% mit einem TIC1 zwischen 2 und 3, im Kontrast dazu erreichten die Patienten mit MERCI nur 60%. Das Patientenkollektiv, das mit dem TREVO behandelt wurde, erreichte in 40% der Fälle nach 90 Tagen einen mRS zwischen 0 und 2, in der MERCI-Gruppe lag diese Rate bei 22%. Außerdem waren Gefäßperforationen mit dem MERCI wahrscheinlicher. Ein statistischer Unterschied in der Mortalität war nicht feststellbar. Damit konnten SWIFT und TREVO I/II zeigen, dass die Stentretreiver dem MERCI-Device zwar überlegen sind, allerdings war immer noch kein Beweis dafür vorhanden, dass eine mechanische Rekanalisati-

on der intravenösen Lysetherapie überlegen ist. Nach MR RESCUE sollte die niederländische MR CLEAN-Studie (Berkhemer *et al.*, 2015) diese Problematik angehen. Verglichen wurden zwei Gruppen, eine wurde leitliniengerecht mit intravenöser Alteplase behandelt, die andere erhielt die systemische Lysetherapie und eine darauffolgende Thrombektomie. Die Einschlusskriterien beinhalteten Patienten mit einem proximalen Verschluss in der vorderen Zirkulation, welche innerhalb eines 6 Stunden Zeitfensters intraarteriell angegangen werden konnte. Die Intervention erfolgte nicht nur mithilfe eines Stentretreivers, sie schließt ebenfalls die intraarterielle Applikation von rtPA oder Urokinase, die Thrombusretraktion, die Aspiration sowie die Thrombusmanipulation mit dem Draht ein. Insgesamt erhielten 81,5% aller Patienten in der endovaskulären Interventionsgruppe eine Behandlung per retrahierbarem Retriever, und 10,3% wurden intraarteriell mit einem Fibrinolytikum therapiert. Das Patientenkollektiv mit mechanischer Intervention zeigte nach 90 Tagen in 32,6% aller Fälle einen mRS zwischen 0 und 2. Bei den Patienten, die lediglich eine Lyse bekamen, lag diese Rate bei 19,1%. Auch der NIHSS nach 5 Tagen sprach mit einem Durchschnittswert von 8 gegenüber 14 für die Interventionsgruppe, genauso wie das finale Infarkt volumen mit 49 ml gegenüber 79 ml. Die Rate an offenen Gefäßen im CT nach Intervention war in der Thrombektomiegruppe mit einem Wert von 75,4% höher als in der Lysegruppe mit 32,9%. Die Sicherheit der Prozeduren war in beiden Gruppen ähnlich, es gab keinen Unterschied in der Mortalität oder der Häufigkeit einer symptomatischen intrakraniellen Blutung.

Ebenfalls 2015 publiziert wurden die ESCAPE (Goyal *et al.*, 2015) und die EXTEND IA-Studien (Campbell *et al.*, 2015). ESCAPE konzentrierte sich auf Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall in einem Zeitfenster von <12 Stunden sowie einem NIHSS >5 und einem ASPECTS >5. Diese wurden unterteilt in eine Gruppe mit leitliniengerechter Therapie inklusive Thrombektomie, optimalerweise mithilfe eines Stentretreivers, und einer weiteren Gruppe mit Lysetherapie ohne intraarteriellen Eingriff. In ESCAPE wurden Patienten schnell behandelt, die Zeit in der Interventionsgruppe lag zwischen CT und erstmaliger Reperfusion im Schnitt bei 84 Minuten. Unter diesem Aspekt der raschen Rekanalisation konnten Patienten in der Thrombektomiegruppe in 53% der Fälle nach 90 Tagen einen mRS ≤ 2 erreichen, in der anderen Gruppe lag die Rate bei 29,3%. Die Mortalität war ebenfalls mit 10,4% ge-

Tabelle 5: Publikationsjahre aller genannten endovaskulären Interventionsstudien

Publikationsjahr	Studie
1998	PROACT I
1999	PROACT II
2005	MERCI
2012	SWIFT TREVO II
2013	SYNTHESIS MR RESCUE IMS III TREVO
2015	MR CLEAN ESCAPE EXTEND IA SWIFT PRIME REVASCAT
2016	Metaanalyse HERMES

genüber 19% zugunsten der Interventionsgruppe erniedrigt. Aufgrund der offensichtlichen Effektivität der Thrombektomie wurde diese Studie früh abgebrochen. Die EXTEND IA-Studie hingegen sollte untersuchen wie sich ein erweitertes Zeitfenster auf die Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall auswirkt. Hierbei erhielten Patienten mit einem Verschluss in der vorderen Zirkulation nach intravenöser Gabe mit rtPA ein CT, und wurden anschließend evaluiert, um so einzelne herauszusuchen, die von einer zusätzlichen Thrombektomie profitieren könnten. Dabei wurde in der CT-Perfusionsmessung die ischämische Penumbra mit dem ischämischen Infarktkern verglichen. Patienten mit einer ausgeprägten Penumbra kamen für die Thrombektomie infrage. Von den 70 auserwählten Patienten erhielten die Hälfte eine mechanische Rekanalisation mit dem SOLITAIRE FR-Stentretreiver. 71% dieser Patienten zeigten 90 Tage nach Behandlung einen mRS ≤ 2 , in der Lysegruppe waren es 40%. Auch diese Studie wurde aufgrund der Effektivität der Stentretreiver früh abgebrochen.

Die letzten zwei Studien im Jahr 2015 waren SWIFT PRIME (Saver *et al.*, 2015) und REVASCAT (Jovin *et al.*, 2015).

Die SWIFT PRIME-Studie verglich die mechanische Rekanalisation bei vorher gelauferer intravenöser Lyse mit der alleinigen systematischen Lysetherapie. Auch hier

erreichten Patienten mittels Thrombektomie plus rtPA in 60% der Fälle nach 90 Tagen einen mRS ≤ 2 , die Vergleichsgruppe erzielte eine Rate von 35%. Beide Therapien waren sich in ihrer Sicherheit ebenbürtig.

In der REVASCAT-Studie wurden alle Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von 8 Stunden berücksichtigt, und in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe mit systemischer Lysetherapie und eine Gruppe mit intravenöser Lyse plus Thrombektomie mittels SOLITAIRE. Auch hier war das Ergebnis für die Embolektomiegruppe besser, 43,7% gegenüber 28,2% erzielten einen mRS ≤ 2 . Es gab keinen Unterschied in den therapiebedingten Komplikationen.

Die 2016 publizierte Metaanalyse mit dem Namen HERMES (Saver *et al.*, 2016) fasste abschließend alle Patienten der fünf Studien aus dem Jahr 2015 zusammen. Sie kam zu dem Schluss, dass die leitliniengerechte Therapie inklusive mechanischer Rekanalisation der alleinigen systemischen Lysetherapie gemessen am mRS nach 90 Tagen überlegen ist, und dass der Vorteil durch die Embolektomie beim Überschreiten eines Zeitraums von über 7,3 Stunden nach Erstsymptomatik erlischt. Damit konnten alle fünf Studien aus dem Jahr 2015 das Desaster von 2013 überwinden, und so die Überlegenheit einer endovaskulären Behandlung aufzeigen. Im Jahr 2016 kam es im Rahmen dessen auch zur Publikation der Überarbeitung der deutschen Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls (Ringleb *et al.*, 2016). Die neuen Empfehlungen beinhalten eine Ausweitung des Therapiespektrums mithilfe von mechanischen Thrombektomiesystemen bei Patienten mit einem Verschluss der vorderen Zirkulation und einem ausgeprägten neurologischen Defizit innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden. Somit war die Etablierung der Embolektomie auch in Deutschland offiziell geschafft.

2.7 Anatomie der vorderen Zirkulation

Da sich diese Arbeit mit thromboembolischen Verschlüssen der Arteria cerebri media auseinandersetzt, wird im folgenden die Anatomie der ACM und insgesamt der vorderen Zirkulation des Circulus arteriosus Willisii in ihrer häufigsten anatomischen Konfiguration dargestellt.

Grundlegend wird das Gehirn aus vier großen Arterien versorgt, diese sind die beiden Arteriae carotis internae und die beiden Arteriae vertebrales. Den vorderen Hirn-

kreislauf bildet die ACI der jeweiligen Seite. Sie entspringt aus der Arteria carotis communis, die wiederum ihren Ursprung rechts im Truncus brachiocephalicus und links im Aortenbogen hat. Die Arteria carotis interna zieht komplett ohne Abgänge in die Schädelbasis, durchläuft sie dort in ihrem eigenen Kanal und tritt im Sinus cavernosus aus. Auf dieser Höhe bildet sie auch das sogenannte Karotissiphon. Ihre Endäste sind die Arteria cerebri anterior, welche nach vorne hin über die Arteriae communicans anteriores miteinander verbunden sind, sowie die Arteria cerebri media.

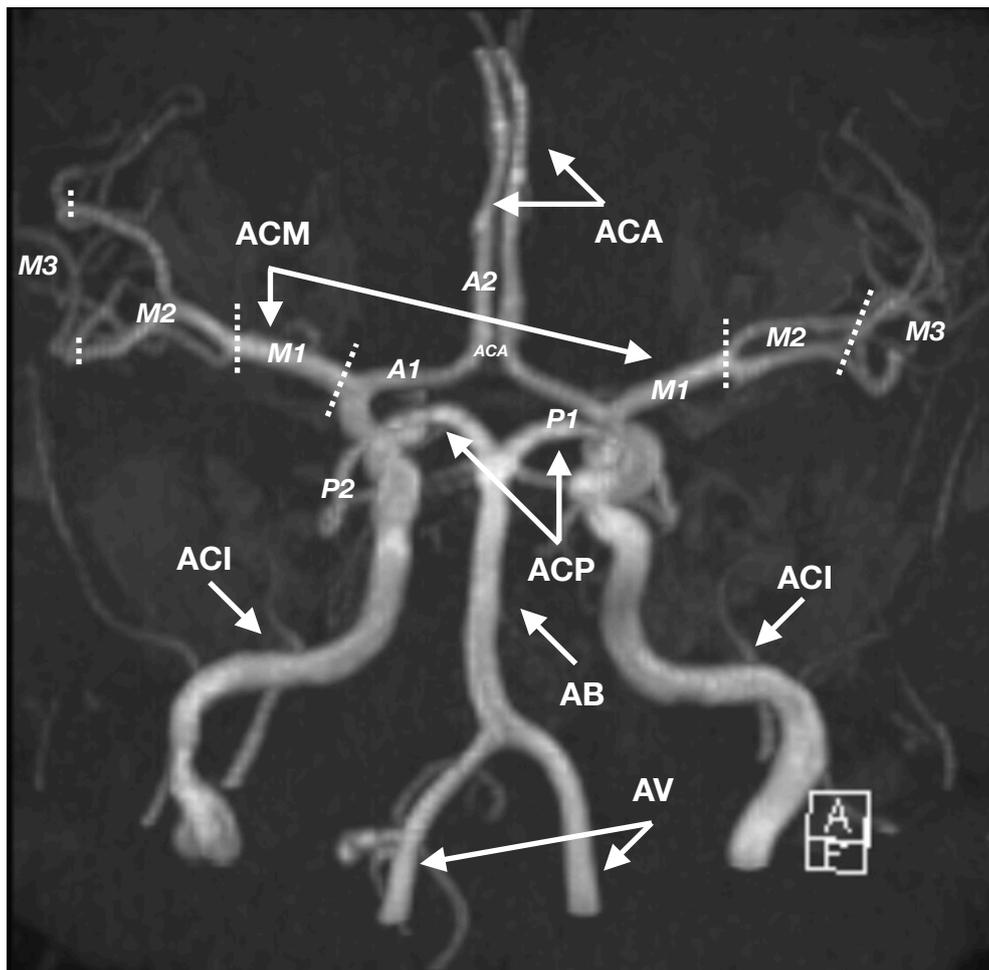


Abbildung 2: Zerebrale Gefäße in der TOF-MRA

AV: Arteria vertebralis, AB: Arteria basilaris, ACP: Arteria cerebri posterior,
ACI: Arteria carotis interna, ACM: Arteria cerebri media, ACA: Arteria
communicans anterior, ACA: Arteria cerebri anterior
(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

Die A. cerebri anterior läuft über das Chiasma opticum hinweg, gibt ihren zuvor genannten Ast für die vordere Anastomosierung ab, und zieht anschließend in den Interhemisphärenspalt, um von dort aus auf der Dorsalseite des Balkens ihre Endäste, die A. pericallosa und die A. callosomarginalis, abzugeben. Die A. cerebri anterior

wird in das A1- und das A2-Segment eingeteilt, das A1-Segment wird definiert als der Anteil der Arterie vor Abgang der A. communicans anterior, das A2-Segment wird definiert als der Anteil nach dem Abgang. Die ACA versorgt vorwiegend Frontal- und Parietallappen.

Die A. cerebri media ist das stärkste Gefäß des Gehirns und als zählt als die am häufigsten betroffene Arterie bei einem ischämischen Schlaganfall (Shi *et al.*, 2010). Sie folgt dem natürlichen Verlauf der Arteria carotis interna und zieht nach lateral zwischen Temporallappen und Inselrinde in die Fossa lateralis. Zuvor gibt die ACM auf Höhe der Basalganglien die Arteriae lenticulostratae ab (Trepel, 2015).

Sie kann insgesamt in 4 Segmente unterteilt werden. Das horizontale bzw. sphenoidale M1-Segment erstreckt sich von der Karotisbifurkation nach lateral in die Fossa Sylvii, auf dessen Höhe eine weitere Aufteilung in zwei Äste erfolgt. Hier beginnt an der Grenze der Inselschwelle das insuläre M2-Segment, das mit ihrem Truncus superior et inferior die Inselrinde versorgt. Das operkuläre M3-Segment beginnt im Sulcus circularis insulae und endet auf der Oberfläche des Sulcus lateralis. Zuletzt ist das corticale M4-Segment zu nennen, welches über die Oberfläche der Fossa Sylvii hinweg die corticale Oberfläche der zerebralen Hemisphäre versorgt (Gibo *et al.*, 1981).

2.8 Schlaganfallsymptomatik innerhalb des vorderen Stromgebiets

Der Schlaganfall charakterisiert sich typischerweise durch ein neurologisches Defizit mit plötzlicher Erscheinung. Da die Ursache zumindest bei ischämischer Genese in einem Verschluss einer oder mehrerer hirnversorgenden Arterien liegt, ist nicht von einem einheitlichen klinischen Bild auszugehen. Der Patient kann sich also, je nach

Tabelle 6: Infarkt-Subtypen nach OCSF

Klinische Kategorie	Wahrscheinlichkeit
Totaler Infarkt der vorderen Zirkulation	25 %
Partieller Infarkt der vorderen Zirkulation	18 %
Lakunärer Infarkt	40 %
Infarkt der hinteren Zirkulation	17 %

Lokalisation des Verschlusses, mit unterschiedlichen pathologischen Erscheinungen präsentieren. Die Subtypen der Verschlüsse wurden im Oxfordshire Community Stroke Project (Tei *et al.*, 2000) beschrieben, sie finden sich in Tabelle 6.

Um die klassischen Symptome beim akuten Infarkt bestmöglich einzuordnen, ist eine Unterteilung je nach betroffenem Stromgebiet notwendig. Durch den Ausfall von spezifischen Hirnfunktionen ist die Zuordnung zu einem betroffenen Hirnareal möglich. Diese ist jedoch in der Praxis nicht immer eindeutig. Oft klagen Patienten bei Auftreten des Insults über Schmerzen im Bereich des Kopfes, des Gesichts oder des Nackens, allerdings ist der ischämische Schlaganfall nicht gezwungenermaßen ein schmerzgebundenes Geschehen (Musuka *et al.*, 2015).

Die drei wichtigen Gefäße der vorderen Zirkulation sind die Arteria carotis interna, die Arteria cerebri media und die Arteria cerebri anterior.

1. Arteria carotis interna (ACI)

Die ACI ist als hirnversorgende Arterie Bestandteil des vorderen Stromgebiets und versorgt neben dem Gehirn auch das Auge. Dies erfolgt über die A. ophthalmica als eine ihrer Äste. Okklusionen oder Stenosen der ACI führen bei noch teilweise vorhandener Durchblutung zu einer TIA oder einer Amaurosis fugax. Bei ausgeprägten Okklusion der ACI kann es zur einseitigen Sehstörung mit folgendem Retinainfarkt kommen, was bei langdauernder Ischämie zur Erblindung des Auges führt. Ebenfalls ist eine kontralaterale Hemisymptomatik mit neuropsychologischen Auffälligkeiten möglich. Das Vorliegen beider Symptome ist selten und wird als okulozerebrales Syndrom bezeichnet. (Mattle and Mumenthaler, 2010)

2. Arteria cerebri media (ACM)

Ein Verschluss der ACM resultiert im sogenannten Media-Syndrom. Diese beschreibt eine kontralaterale sensomotorische brachiofazial betonte Hemiparese und eine mögliche kontralaterale homonyme Hemianopsie je nach Ausbreitung der Ischämie. Auch neuropsychologische Auffälligkeiten sind beschrieben. Da die ACM bilateral vorliegt, kommt es je nach betroffener Hemisphäre zu weiteren klinischen Symptomen. Betrifft die Okklusion die linke ACM, folgt ein Insult der bei den meisten Men-

schen als dominante geltenden linken Hemisphäre. Sie beinhaltet bei Dominanz das Sprachzentrum, und imponiert im Rahmen einer Ischämie als Aphasie mit motorischem Defizit bei Beteiligung des Broca-Zentrums sowie einer Störung des Sprachverständnisses bei betroffenem Wernicke-Sprachzentrum. Auch eine Apraxie ist möglich. Bei Befall der rechten ACM kann der Funktionsausfall der rechten Hemisphäre in einem unilateralen Neglect sowie einer Anosognosie resultieren. Weitreichende Ischämien im Stromgebiet der ACM können zudem bei Beteiligung von Hirnarealen, welche die Augenmotilität ansteuern, zu einer *Déviation conjugquée* zur Seite der Läsion führen (Dittrich, 2011).

3. Arteria cerebri anterior (ACA)

Bei einem seltenen isolierten Verschluss der Arteria cerebri anterior kommt es zu einer motorisch betonten kontralateralen Hemiparese der Beine. Gelegentlich zeigt sich auch eine ataktische Störungen zur Gegenseite, bei linksbetontem Infarkt eine Apraxie. Auch eine Apathie, eine Abulie und eine Harninkontinenz sind beschrieben (Mattle and Mumenthaler, 2010).

2.9 Kernproblematik der Arbeit

Der akute ischämische Schlaganfall, der mit großer Häufigkeit das Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM) betrifft, gehört zu den führenden Faktoren für eine bleibende Behinderung und Mortalität im hohen Alter. Hauptursache der Ischämie ist ein thromboembolischer Verschluss der Hirnarterie. In den letzten Jahren hat sich neben der intravenösen Thrombolyse auch die mechanische Thrombektomie als endovaskuläres Verfahren bei schweren Verläufen sowie proximaler Okklusion etabliert. Sowohl die Thrombolyse als auch die Thrombektomie zeigen als Verfahren eine hohe Sicherheit sowie einen guten Therapieerfolg in der Akuttherapie. Eine große Rolle in der Therapieentscheidung spielt die genaue Thrombuslokalisation im betroffenen Gefäß. Während proximalere Verschlüsse eher thrombektomiert werden, ist bei distalen Okklusionen eine alleinige intravenöse Thrombolyse oft Therapie der Wahl. Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der Thrombusdistanz, definiert als Strecke zwischen Karotis-T und Beginn des Thrombus in der Arteria cerebri media, für die beiden Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde die Thrombusdis-

tanz hauptsächlich in Relation mit der neurologischen Symptomatik sowie mit Komplikations- und Mortalitätsraten gesetzt. Hauptfragestellung war hierbei, ob die Distanz einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat, und ob es Unterschiede in der Behandlungsmodalität gibt. Folgende Fragen und Aspekte sollten hierbei berücksichtigt werden:

1. Welchen Einfluss hat die Thrombusdistanz auf die neurologische Aufnahmesymptomatik? Sind Patienten mit einem proximalen Verschluss schwerer betroffen als Patienten mit einer peripheren Okklusion?
2. Welchen Einfluss hat die Thrombusdistanz auf das neurologische Outcome nach Entlassung bzw. 90 Tage nach Behandlung?
3. Falls ein Einfluss der Thrombusdistanz auf den Therapieerfolg besteht, ist dieser unabhängig von der Behandlungsart?
4. Gehen proximale oder distale Verschlüsse mit einer höheren Komplikationsrate einher?
5. Gehen proximale oder distale Verschlüsse mit einer höheren Mortalitätsrate einher?
6. Welchen Einfluss hat die Thrombusdistanz auf die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus? Geht eine niedrige TD möglicherweise mit einem längeren Krankenhausaufenthalt einher?
7. Welche Rolle spielt die Thrombusdistanz während der Thrombektomie, gehen bestimmte Distanzen mit einer höheren Rate an Retraktionsmanövern einher, weil die Rekanalisation erschwert sein könnte?
8. Besteht eine Korrelation zwischen Thrombusdistanz und periinterventioneller Thrombusverschleppung in die Peripherie des selben Segments mit eventuell wieder auftretender Okklusion in einem distaleren Abschnitt?

3. Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umschließt insgesamt 108 Patienten, die in einem Zeitraum vom 11.04.2014 bis zum 15.07.2018 mit der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls retrospektiv rekrutiert wurden. Alle Patienten wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (UKS) behandelt und erhielten eine bildgebende Diagnostik in der Abteilung für Neuroradiologie. Dabei konnten sie jederzeit mit einer maximalmöglichen Versorgung über qualifizierte Notärzte, Neurologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen und Anästhesisten rechnen und profitierten somit in jeder Phase der Behandlung von dem gesamtheitlichen Therapieangebot der Klinik. Das Patientenkollektiv besteht aus 2 Gruppen, 54 Personen bekamen nur eine systemische Lysetherapie und gehören zur Gruppe IVT. Die andere Hälfte wurde per Stentriever thrombektomiert und gehört zur Gruppe SBT. Alle Patienten wurden zudem entweder der spezialisierten Stroke Unit oder der neurologischen Intensivstation zugeführt.

Die Diagnostik lief primär über ein natives cCT mit zusätzlicher CTA und CT-Perfusionsmessung zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung sowie der Abklärung einer noch möglichen Therapie bei unklarem Zeitfenster. Nach erfolgter Bildgebung wurden alle Patienten gemäß der DGN-Leitlinie ((Veltkamp *et al.*, 2012 und Ringleb *et al.*, 2016) therapiert.

3.1.1 Patientenakquirierung

Die Patienten für die Thrombektomie und die Thrombolyse wurden auf zwei unterschiedliche Arten gesucht. Alle Interventionen, die an der Uniklinik in Homburg in der Abteilung für Neuroradiologie durchgeführt werden, sind im hausinternen Angiologiebuch eingetragen. Alle 54 Patienten mit einem thromboembolischen Verschluss der A. cerebri media, die vom 28.08.2017 bis zum 15.07.2018 die Einschlusskriterien erfüllten und in diesem Buch aufgeführt wurden, konnten in die Arbeit einfließen. Das restliche Patientenkollektiv wurde über die DRG-Codierung systemische Thrombolyse aus dem Klinikinformationssystem SAP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) herausgefiltert. Aus 387 Patienten konnten dann schlussendlich 54 Personen herausge-

sucht werden, die die Einschlusskriterien für die Lysegruppe erfüllten. Bei allen erfassten Patienten lag somit der Zeitraum zwischen dem 11.01.2014 und dem 18.02.2018.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die innerhalb des Zeitraums von fünf Jahren in die Studie eingeschlossen wurden, mussten bestimmte Einschlusskriterien erfüllen. Grundlage dabei war die Diagnose des ischämischen Schlaganfalls, wobei die Ursache eine einseitige Okklusion der A. cerebri media sein musste. Bei Aufnahme erfolgte immer eine Quantifizierung des neurologischen Defizits über den NIHSS sowie den mRS (Van Swieten *et al.*, 1988). In der Bildgebung erfolgte neben dem CT ebenfalls eine CT-Angiographie, um die genaue Lokalisation des Thrombus darstellen zu können. Aus dem CTA heraus musste dann die Messung der Thrombusdistanz ausgehend vom Karotis-T bis zur Kontrastmittelaussparung mithilfe der des hausinternen PACS SECTRA (Sectra, Linköping, Schweden) möglich sein. Die Indikation zur Thrombolyse oder Thrombektomie mit oder ohne vorausgegangener Lyse erfolgte dann nach Absprache zwischen Neurologe und Neuroradiologe auf Basis des Bildbefunds, der klinischen Symptomatik und der Komorbidität des Patienten. Das hauseigene Notfallprotokoll der neurologischen Klinik in Homburg (Leitung: Prof. Dr. K. Faßbender) definiert Lysekriterien mit absoluten und relativen Kontraindikationen, bei dem eine Übereinstimmung zu einer Entscheidung gegen die Lyse resultieren kann. Die absoluten Kontraindikationen nach Homburger Protokoll sind:

- ein Zeitraum seit Symptombeginn >4,5 Stunden
- eine Entbindung in den letzten 10 Tagen
- das Vorliegen einer bakteriellen Endo-/Perikarditis oder einer Meningitis
- eine schwere Lebererkrankung oder eine akute Pankreatitis
- vorliegende nicht verheilte gastrointestinale Ulzera oder Ösophagusvarizen
- ein arterielles intrakranielles Aneurysma oder eine bekannte AVM
- ein nicht behandelbarer RR systol. >185 mmHg, diastol. >110 mmHg
- Symptome einer SAB/ICB
- eine Hirnblutung im cCT/MRT

- eine Hirnblutung in der Anamnese
- eine manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung
- eine intrakranielle oder intraspinale OP in den letzten 3 Monaten
- die Einnahme von Phenprocoumon mit einem INR >1,7
- die Einnahme von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban in den letzten 48 Stunden
- eine wesentliche Blutgerinnungsstörung innerhalb der letzten 6 Monate

Die relativen Kontraindikationen nach Homburger Protokoll sind:

- ein unklares Zeitfenster oder ein Wake-up-Stroke
- ein Alter <18 oder >80 Jahre
- ein schweres Mediasyndrom
- eine Thrombozytenzahl <100000 μ /L
- eine Heparin-gabe <48 Stunden und eine PTT-Verlängerung
- eine Blutglukose <50 mg/dl oder >400 mg/dl
- ein Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- das Vorliegen eines geringfügigen neurologischen Defizits oder eine rasche Besserung
- ein Krampfanfall bei Symptombeginn
- eine vorausgegangene größere Operation oder ein schweres Trauma innerhalb der letzten 3 Monate
- eine Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko
- das Vorliegen eines Diabetes Mellitus mit Schlaganfall in der Anamnese
- ein Schädelhirntrauma in den letzten 3 Monaten
- eine kurz zurückliegende (<10 Tage) traumatische externe Reanimation
- die Punktion eines nicht komprimierbaren Blutgefäßes (bspw. V. subclavia)

War der Patient auf Basis dieser Kriterien für eine Therapie zugelassen und erfüllte er die jeweiligen Zeitfenster von 4,5 Stunden für die systemische rtPA-Gabe oder 6 Stunden für die Embolektomie, musste entschieden werden ob eine intravenöse Lysetherapie, eine mechanische Thrombektomie oder ein Bridging-Konzept mit beiden Verfahren Anwendung findet. Die Entscheidung basierte im Grunde auf der De-

tektion eines großen Gefäßverschlusses, im englischen auch „large vessel occlusion“ genannt, und dem neurologischen Defizit, welcher mittels der genannten Scores bestimmt wurde. Liegte eine LVO mit proximaler Okklusion vor, und zeigte der Patient einen NIHSS >6 , konnte die mechanische Intervention in die betroffene A. cerebri media erfolgen. Bei peripheren Gefäßverschlüssen erfolgte keine endovaskuläre Behandlung. Nicht bei allen Patienten war eine genaue Zuordnung des Symptombeginns möglich. Für diese wurde in der CT-Perfusionsmessung eine Bestimmung der Penumbra durchgeführt. Zeigten die Patienten einen kleinen Infarktkern und noch genug potenziell zu rettendes Hirngewebe, konnte auch in diesen Fällen die Therapie noch erfolgen.

3.2 Datenerhebung

Alle für die Arbeit notwendigen Daten wurden aus dem SAP, aus den Bildbefunden des PACS oder aus digital archivierten Patientenakten entnommen. Zeitangaben wie die Ankommenszeit, Behandlungsdauer und auch der Entlassungstag konnte aus den digitalen Schlaganfallprotokollen entnommen werden. Das Risikoprofil jedes Patienten wurde aus den Patientenakten und den Arztbriefen entnommen. Komplikationen und Therapieverläufe waren jederzeit aus dem PACS und den Entlassbriefen entnehmbar. Alle Angaben wurden direkt von erfahrenen Neurologen und Neuroradiologen gemacht und als solche übernommen. Unklare Bildmorphologien wie Läsionsgrößen, genaue Infarktlokalisationen oder auch postinterventionelle Blutungen wurden mit betreuenden Neuroradiologen besprochen, sofern sie nicht direkt aus den Befunden des PACS interpretierbar waren. Auch die Rekanalisierungserfolge der Thrombektomie konnten aus den Interventionsberichten entnommen werden. Die Thrombusdistanz, also die Tiefe des verschlossenen Gefäßes ausgehend von der intrakraniellen Karotisbifurkation, und die Thrombusverschleppung im selben Gefäßstromgebiet wurden eigenständig erhoben. Auch der mRS nach 90 Tagen wurde in der Thrombektomiegruppe eigenverantwortlich über ein Telefonat mit dem Patienten und dessen Verwandten bestimmt.

3.2.1 Auflistung der erhobenen Parameter

Tabelle 7: Erfasste Parameter

Allgemeine Patientenkriterien	Alter Geschlecht Aufnahmeart
Risikofaktoren & Kombordität	Vorhofflimmern Arterielle Hypertonie Diabetes Mellitus Hypercholesterinämie Koronare Herzkrankheit Früherer Schlaganfall
Ätiologie	TOAST-Klassifikation
Modifizierte Rankin-Skala	Bei Aufnahme Bei Entlassung 90 Tage nach Behandlung (nur Thrombektomie)
NIHSS	Bei Aufnahme
Diagnostik	CCT CTA CT-Perfusion
Bildbefund	Betroffenes Segment der A. cerebri media Thrombusdistanz
Therapieart	Intravenöse Thrombolyse Mechanische Thrombektomie
Thrombektomie (spezifische Parameter)	„Door-to-Groin“-Zeit „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit Vorausgegangene Thrombolyse: Ja/Nein Anzahl der Retraktionsmanöver Thrombusverschleppung in die Peripherie Rekanalisationserfolg gemessen am TIC1
Thrombolyse (spezifische Parameter)	„Door-to-Imaging“-Zeit „Door-to-Needle“-Zeit
Komplikationen	Intrazerebrale Blutung Dekompensation des Hirndrucks Aspirationspneumonie
Behandlungszeiträume	Aufnahmezeit ab Symptombeginn bis Eintreffen Liedauer im Krankenhaus

Für die objektive Darstellung des Therapieerfolges wurden mehrere klinische Parameter retrospektiv erhoben. Das neurologische Outcome in Abhängigkeit von der Thrombusdistanz stellt den primären Endpunkt dieser Arbeit dar. Dieser wurde anhand von klinischen Untersuchungen unter Verwendung des NIHSS bei Aufnahme und mithilfe des mRS bei Aufnahme, nach Entlassung und in der Thrombektomiegruppe nach 90 Tagen bestimmt, um die Verbesserung des neurologischen Defizits

in quantifizierbarer Form darstellen zu können. Die Bestimmung der Thrombusdistanz erfolgte über die CT-Angiographie.

Als Sicherheitsendpunkte wurden in dieser Arbeit zwei Parameter bestimmt. Es handelt sich dabei um das Auftreten einer intrazerebralen Blutung mit und ohne Symptomatik und einem Schlaganfallbedingten Tod nach Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes. In der Thrombektomiegruppe konnte die postinterventionelle Mortalität zusätzlich bis zu einem Zeitraum von 90 Tagen nach Intervention verfolgt werden. Ergänzend wurden auch andere Komplikationen, die im Rahmen des Schlaganfalls auftreten können, berücksichtigt. Diese sind das Auftreten einer Dekompensation des Hirndrucks sowie eine postinterventionelle oder durch Schluckstörungen aufgetretene Aspirationspneumonie. Als thrombektomiespezifische Sicherheitsparameter wurden zudem die Anzahl der Retraktionsmanöver und das Vorkommen einer periinterventionellen Thrombusverschleppung in die Peripherie bestimmt.

Sekundäre Parameter für den Therapieerfolg stellen in dieser Arbeit der Rekanalisationsgrad nach Intervention anhand des TICI und die für die Therapie relevanten einzelnen Zeiträume dar. In der Thrombolysegruppe wurde hierfür die „Door-to-Imaging“- und die „Door-to-Needle“-Zeit bestimmt, in der Thrombektomiegruppe hingegen die „Door-to-Groin“- und „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit. In Tabelle 7 sind alle erhobenen Parameter einzeln dargestellt.

3.3 Rekanalisierende Therapie

Nachdem ein Großteil der Patienten mittels Transport durch den Rettungsdienst mit der Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls innerhalb des Lysezeitfensters in der Klinik eintrafen, erfolgte im Rahmen des „Stroke-Room-Konzepts“ die Therapieentscheidung. Diese basiert auf einer Zusammenarbeit von Notärzten, Neurologen und Neuroradiologen, welche sich vor dem CT treffen um gemeinsam mittels klinischer Evaluation und nachfolgender Bildgebung über die Indikation zur Lyse und Thrombektomie zu entscheiden. Da die bildgebende Diagnostik eine CTA sowie eine CT-Perfusion beinhaltet, ist vor der Therapie die genaue Lokalisation des Verschlusses schon bekannt (Yilmaz, Mühl-Benninghaus und Reith, 2016).

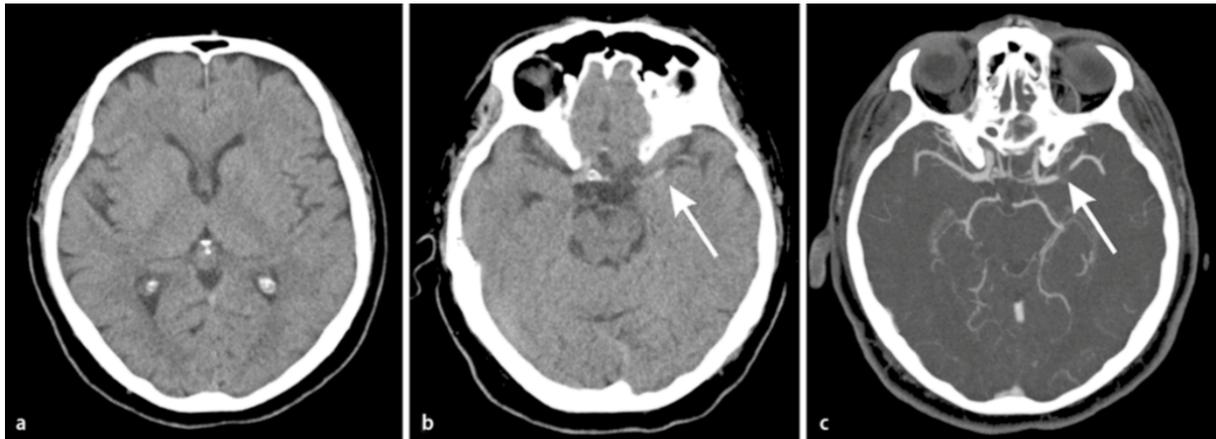


Abbildung 3: Typische Befunde beim ischämischen Infarkt

50 jähriger Patient präsentierte sich mit Aphasie und Hemiplegie rechts mit Erstsymptomatik vor 1 Stunde **a,b**) keine Blutung und Demarkierung sichtbar, hyperdenses Mediazeichen (weißer Pfeil) **c**) in der CTA zeigt sich eine Kontrastmittelaussparung auf Höhe des linken M1-Segments

(Aus „Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls“ in: Der Radiologe, Springer Medizin, von Yilmaz und Reith, 2012)

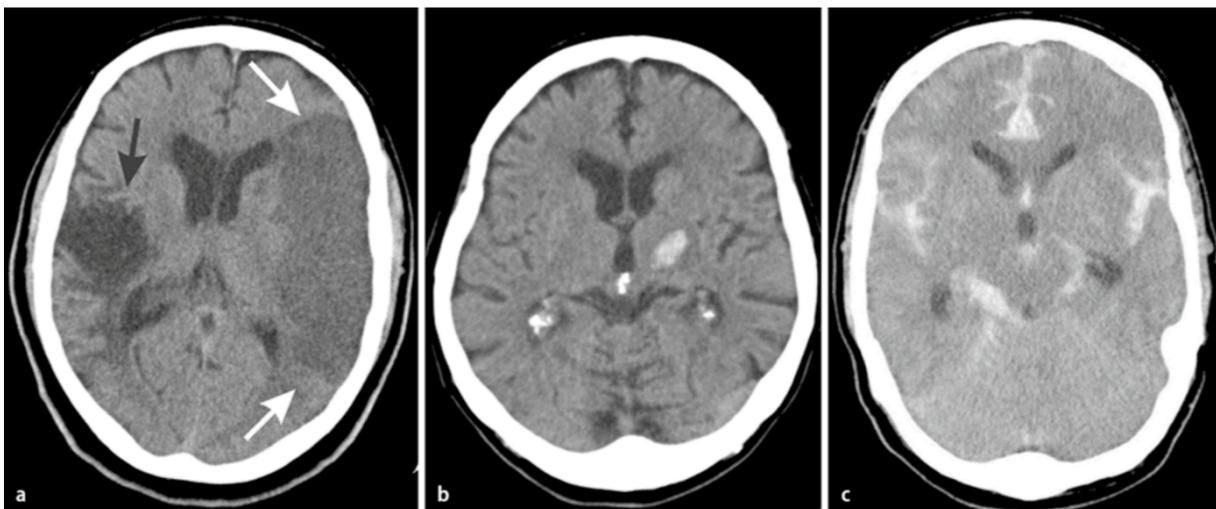


Abbildung 4: Gegen eine Lyse sprechende Befunde

a) demarkierte Ischämie im linken Medialstromgebiet (weißer Pfeil) und alte Ischämie rechts (schwarzer Pfeil) **b**) Einblutung in die Stammganglien **c**) Subarachnoidalblutung (Aus „Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls“ in: Der Radiologe, Springer Medizin, von Yilmaz und Reith, 2012)

3.3.1 Standardprozedere der Thrombolyse

Die Thrombolyse erfolgte bei allen Patienten durch intravenöse Gabe von Alteplase über eine Venenverweilkanüle. Dabei betrug die Dosierung 0,9 mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90 mg. Gemäß der DGN-Leitlinie (Veltkamp *et al.*, 2012) wurden 10% des Medikaments über einen Bolus verabreicht, der Rest wurde über eine Stunde über einen Perfusor infundiert.

3.3.2 Standardvorgehen bei Thrombektomie mittels DSA

Nach gelaufenem CT und Indikationsstellung zur Thrombektomie wurde der zuständige Interventionalist und das Anästhesie-Team zur Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose informiert. Vor der Intervention erhielten einige Patienten eine intravenöse Lysetherapie mittels rtPA, dieses Konzept wird auch als „bridging“ bezeichnet. Nachdem der Patient im Katheterlabor vorbereitet wurde, erfolgte die Intervention durch einen erfahrenen Neuroradiologen und in der Regel zwei weiteren Kollegen in der Facharztausbildung. Das bildgebende Verfahren für die Thrombektomie ist die digitale Subtraktionsangiographie. Der erste Schritt der Thrombektomie ist die Punktion der Arteria femoralis communis mit anschließendem Einführen einer kurzen

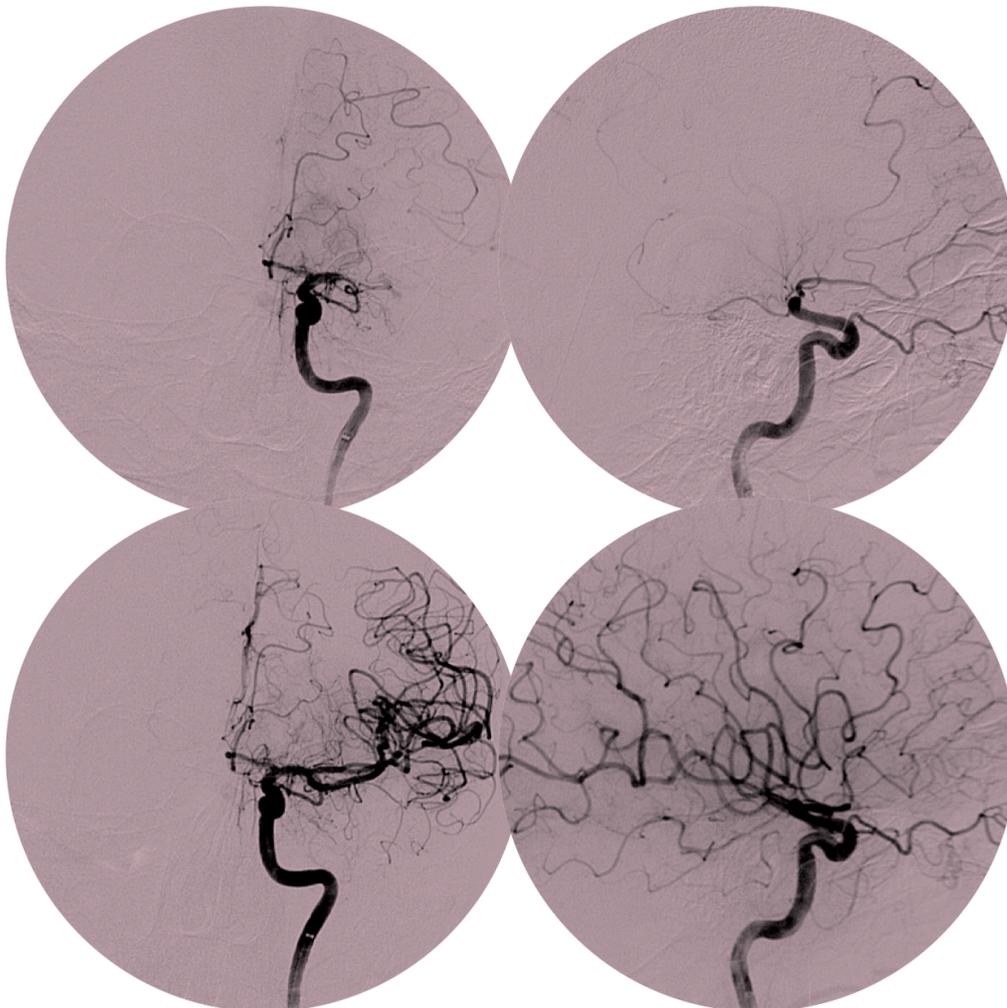


Abbildung 5: Thrombektomie eines M1-Verschlusses in der DSA
linke Bilderreihe: Ansicht von vorne (a.p.), rechte Bilderreihe: Ansicht von der Seite (lateral)
Vergleich des Zustandes vorher (obere Bilder, deutliche KM-Aussparung) mit nachher (untere Bilder, deutliche Reperfusion nach Wiedereröffnung der Okklusion)
(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

Schleuse und nachfolgendem Wechsel auf eine lange Schleuse. Durch die Verwendung eines 0,035-inch-Führungsdrahts kann Letztere in der Aorta descendens platziert werden. Am Universitätsklinikum des Saarlandes wird in der Regel eine 6F-Schleuse für Gefäßverschlüsse der vorderen Zirkulation verwendet. Durch die Schleuse wird ein Selektivkatheter im Aortenbogen platziert, mit welchem dann eine Sondierung des verschlossenen Gefäßes erfolgen kann. Dafür wird in der Regel ein Sidewinder- oder ein Vertebralis-Katheter benutzt. Mit dem Führungsdraht werden anschließend Selektivkatheter und die Schleuse im okkludierten Gefäß platziert. Daraufhin kann die Übersichtsaufnahme des Ausgangsbefundes in der DSA erfolgen. Ist der Gefäßzugang durch die Schleuse etabliert, erfolgt nachfolgend die Platzierung des Mikrokatheters mithilfe eines Mikrodrahtes im Zielgefäß (Yilmaz, Mühl-Benninghaus und Reith, 2016). Die Zwischenschaltung eines Intermediate-Katheters ist in diesem Schritt möglich, um beispielsweise die Dauer der Intervention zu verkürzen (Mühl-Benninghaus *et al.*, 2016). Der zuvor genannte Mikrodraht wird über den Verschluss hinausgeschoben und kommt hinter der Okklusion zum Liegen. Der nächste Schritt ist das Hinterherschieben des Mikrokatheters, der bei sicherer Lage als Schiene für den Stentretreiver agiert. Dafür wird der Mikrodraht aus dem Mikrokatheter entfernt, und der Stentretreiver in Letzterem platziert. Die Entfaltung des Stentretreivers erfolgt durch das Zurückziehen des Mikrokatheters. Der Retriever greift den Thrombus und wird nach einer Wartezeit von 3 Minuten unter stetiger Aspiration am Intermediate-Katheter, beispielsweise durch eine 30-ml-Spritze, zurückgezogen. Durch dieses Manöver gelingt normalerweise die Bergung des gesamten Thrombusmaterials. Bei erfolglosem Thrombektomieversuch können weitere Retraktionsmanöver durchgeführt werden. Im Anschluss wird in einer Kontrollserie die regelrechte arterielle Durchblutung überprüft (Yilmaz, Mühl-Benninghaus und Reith,



Abbildung 6: Solitaire®-Stentretreiver mit Thrombusmaterial
(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

2016). Hierbei ist vor allem wichtig, dass die Reperfusion ganzheitlich zur Darstellung kommt, also optimalerweise keine Kontrastmittelaussparung mehr vorhanden ist, und dass die Durchblutung im besten Fall nicht zeitlich verzögert ist, also der Perfusionsstrom keine Verlangsamung zeigt. Abschliessend werden die Katheter- und Schleusenmaterialien aus dem Körper des Patienten entfernt, die Punktionsstelle mithilfe eines Angio-Seals (Terumo Medical, Tokyo, Japan) verschlossen und mit einem Druckverband umwickelt. Damit ist die Behandlung abgeschlossen.

3.3.3 Komplikationen und Risiken der Behandlung

Insgesamt wurden drei wesentliche Komplikationen bei der Therapie des ischämischen Schlaganfalls berücksichtigt. Diese sind die postinterventionelle und postthrombolytische intrazerebrale Blutung, die Dekompensation des Hirndrucks sowie die Aspirationspneumonie.

Die wohl gefürchtetste Komplikation nach Behandlung mit intravenöser Alteplase und der mechanischen Thrombektomie ist das Auftreten einer symptomatischen in-

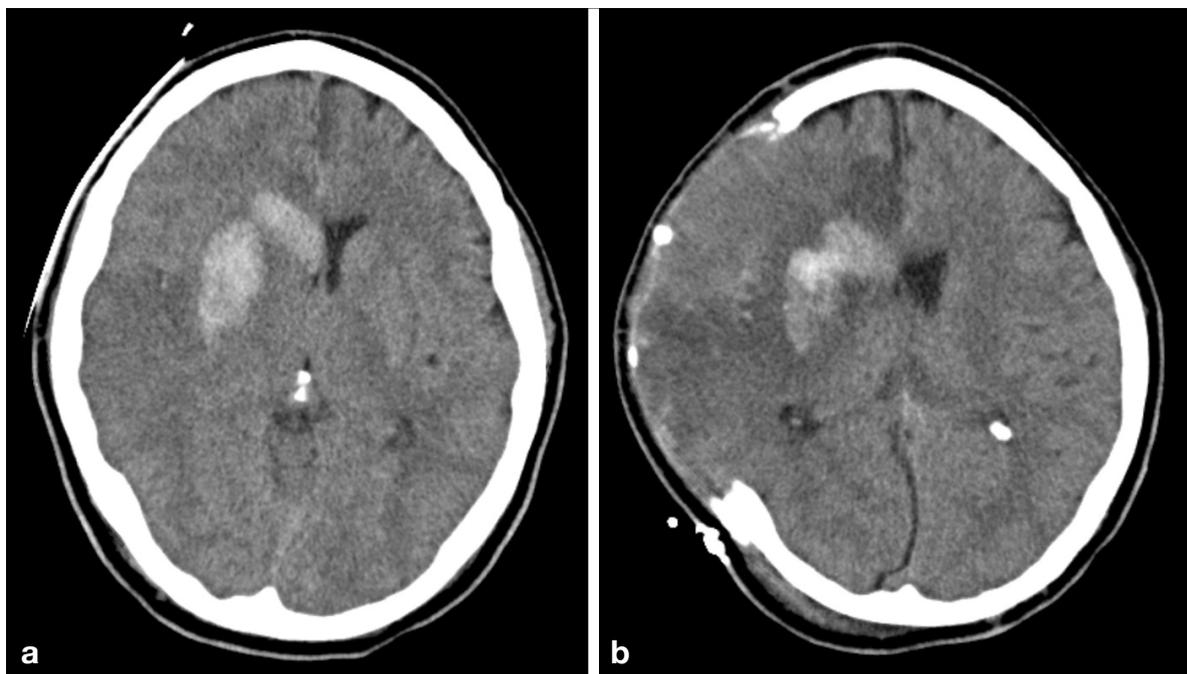


Abbildung 7: Patient mit Entlastungskraniotomie nach mechanischer Thrombektomie

53-jähriger Patient präsentierte sich mit einer Okklusion der ACM re. am Vortag
a 1 Tag nach Intervention, Mittellinienverlagerung bei ausgeprägter
Einblutung auf Höhe der Basalganglien rechts

b Zustand nach Entlastungskraniotomie, deutliche Schwellung des Hirngewebes
(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

trakraniellen Hämorrhagie, auch sICH genannt. Sie geht mit einer hohen Mortalität einher und verschlechtert die Prognose des betroffenen Patienten. Die Definitionen für die sICH sind unterschiedlich, sie beinhalten aber alle zwei wesentliche Grundfaktoren. Diese sind zum einen die klinische Präsentation des Patienten, die mit einer Verschlechterung des neurologischen Defizits nach Behandlung einhergeht, sowie der radiologische Befund, welcher eine neu aufgetretene Blutung zeigt. Die Blutung selbst kann nach den Kriterien aus der 1999 publizierten ECASS I Studie (Fiorelli *et al.*, 1999) in 4 Subtypen unterteilt werden.

Tabellen 8: Radiologische Klassifikation der postinterventionellen intrakraniellen Blutung auf Basis von ECASS

Klassifikation der Hämorrhagie	Radiologischer Befund
Hämorrhagische Infarzierung Typ I (HI-1)	Kleine hyperdense petechiale Einblutungen ohne raumfordernden Effekt
Hämorrhagische Infarzierung Typ I (HI-II)	Konfluente hyperdense petechiale Einblutungen ohne raumfordernden Effekt
Parenchymatöses Hämatom Typ I (PH-1)	Einblutung <30% des infarzierten Areals mit milder Raumforderung
Parenchymatöses Hämatom Typ II (PH-2)	Einblutung >30% des infarzierten Areals mit signifikanter Raumforderung

Während sich diese Klassifikation nach ECASS zu Zeiten der Studie auf die postthrombolytische intrakranielle Blutung bezog, kann sie heute ebenfalls auf die Thrombektomie angewandt werden. Moderne Studien wie SWIFT PRIME (Saver *et al.*, 2015) verglichen die Sicherheit der Thrombektomie mit der Thrombolyse anhand des Auftretens von symptomatischen intrakraniellen Blutungen. In Tabelle 9 werden drei Definitionen aus drei Studien genannt, in denen Kriterien für die sICH festgelegt wurden.

Tabellen 9: sICH-Klassifikationen anhand von drei Studien

Studie	Symptomatik	Radiologischer Befund
NINDS	jegliche Verschlechterung	jede intrazerebrale Blutung
ECASS	Verschlechterung NIHSS \geq 4	jede intrazerebrale Blutung
SITS-MOST	Verschlechterung NIHSS \geq 4	nur parenchymatöses Hämatom

Im direkten Vergleich soll die Definition nach SITS-MOST (Wahlgren *et al.*, 2007) am besten in der Lage sein, die Mortalität vorauszusagen. Die Urteilerübereinstimmung erscheint dagegen am besten mit den ECASS-Kriterien (Gumbinger *et al.*, 2012). Damit hat jede Definition seine Vor- und Nachteile. Im Rahmen dieser Arbeit wurde aufgrund der Praktikabilität die sICH-Klassifikation der NINDS-Studie verwendet. Somit war jede Blutung, die mit einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik des Patienten einherging und radiologisch bestätigt werden konnte, klassifiziert als eine sICH.

Die zweite Komplikation ist die mögliche Hirndruckproblematik nach Mediainfarkt. Zum einen entwickelt sie sich als Bestandteil eines malignen Mediainfarkts, sie kann aber auch das Resultat einer ICB sein. Der Begriff des malignen Mediainfarkts wurde erstmals 1996 beschrieben (Hacke *et al.*, 1996) und charakterisiert ein raumfordern- des Hirnödem mit einhergehender Erhöhung des intrakraniellen Drucks, einer Mittellinienverlagerung und einer potentiellen oberen oder unteren Einklemmung (Ng und Nimmannitya, 1970 sowie Cheng Mei, Alvord und Berry, 1959). Sie geht mit einer hohen Mortalität einher und entwickelt sich in der Regel in den ersten fünf Tagen nach Schlaganfall (Hacke *et al.*, 1996). In die Kategorie des erhöhten Hirndrucks fielen alle Patienten, die neben klinischen Symptomen den Befund eines Ödems oder einer Blutung mit einer Mittellinienverlagerung im cCT zeigten.

Zum Ausschluss dieser beiden Komplikationen erfolgt an dem Universitätsklinikum in Homburg immer ein Kontroll cCT 24 Stunden nach Behandlung, sodass neu aufgetretene Blutungen oder auch ein Ödem erkannt werden konnten.

Die letzte Komplikation ist die Aspirationspneumonie. In der Literatur ist für alle Schlaganfallpatienten eine erhöhte Gefahr für eine Aspiration angegeben (Armstrong und Mosher, 2011), weshalb routinemäßig aufgrund der Gefahr einer Dysphagie die Kontrolle des Schluckverhaltens erfolgt. Alle Patienten in der Abteilung für Neuroradiologie in Homburg erhalten für die mechanische Embolektomie eine Blitzintubation für die nachfolgende Allgemeinanästhesie. Auch diese geht mit einer erhöhten Gefahr der Aspiration einher (Hassan *et al.*, 2012).

Die Diagnose der Aspirationspneumonie wurde in dieser Arbeit über ein Röntgenthorax gestellt, in welcher sich typische Pneumoniezeichen zeigen. Die Therapie der Aspirationspneumonie erfolgt am Universitätsklinikum des Saarlandes nach S3-Leit-

linie (Ewig *et al.*, 2016) über eine antibiotische Abdeckung mit Ampicillin/Sulbactam, Clindamycin plus Cephalosporin II/III oder durch Moxifloxacin.

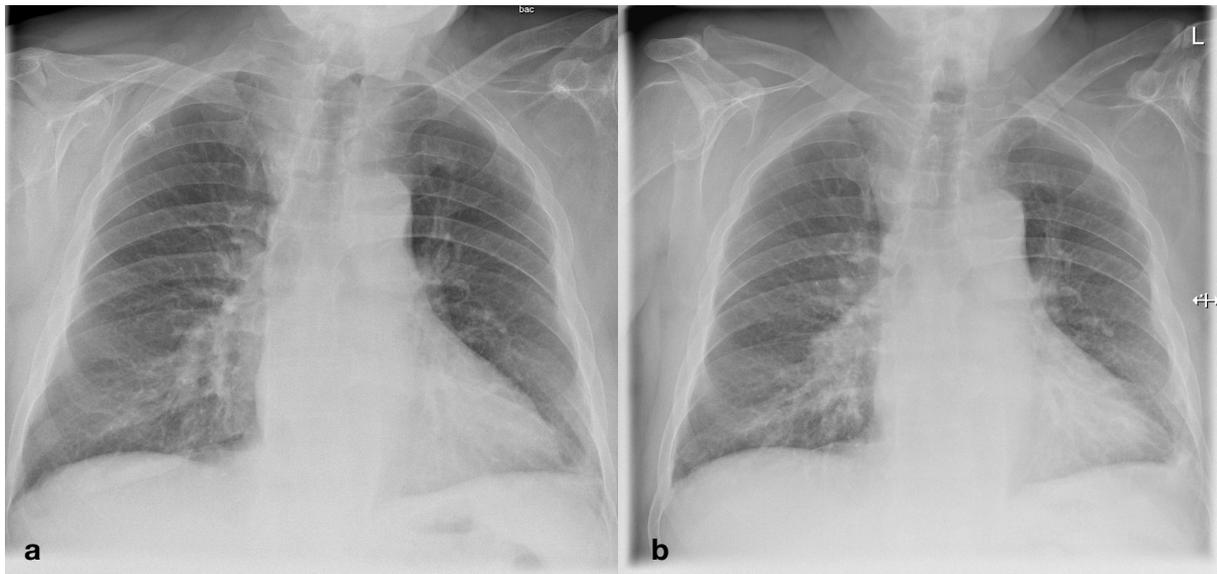


Abbildung 8: Verlauf einer Aspirationspneumonie
a interstitielle Verdichtung im rechten Unterlappen, 1 Tag nach Thrombektomie
b geringgradige Zunahme der Verdichtung 7 Tage danach
 (Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

3.3.4 Beurteilung des Rekanalisationsgrades

Tabelle 10: mTICI-Skala auf Basis von IMS II

TICI-Grad	Reperfusion
TICI 0	Keine Perfusion distal der Okklusion
TICI 1	Perfusion hinter dem Gefäßverschluss mit nur minimaler Kontrastmittelfüllung
TICI 2	TICI 2a: Inkomplette Füllung <50% des betroffenen Mediastromgebiets TICI 2b: Inkomplette Füllung >50% des betroffenen Mediastromgebiets
Tici 3	Vollständige Perfusion mit Füllung aller distalen Äste inklusive M3 und M4

Das Rekanalisationsergebnis oder auch der Grad der Perfusion wird über den TICI-Score bestimmt. Die zwei bekanntesten Scores sind der oTICI (Higashida *et al.*, 2003), der originale „Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale“, und der mTICI, welcher eine modifizierte Version der vorherigen Skala darstellt und erstmals in der IMS II Studie (Tomsick *et al.*, 2008) Anwendung fand. Unterschied zwischen diesen bei-

den ist der TICI 2, der weiter in TICI 2a und TICI 2b unterteilt wird. TICI 2a ist in der originalen Skala definiert als eine Reperfusion <67% des betroffenen vaskulären Stromgebiets. TICI 2b dagegen ist beschrieben als eine komplette Rekanalisation des betroffenen Gefäßgebiets mit verzögerter Perfusionsgeschwindigkeit im Vergleich mit nichtbetroffenen Hirnarealen. Der mTICI unterteilt den TICI-Grad 2 als Füllung <50% des abhängigen ACM-Stromgebiets für TICI 2a und >50% des abhängigen Stromgebiets für TICI 2b. Als ein erfolgreicher Rekanalisationsgrad wird in in der Literatur ein TICI von 2b und 3 angegeben (Yoo *et al.*, 2013).

In der Abteilung für Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg und damit in dieser Arbeit wurde der mTICI zur Bestimmung des Rekanalisationsgrades verwendet. Es wurde stets der Befund eines erfahrenen und in der Schlaganfalltherapie spezialisierten Neuroradiologen übernommen. Erfasst wurden alle Patienten mit einem ermittelten TICI zwischen 0 und 1 beim nachgewiesenen Verschluss des ACM-Segments in der CTA-Untersuchung vor Therapiebeginn. Eine postinterventionelle Bestimmung des mTICI war nur in der Thrombektomiegruppe möglich, da hier der Rekanalisationsgrad in den Abschlusserien des DSA ermittelt wurde. In der IVT-Gruppe wurde nach Behandlung lediglich ein natives cCT als anschließende Bilddiagnostik durchgeführt, sodass hier keine Bestimmung des Rekanalisationsgrades möglich war.

3.4 Messung des Behandlungserfolgs

Zwei wichtige Messskalen zur Früherkennung, Verlaufskontrolle und Bestimmung des Therapieerfolgs bei einem Schlaganfall sind der National Institute of Health Stroke Scale, kurz NIHSS genannt, und die modified Rankin Scale, auch als mRS bekannt.

3.4.1 NIHSS

Der 1989 erstmals publizierte NIHSS (Brott *et al.*, 1989) beinhaltet mehrere Items, anhand derer in der neurologischen Untersuchung des Patienten eine Quantifizierung des neurologischen Defizits ermöglicht werden soll. Berücksichtigt werden der Bewusstseinszustand, die Okkulomotorik, das Gesichtsfeld, motorische und sensible Defizite, die Sprache sowohl in Verständnis als auch in Motorik, die Koordination sowie ein Neglect. Das Punktesystem des NIHSS reicht von 0 bis 42, bei einem Wert über 21 kann von einem schweren Infarkt ausgegangen werden. In dieser Arbeit wurde er bei Aufnahme bestimmt, und gilt daher als Parameter für die Symptom schwere bei Eintreffen im Krankenhaus.

3.4.2 mRS

Tabelle 11: mRS auf Basis von UK-TIA

Modifizierte Rankin-Skala
0: Keine Symptome
1: Neurologisch irrelevante Beeinträchtigung; Alltagsaktivitäten trotz Symptome möglich
2: Leichte Beeinträchtigung; nicht alle vorherigen Aktivitäten sind möglich, aber die eigene Versorgung funktioniert ohne äußere Unterstützung
3: Mittelschwere Beeinträchtigung; Hilfe im Alltag notwendig, Gehen funktioniert jedoch ohne äußere Unterstützung
4: Höhergradige Beeinträchtigung; Gehen funktioniert nicht ohne äußere Unterstützung, Patient benötigt Hilfe im Alltag und bei der Körperpflege
5: Schwere Behinderung; Bettlägerig, inkontinent, benötigt intensive pflegerische Hilfe
6: Tod

Die Skala von 6 ist nicht Bestandteil des originalen mRS, hat sich aber mittlerweile in den großen Studien durchgesetzt

Der erstmals in der UK-TIA Studie (Farrell *et al.*, 1991) beschriebene mRS ist eine siebenstufige Skala mit einem Spektrum zwischen 0 und 6, wobei Ersterer einen komplett neurologisch unauffälligen Zustand beschreibt und Letzterer den Tod des Patienten. Er konzentriert sich im wesentlichen auf die Beeinträchtigung des Patienten in seinem Alltag sowie seiner Gehfähigkeit und wird postinterventionell zur Be-

stimmung einer sogenannten funktionellen Unabhängigkeit genutzt. Damit ist eine eigenständige Lebensweise des Patienten im Alltag ohne Bedarf fremder Hilfe gemeint. Ein gutes neurologisches Endresultat, auch als „good neurological outcome“ bekannt, wird in dem meisten Studien als ein mRS ≤ 2 90 Tage nach Intervention definiert. Da die Stufen in ihrer Breite sehr begrenzt sind, ist eine Veränderung von nur einem Punkt als klinisch relevant einzustufen.

In dieser Arbeit wurde der mRS bei Aufnahme und bei Entlassung des Patienten in beiden Gruppen bestimmt. Zusätzlich wurde in der SBT-Gruppe der mRS 90 Tage nach Intervention telefonisch ermittelt. In der IVT-Gruppe war dies durch das zeitliche Zurückliegen der Behandlung nicht mehr möglich. Damit ist die mRS-Differenz vor und nach Schlaganfallbehandlung der primäre Parameter für die Verlaufskontrolle und den Therapieerfolg. Die funktionelle Unabhängigkeit beziehungsweise ein gutes neurologisches Endresultat kann am mRS bei Entlassung oder nach 90 Tagen festgemacht werden. Die Schwelle hierfür liegt auch in dieser Arbeit bei einem mRS ≤ 2 .

3.5 Bestimmung der Thrombusdistanz

Der wichtigste Parameter in dieser Arbeit ist die Thrombusdistanz. Diese ist definiert als die Strecke zwischen dem Beginn des Thrombus in der Arteria cerebri media und dem Karotis-T. Zur genauen Bestimmung der Distanz wurde als Startpunkt die Mitte der T-Gabel und als Endpunkt der erste sichtbare Kontrastmittelabbruch infolge des thromboembolischen Verschlusses gewählt. Die Mitte des Karotis-T wurde mittels der Arteria carotis interna, der Arterie cerebri anterior und der Arteria cerebri media festgelegt. Hierzu wurde eine Linie in jede der drei Gefäße gelegt, die einer gedachten Gefäßelongation entsprach. Der Kreuzungspunkt aller drei Linien galt als die Mitte der T-Gabel. Die ACI wurde dabei mittels einer Linie nach distal verlängert, wobei die Verlängerungslinie zentral ausgerichtet wurde, sodass die Abstände zur Gefäßwand in der zweidimensionalen Darstellung der CTA sowohl nach cranial als auch nach caudal oder von medial nach lateral gleichmäßig waren. Für die ACA und die ACM wurde die Verlängerungslinie proximal angesetzt. Zur Ermittlung der Strecke wurde die Gefäßanalyse des SECTRA PACS genutzt, die unter Auswahl von Start- und Endpunkt eine Linie ermittelte, welche unter Berücksichtigung der Gefäßmor-

phologie immer im Gefäß zentral ausgerichtet wurde. Dadurch konnten minimale Abweichungen in der Achse der ACM einberechnet werden. In einigen wenigen Fällen musste bei einer Thrombusdistanz >30 mm die Strecke manuell im PACS ausgemessen werden. Eine ähnliche Herangehensweise und der Begriff der Thrombusdistanz wurde erstmals März 2015 im Strokejournal beschrieben (Friedrich *et al.*, 2015). Die TD konnte bis in das M4-Segment ausgemessen werden, für die Okklusionen im M4-Segment waren aufgrund der ausgeprägten Gefäßlänge und der damit einhergehenden Schwierigkeit nur manuelle Messungen möglich.

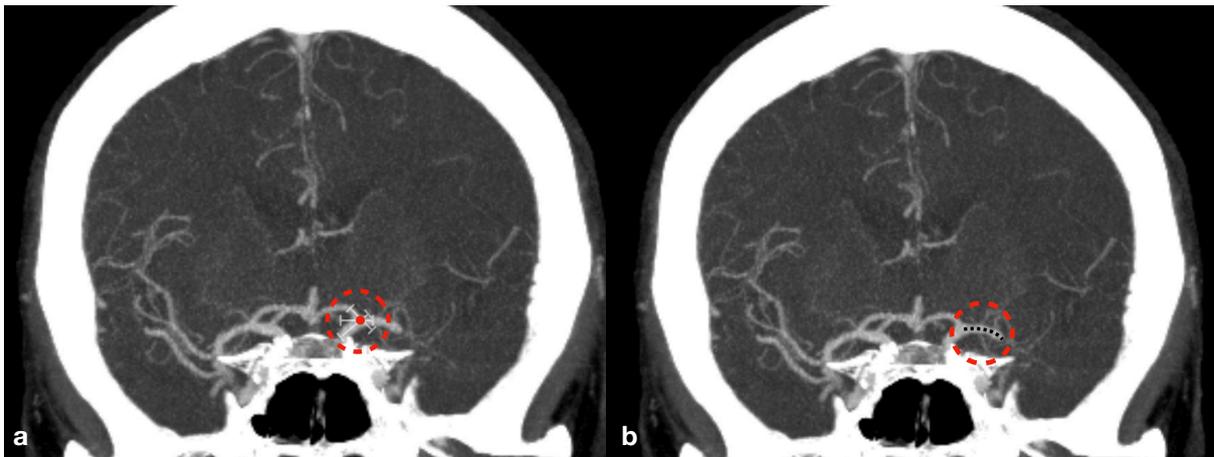


Abbildung 9: Ermittlung der Thrombusdistanz

a) Bestimmung des Ausgangspunkts; der rote Punkt ist als Mitte des Karotis-T ermittelt worden

b) Messung der Distanz; in diesem Fall beträgt sie 12 mm

(Aus dem Institut für Neuroradiologie am UKS, Leitung: Prof. Dr. W. Reith)

3.6 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in Microsoft Excel 2016 zusammengetragen und im Anschluss mittels IBM SPSS 25 (IBMM, Armonk, New York, USA) statistisch aufgearbeitet. Bei nominalen Daten erfolgte eine deskriptive Darstellung anhand ihrer Häufigkeit und Unterschiede wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson beurteilt. Alle Daten mit ordinalen Merkmalen werden mittels des arithmetischen Mittelwerts und der Standardabweichung dargestellt. Variablen wie der mRS oder auch der NIHSS werden mithilfe des Medians und dem Interquartilabstand oder mittels Mittelwert und Standardabweichung präsentiert. Der t-test für die Mittelwertgleichheit wurde für alle Daten mit ordinalen Merkmalen angewandt. Die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert $<0,05$ als signifikant, für einen p-Wert $<0,01$ als stark signifikant und für einen p-Wert $<0,001$ als hoch signifikant definiert. Das Ausmaß von linearen

Zusammenhängen zwischen zwei Variablen wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson für intervallskalierte Variablen und nach Spearman für ordinalskalierte Variablen angewandt. In der Regel wurde hierfür der zweiseitige Test genutzt, außer es wurde anders vermerkt. Der Korrelationskoeffizient nimmt einen Wert zwischen +1 und -1 an, und zeigt mit hohen positiven Werten einen starken einhergehenden Effekt an, sprich beide Variablen steigen in Abhängigkeit voneinander. Ein hoher negativer Wert spricht für einen gegenläufigen Effekt, während eine Variable steigt, sinkt somit die andere. Werte nahe 0 zeigen das Fehlen einer Korrelation. Die prädiktive Aussagekraft von Variablen erfolgte mittels ROC-Analyse und Bestimmung der Odds-Ratio. Alle statistischen Auswertungen wurden eigenhändig vorgenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Merkmale des Patientenkollektivs

4.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter lag in der SBT-Gruppe bei 73 Jahren und in der IVT-Gruppe bei 75 Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme. Der jüngste Patient in der Thrombektomiegruppe war 32 und der älteste 95 Jahre alt. In der Lysegruppe lagen diese Werte bei 19 und ebenfalls 95 Jahren.

Prozentual am häufigsten betroffen waren Patienten in der Altersgruppe zwischen 71 und 80 Jahren, 40,7% (n=22) der SBT-Gruppe und 35,2% (n=19) der IVT-Gruppe lagen in diesem Spektrum. Weiterhin waren in der Gruppe SBT in absteigender Rei-

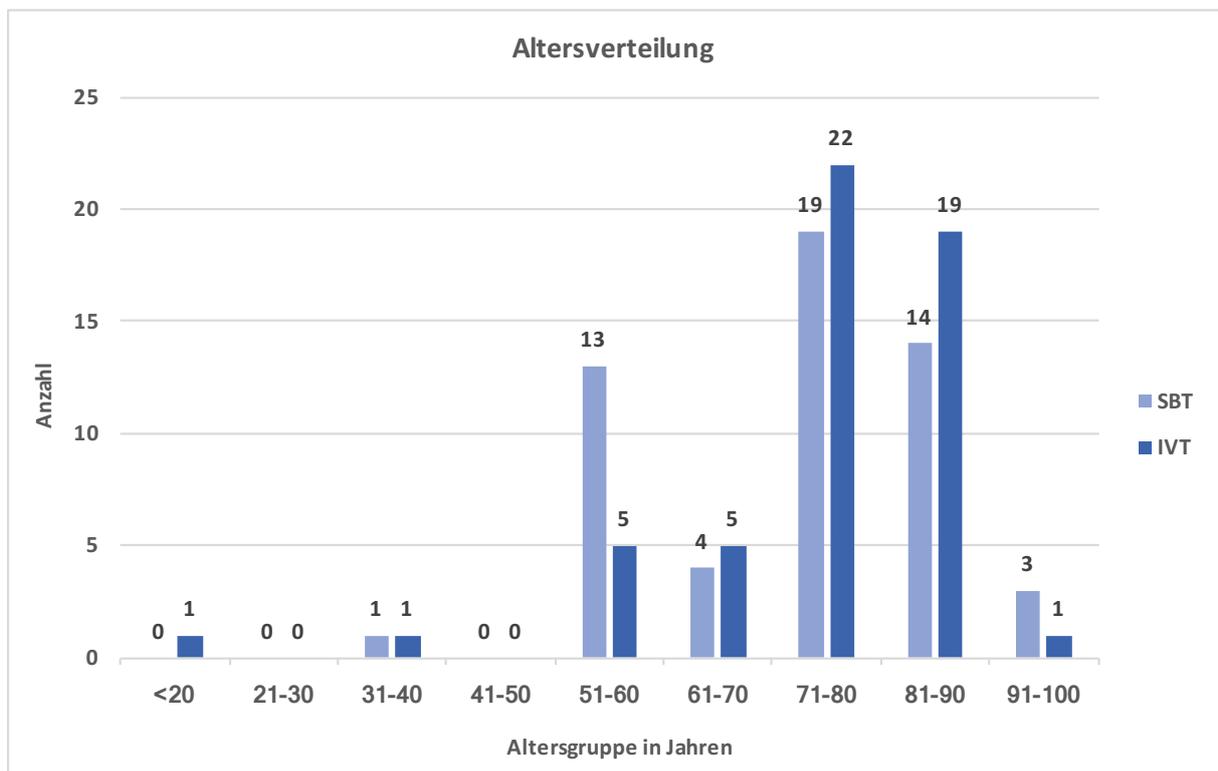


Abbildung 10: Alterskategorien im Vergleich

henfolge 35,2% (n=19) Bestandteil der Altersgruppe 81-90, jeweils 9,2% (n=5) in der Kategorie 51-60 und 61-70, und jeweils 1,9% (n=1) unter 20 Jahre, zwischen 31 bis 40 und über 91 Jahre alt. In der Lysegruppe waren 25,9% (n=14) zwischen 81 und 90, gefolgt von 24,1% (n=13) zwischen 51 und 60, sowie 7,4% (n=4) zwischen 61-70, und 5,5% (n=3) über 91 Jahre. Ein einziger Patient war unter 40 Jahre alt. Es

konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Altersverteilung zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p: 0,447$, t-test für unabhängige Stichproben).

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Altersverteilung

Variable	SBT	IVT	p-Wert
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	72,7 \pm 14,55	74,83 \pm 14,46	0,447

4.1.2 Geschlechterverteilung

Die Gesamtheit beider Gruppen betrachtet, waren insgesamt 59,2% ($n=64$) aller Patienten weiblich und 40,8% ($n=44$) männlich. In der SBT-Gruppe war die Rate bei 61,1% ($n=33$) für weiblich und 38,9% für männlich. In der IVT-Gruppe lag die Verteilung bei 57,4% ($n=31$) für weiblich und 42,6% ($n=23$) für männlich.

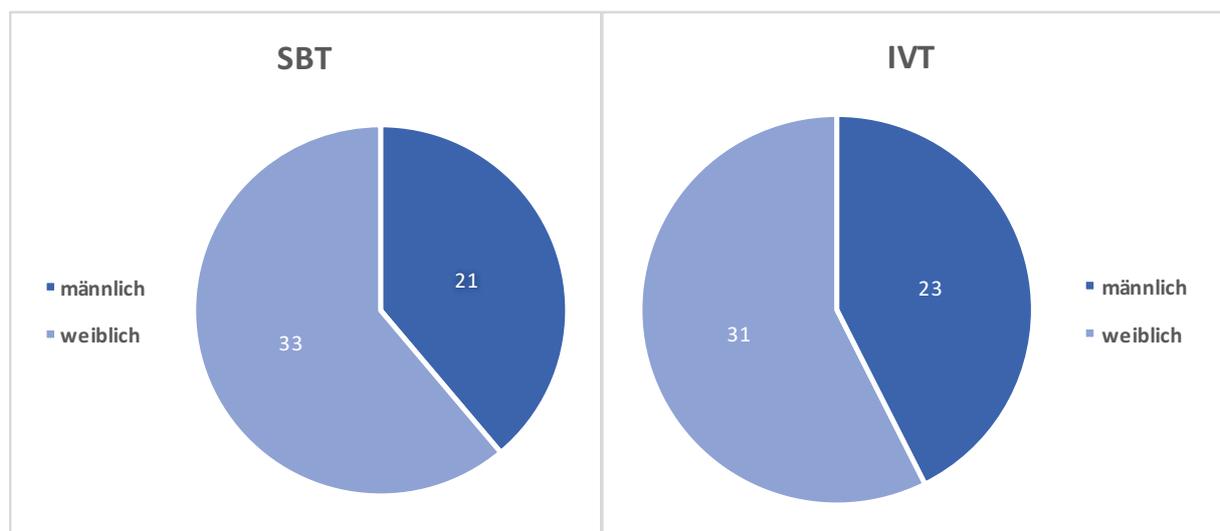


Abbildung 11: Vergleich der Geschlechterverteilung

4.1.3 Risikofaktoren und Komorbiditäten

Insgesamt wurden 6 Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten berücksichtigt, die mit einem Schlaganfall korrelieren können. Diese sind die arterielle Hypertonie, das Vorhofflimmern, die Hyperlipoproteinämie, der Diabetes Mellitus Typ II, die koronare Herzkrankheit sowie der Zustand nach einem schon erlittenen Schlaganfall.

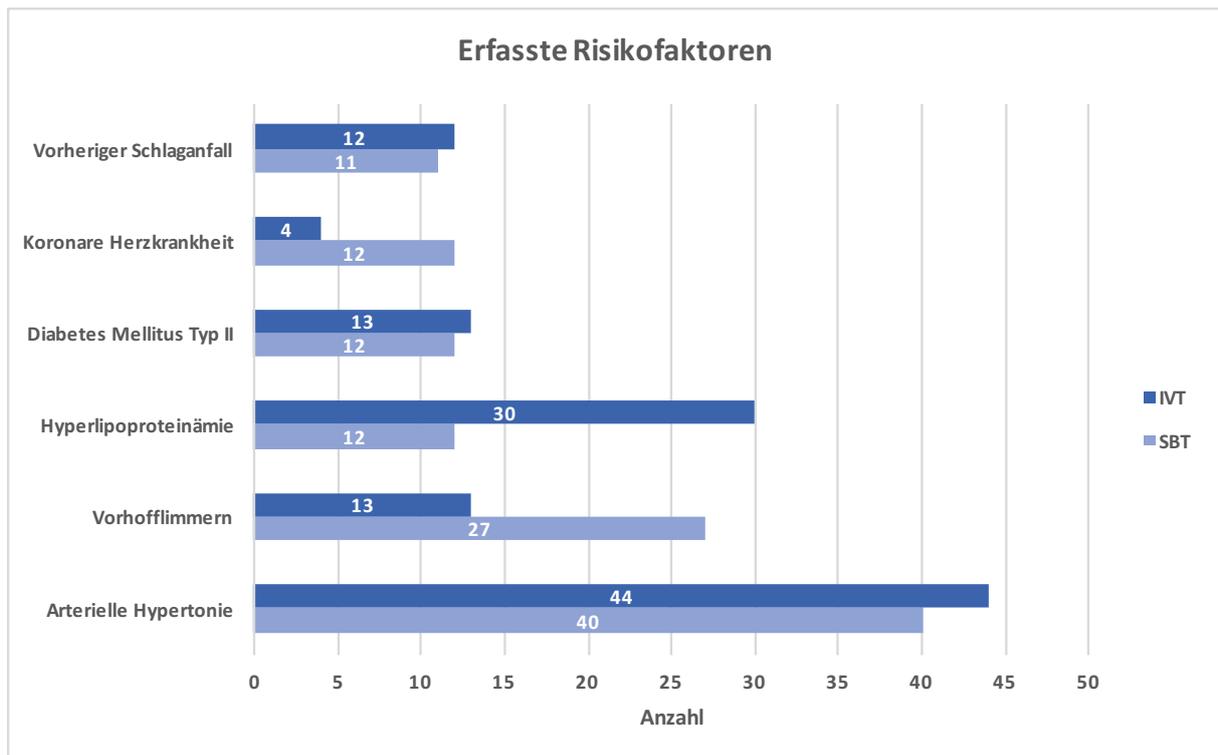


Abbildung 12: Verteilung der Risikofaktoren und Komorbiditäten im Vergleich

Hier zeigt sich, dass die Patienten am häufigsten einen arteriellen Hypertonus hatten, die Rate lag bei 81,55% (n=44) in der SBT und 74% (n=40) in der IVT-Gruppe. Das Vorhofflimmern war mit 50% (n=27) gegenüber 24% (n=13) in der Thrombektomiegruppe häufiger, dafür war die Hyperlipoproteinämie mit 55,5% (n=30) gegenüber 22,2% (n=12) in der IVT-Gruppe frequenter. Die Rate an Diabeteserkrankungen war fast gleich mit 24% in der Thrombektomie- (n=13) und 22,2% (n=12) in der Lysegruppe. Die KHK zeigte sich mit 22,2% (n=12) gegenüber 7,4% (n=4) häufiger bei Embolektomiepatienten, und die Häufigkeit eines vorherigen Schlaganfalls war mit einer Verteilung von 22,2% (n=12) in der IVT und 20,3% (n=11) in der SBT-Gruppe fast gleich.

4.2 Ätiologie des Schlaganfalls

Angelehnt an die TOAST-Klassifikation wurde der Schlaganfall im Homburger Patientenregister in 5 Kategorien unterteilt. Diese sind eine kardiale Embolie, eine athrothrombotische Ursache, eine unklare Genese, konkurrierende Ursachen und Fälle, in denen nicht ermittelt werden konnte, was Auslöser für den ischämischen Infarkt war.

Die häufigste Ursache für einen Infarkt im Bereich der Arteria cerebri media war in 34 Fällen (64,4%) innerhalb der Thrombektomie- und 24 Fällen (44,4%) innerhalb der Lysegruppe eine kardiale Embolie. Eine atherothrombotische Ursache kam in der SBT-Gruppe 5 mal (9,3%) und in der IVT-Gruppe 4 mal (7,4%) vor. In jeweils einem Fall (1,9%) war die Genese eine andere, in der IVT-Gruppe war es eine Vaskulitis und in der SBT-Gruppe eine prothrombotische Gerinnungsstörung auf Basis eines Malignoms. Ein einziges Mal (1,9%) kam es in der IVT-Gruppe zu einer konkurrierenden Ursache mit gleichzeitigem Vorliegen einer ausgeprägten Atherosklerose und einem persistierenden Foramen ovale. In jeweils 24 Fällen (44,4%) in der Thrombektomie- und 14 Fällen (25,9%) in der Lysegruppe konnte bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus keine Ursache festgestellt werden.

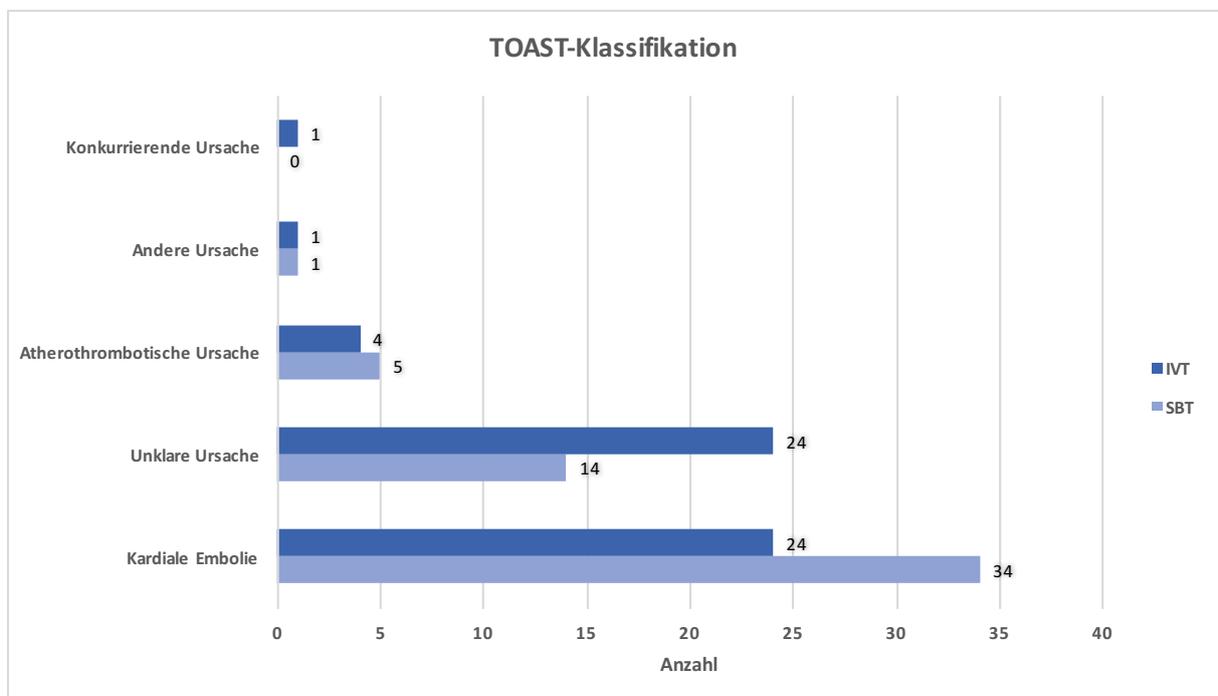


Abbildung 13: Verteilung der Ätiologie des Schlaganfalls gemäß der Toast-Klassifikation

4.4 Liegedauer auf Station

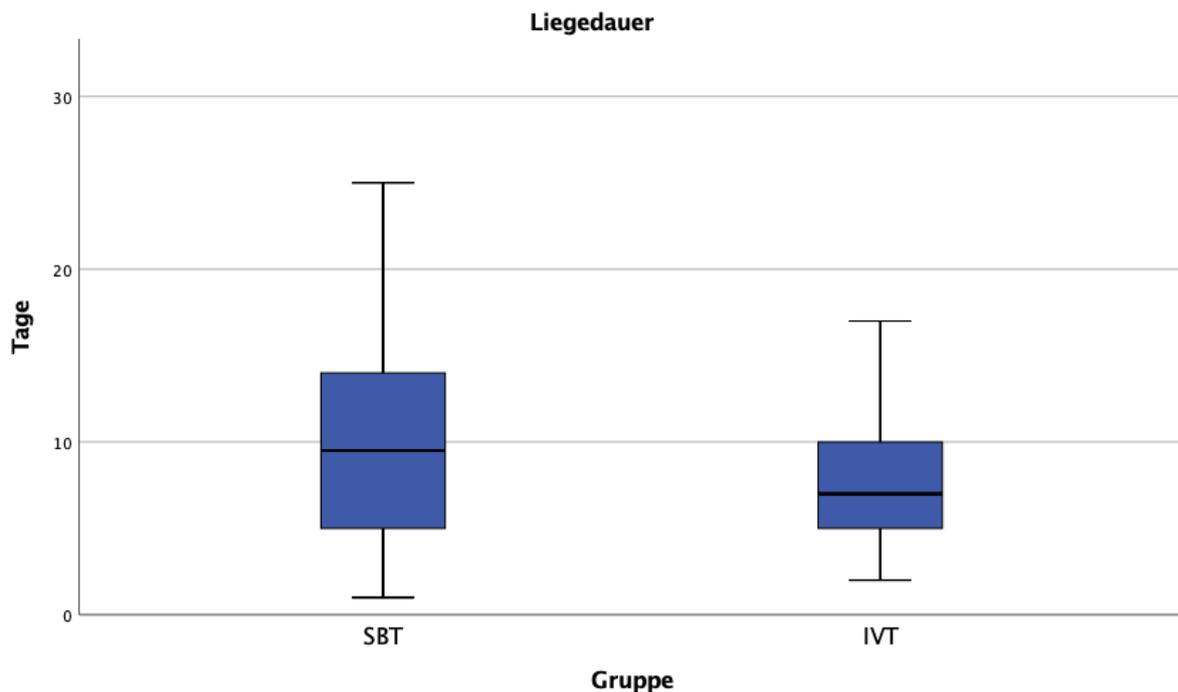


Abbildung 14: Boxplot der Liegedauer

Die durchschnittliche Liegedauer auf Station war für Patienten der SBT-Gruppe höher als in der IVT-Gruppe. Die Mittelwerte lagen hier bei 10,52 Tagen nach Thrombektomie und 8,44 Tagen nach Thrombolyse. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass ein statistisch signifikanter Unterschied knapp verfehlt wurde ($p: 0,074$).

Tabelle 13: Mittelwerte der Liegedauer im Vergleich

	SBT	IVT	p-Wert
Liegedauer	10,52±6,39	8,44±5,52	0,074

4.5 Neurologische Symptomatik anhand des mRS und NIHSS

Die klinische Symptomatik bzw. das neurologische Defizit der Patienten wurde anhand des mRS und des NIHSS quantifiziert. Der NIHSS wurde lediglich bei Aufnahme zur Einschätzung der Symptomschwere verwendet. Der mRS wurde genutzt, um

bei Aufnahme, bei Entlassung und in der SBT-Gruppe nach 90 Tagen den neurologischen Zustand zu erfassen.

4.5.1 NIHSS und mRS bei Aufnahme

Tabelle 14: Mittelwerte des NIHSS und mRS bei Aufnahme im Vergleich

	SBT	IVT	p-Wert
NIHSS bei Aufnahme	14,61±8,26	8,52±6,49	0,00004
mRS bei Aufnahme	4,41±0,86	3,52±1,24	0,00003

In der Thrombektomiegruppe lag der Mittelwert für den NIHSS bei 14,61 während der Aufnahme, in der Lysegruppe war der Mittelwert bei 8,52. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass sich dieser Wert im direkten Vergleich beider Gruppen hoch signifikant voneinander unterscheidet ($p: <0,001$). Der mRS bei Aufnahme war ebenfalls in der SBT-Gruppe höher als in der IVT-Gruppe mit 4,41 gegenüber 3,52 als Mittelwert. Auch hier zeigte der t-Test einen hoch signifikanten Unterschied ($p: <0,001$).

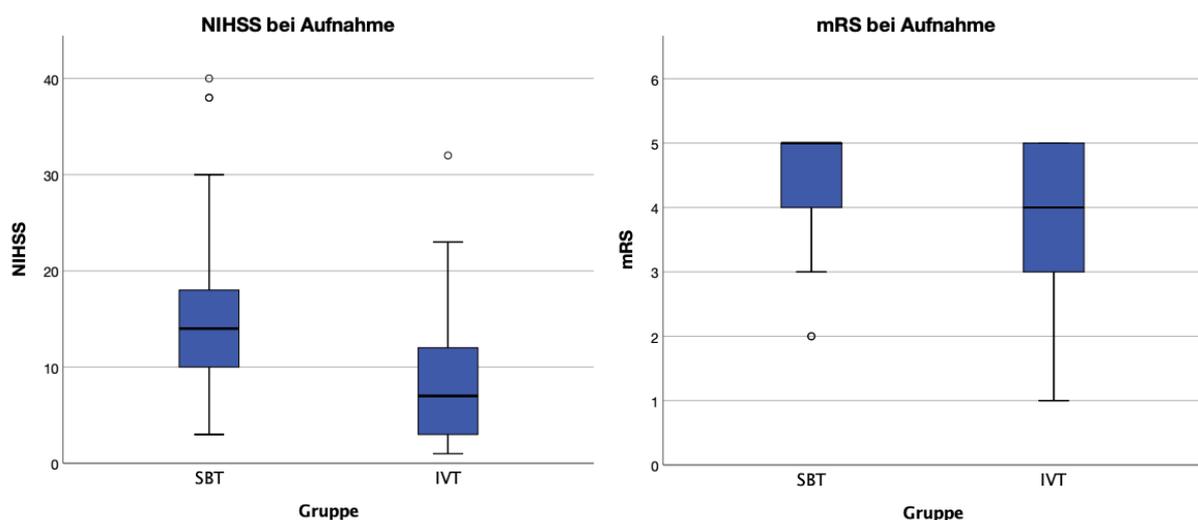


Abbildung 15: Boxplot der Aufnahmesymptomatik anhand des mRS und NIHSS

4.5.2 mRS-Werte bei Entlassung

Tabelle 15: Mittelwerte des mRS bei Entlassung im Vergleich

	SBT	IVT	p-Wert
mRS bei Entlassung	3,13±1,65	2,63±1,87	0,143

Der mRS-Mittelwert zwischen den Gruppen war bei Entlassung aus dem Krankenhaus näher beieinander als bei Aufnahme. In der SBT-Gruppe lag er bei 3,13 und bei 2,63 in der IVT-Gruppe. Der t-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p: 0,143$).

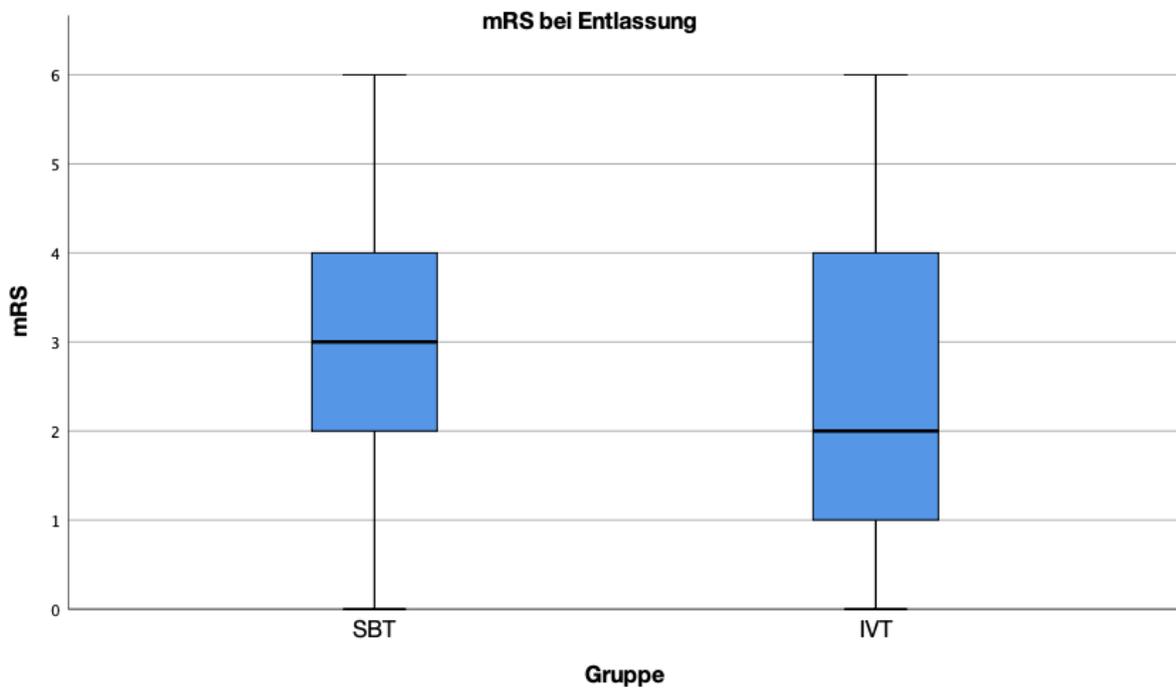


Abbildung 16: Boxplot der Symptomatik bei Entlassung anhand des mRS

4.5.3 mRS-Werte im Verlauf: Δ mRS

Tabelle 16: Mittelwerte des Δ mRS als Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung im Vergleich

	SBT	IVT	p-Wert
Δ mRS	1,28±1,65	0,89±1,56	0,198

Beim Δ mRS handelt es sich um die Differenz zwischen mRS-Wert bei Aufnahme und bei Entlassung. Im Mittel zeigte sich hier ein Wert von 1,28 für die Thrombektomie und 0,89 für die Lysegruppe. Das heißt, dass im Durchschnitt die Patienten in der SBT-Gruppe ihren mRS-Wert bei Entlassung um 1,28 Punkte und in der IVT-Gruppe um 0,89 Punkte verbessern konnten. Damit war der quantifizierte Behandlungserfolg gemessen an der Skala im Schnitt 43,8% höher in der Thrombektomiegruppe. Der t-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p: 0,198).

4.5.4 SBT-Gruppe: mRS-Werte nach 90 Tagen

Tabelle 17: Mittelwerte des mRS 90 Tage nach Intervention in der SBT-Gruppe

	SBT
mRS nach 90 Tagen	2,72±2,09

In der SBT-Gruppe wurde zusätzlich per Telefon postinterventionell der mRS nach 90 Tagen ermittelt. Hier zeigte sich ein Mittelwert von 2,72. Dieser unterscheidet sich um 0,41 Punkte vom mRS nach Entlassung. Damit ist der MRS nach 90 Tagen nochmals um 19% niedriger. Der t-Test für verbundene Stichproben zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den mRS-Mittelwerten bei Entlassung und nach 90 Tagen (p: 0.026).

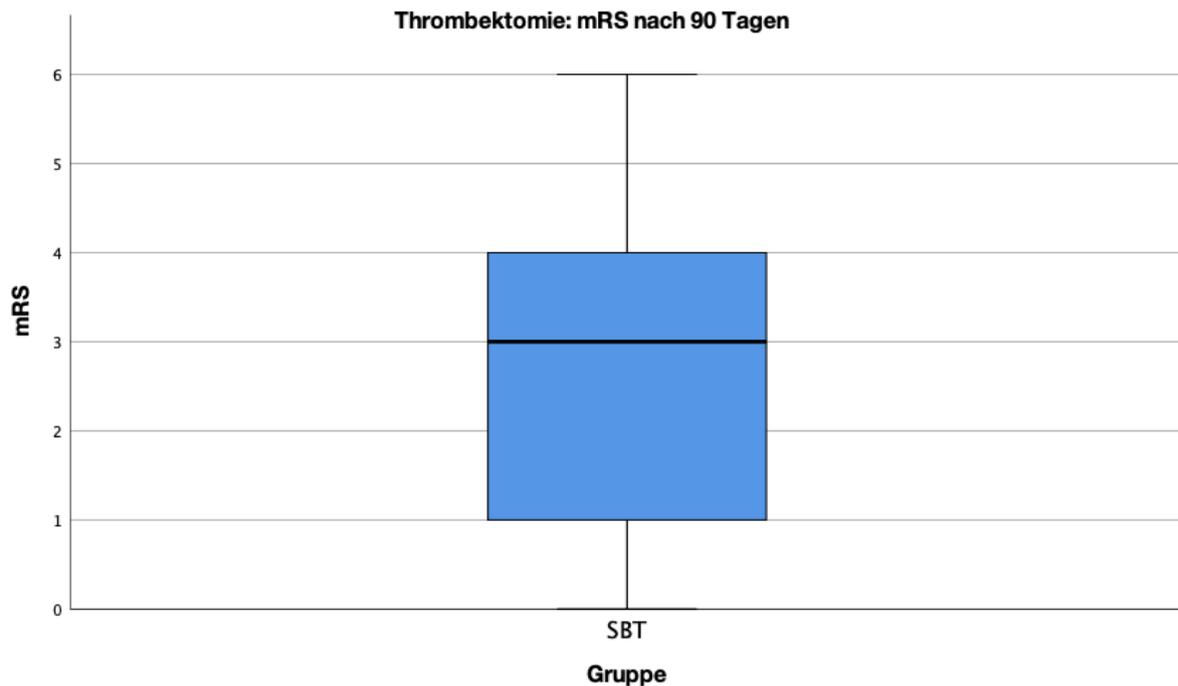


Abbildung 17: Boxplot der Symptomatik 90 Tage nach Intervention anhand des mRS in der SBT-Gruppe

4.6 Das neurologische Outcome

Das in der englischen Fachliteratur verwendete Outcome spiegelt das neurologisch Endresultat des Patienten zu einem festen ermittelten Zeitpunkt wieder. Hier wird vor allem berücksichtigt, ob die Patienten wieder in der Lage sind, eigenständig im Alltag zu agieren. Für gewöhnlich ist ein gutes neurologisches Outcome als ein mRS ≤ 2 definiert, ein mRS zwischen 3 und 6 ist folglich ein schlechtes neurologisches Outcome.

Vergleicht man beide Gruppen unmittelbar miteinander, ist leicht zu erkennen, dass die Rate an guten Resultaten in der IVT-Gruppe mit 55,5% (n= 30) höher ausfiel als in der SBT-Gruppe mit 40,7% (n=22). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass der mRS-Mittelwert in der Thrombektomie bei Aufnahme höher ausfiel als in der Lysegruppe. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p: 0,123).

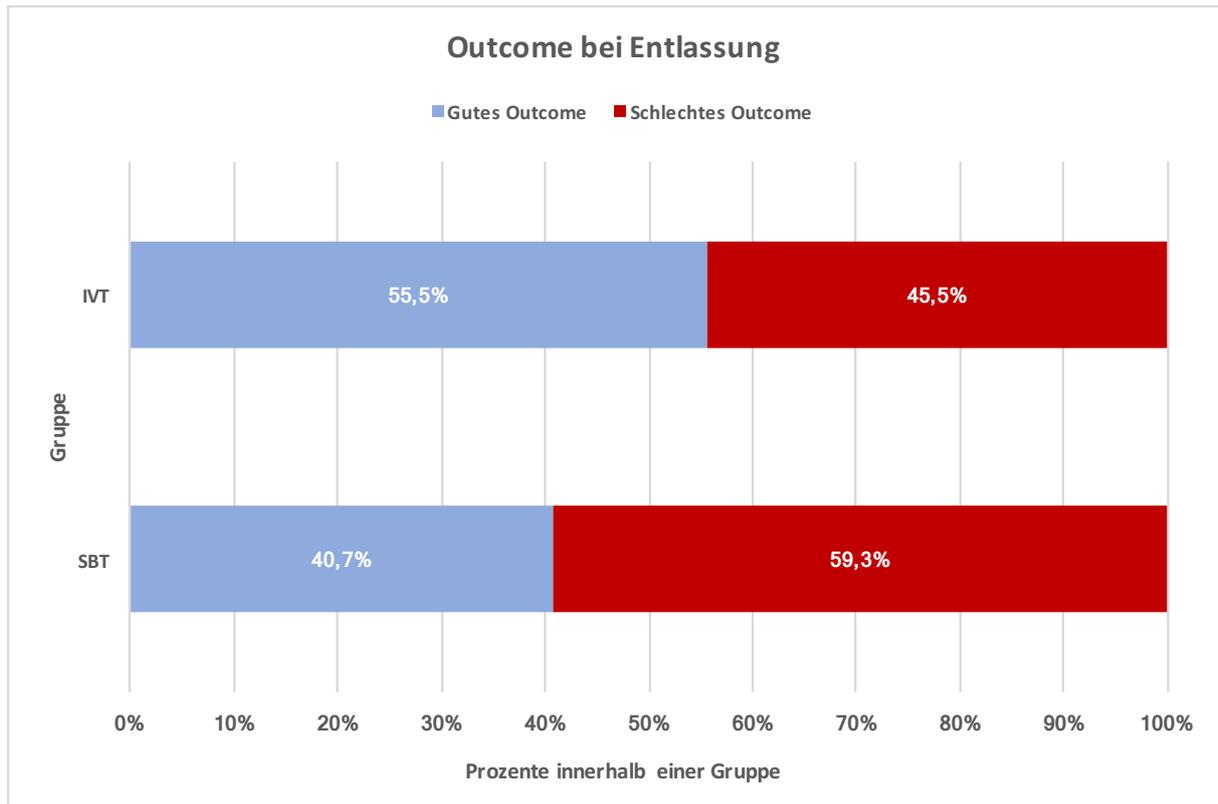


Abbildung 18: Vergleich des neurologischen Outcomes bei Entlassung in den beiden Gruppen

4.6.1 SBT-Gruppe: Neurologisches Outcome nach 90 Tagen

In der SBT-Gruppe konnte zusätzlich das Outcome nach 90 Tagen ermittelt werden. Hier zeigte sich eine nochmalige Verbesserung des Resultats. 48,1% (n=26) der Patienten erreichten nach 90 Tagen ein gutes neurologisches Outcome gegenüber der Rate von 40,7% bei Entlassung. Trotz dieser Differenz von 7,4% zeigte der McNemar-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Werten (p: 0,219).

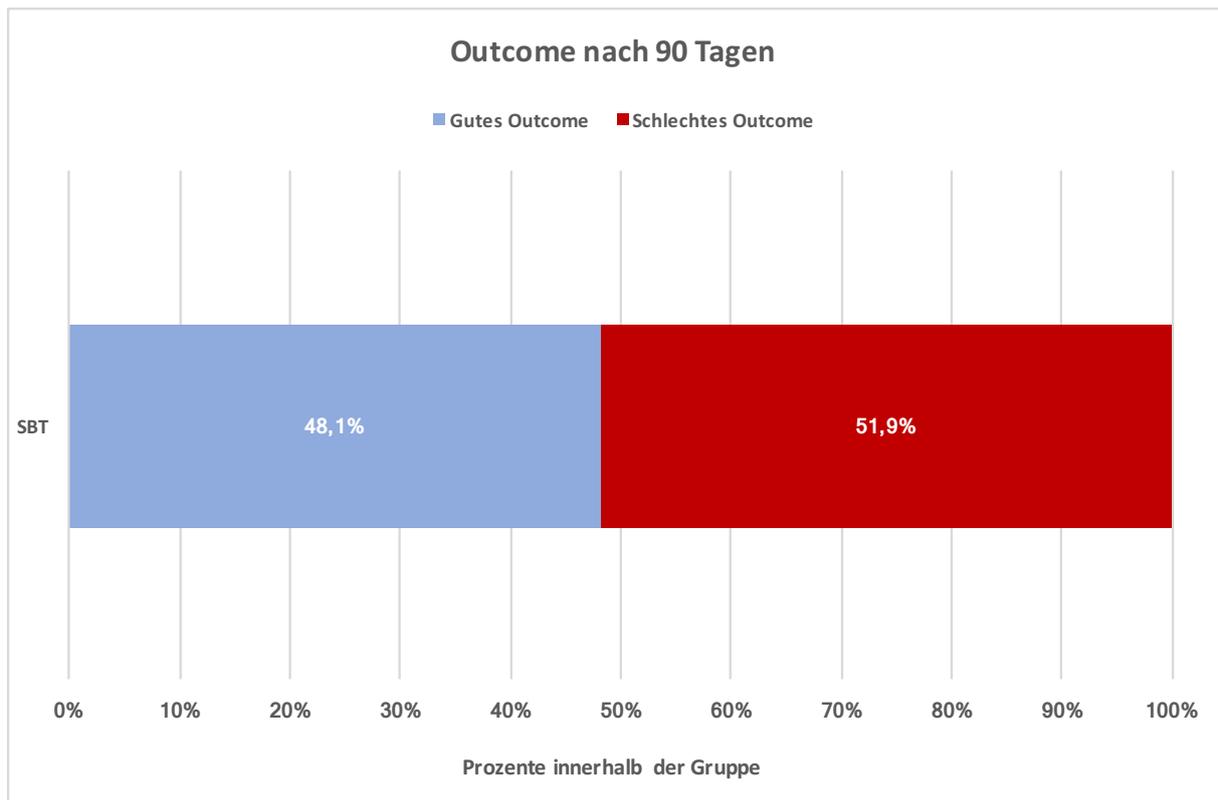


Abbildung 19: Neurologisches Outcome 90 Tage nach Intervention in der SBT-Gruppe

4.7 Erfasste Zeitintervalle

Insgesamt wurde die Zeit von Symptombeginn bis Aufnahme für beide Gruppen, für die IVT-Gruppe die „Door-to-Imaging“- sowie die „Door-to-Needle“-Zeit und in der SBT-Gruppe zusätzlich die „Door-to-Groin“- sowie die „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit ermittelt. In der Lysegruppe versteht man unter diesen Begriffen die Zeit von Aufnahme bis zur ersten Bildgebung und den Zeitraum von Aufnahme bis zur Punktion einer Vene für die sofortige Applikation des Fibrinolytikums. In der Thrombektomiegruppe ist damit die Zeit von Aufnahme bis Punktion der Leiste zur Einleitung der Embolektomie sowie der Zeitraum zwischen Punktion und erster gelungener Reperfusion des betroffenen Segments gemeint.

4.7.1 Zeitraum: Symptombeginn bis Aufnahme

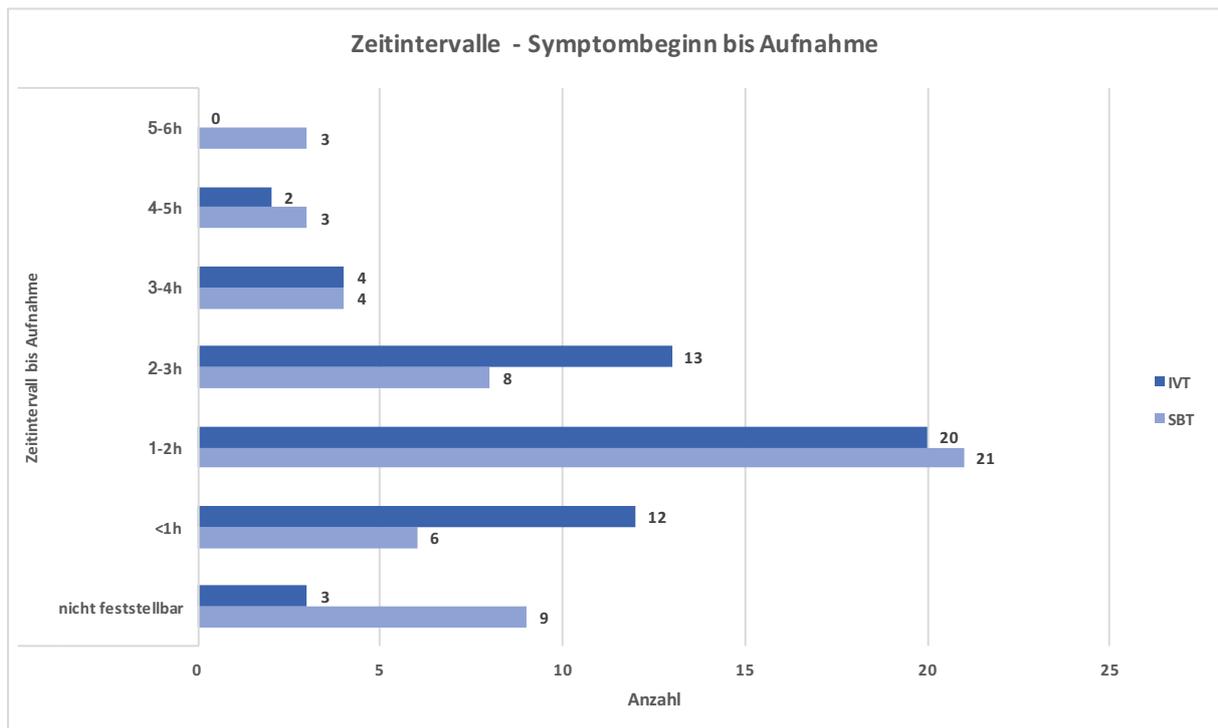


Abbildung 20: Zeitintervall zwischen Symptombeginn bis Aufnahme im Krankenhaus im Vergleich

Der häufigste Zeitraum zwischen Symptombeginn und Eintreffen im Krankenhaus lag in beiden Gruppen zwischen 1 und 2 Stunden. Dies betraf in der SBT-Gruppe 21 Patienten (38,9%) und in der IVT-Gruppe 20 Patienten (37%). Das zweithäufigste Zeitintervall lag zwischen 2 und 3 Stunden, 13 Personen (24,1%) in der Thrombektomiegruppe und 8 Personen (14,8%) in der Lysegruppe fallen in diese Kategorie. 12 Fälle (22,2%) in der Gruppe SBT und 6 Fälle (11,1%) in der Gruppe IVT konnten in einem Zeitfenster von unter einer Stunde in das Krankenhaus eingeliefert werden. In beiden Gruppen lagen jeweils 4 Patienten (7,4%) in einem Zeitfenster zwischen 3 bis 4 Stunden. Zwischen 4 und 5 Stunden konnten in der Thrombektomiegruppe 3 Patienten (5,6%) und in der Lysegruppe 2 Patienten (3,7%) nach Symptombeginn in das Krankenhaus gebracht werden. Lediglich in der SBT-Gruppe wurden nach 5 bis 6 Stunden noch 3 Patienten (5,6%) in die Neuroradiologie zur Abklärung der Symptomatik gebracht. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Aufnahmezeit für beide Gruppen ($p: 0,937$).

4.7.2 IVT: „Door-to-Imaging“-Zeit

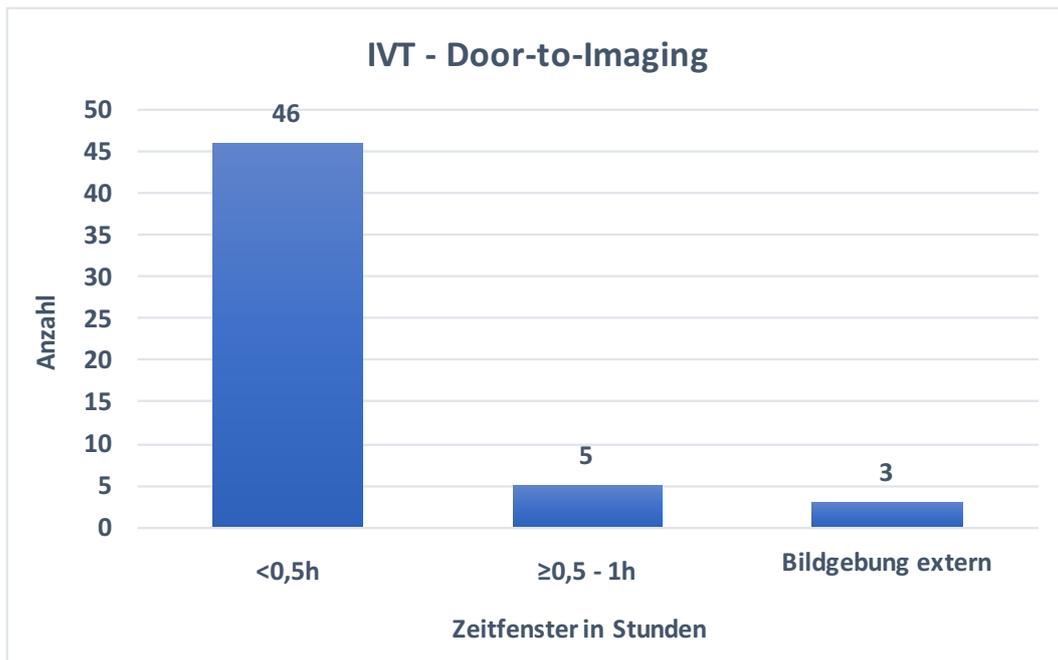


Abbildung 21: Verteilung der „Door-to-Imaging“-Zeit in der IVT-Gruppe

Die „Door-to-Imaging“-Zeit bzw. das Zeitintervall zwischen Eintreffen im Krankenhaus und durchgeführtes cCT lag in der IVT-Gruppe in 85,2% der Fälle (n=46) unter einer halben Stunde. 9,3% der Patienten (n=5) mussten bis zu einer Stunde warten und insgesamt 5,5% des Patientenkollektivs (n=3) erhielt eine Bildgebung in einer externen Klinik.

4.7.3 IVT: „Door-to-Needle“-Zeit

Die „Door-to-Needle“-Zeit oder auch der Zeitraum zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Applikation der Alteplase umfasste in allen Fällen einen Zeitraum von unter zwei Stunden. 38,9% der Patienten (n=21) konnten innerhalb eines Zeitfensters von unter einer halben Stunde behandelt werden, und in 40,7% des Patientenkollektivs (n=22) erstreckte sich das Zeitintervall zwischen einer halben und einer ganzen Stunde. Lediglich 14,8% (n=8) mussten über eine Stunde und bis zu zwei Stunden warten. 5,5% aller Patienten (n=3) erhielten die Lysetherapie in einem externen Krankenhaus.

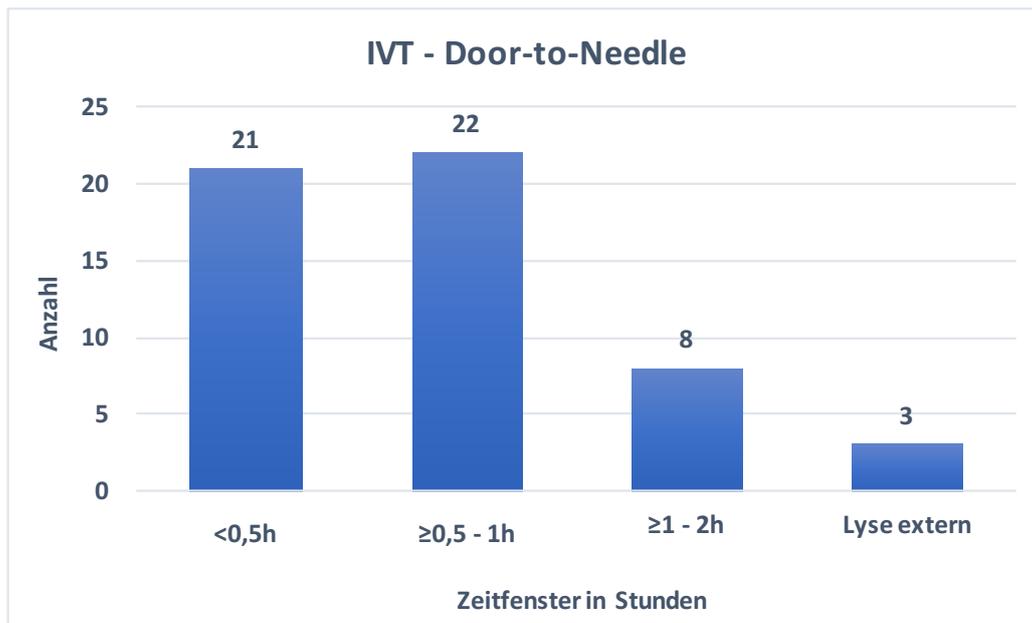


Abbildung 22: Verteilung der „Door-to-Needle“-Zeit in der IVT-Gruppe

4.7.4 SBT: „Door-to-Groin“-Zeit

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung der „Door-to-Groin“-Zeit in der SBT-Gruppe

	SBT
Door-to-Groin-time (Minuten)	78,13±30,13

Der Mittelwert der „Door-to-Groin“-Zeit, also der Zeitraum zwischen Aufnahme und Punktion der Leiste zur Initiierung der Thrombektomie, lag bei 78,1 Minuten. Minimum und Maximum waren jeweils 31 und 183 Minuten. 76% der Patienten (n=41) konnten innerhalb eines Zeitfensters von unter 90 Minuten behandelt werden. Bei 7,4% der Patienten (n=4) waren über 2 Stunden notwendig, bis sie punktiert und thrombektomiert werden konnten.

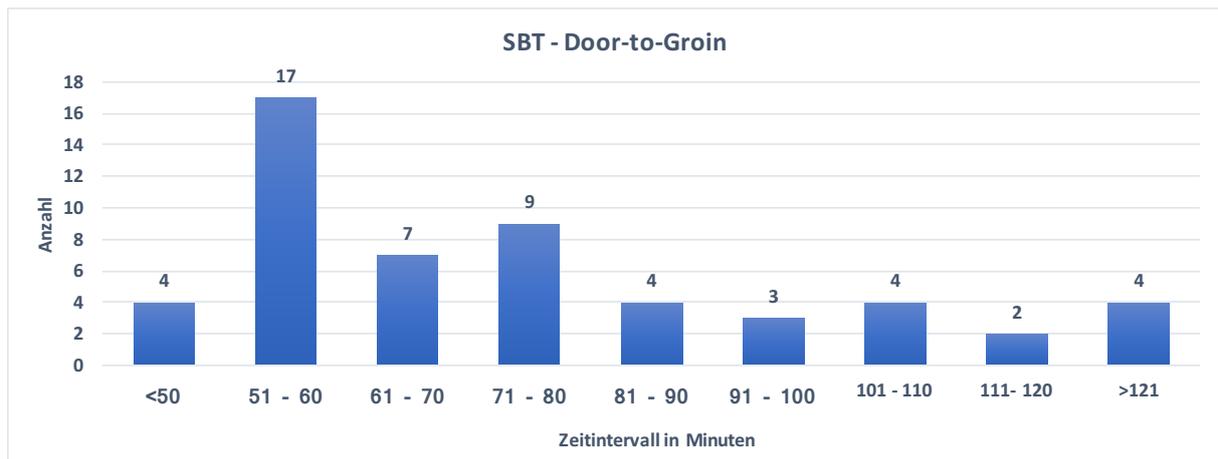


Abbildung 23: Verteilung der „Door-to-Groin“-Zeit in der SBT-Gruppe

4.7.5 SBT: „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung der „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit in der SBT-Gruppe

	SBT
Groin-to-first-reperfusion-time (Minuten)	27,17±21,14

Der Mittelwert der „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit, also der Zeitraum zwischen Punktion der Leiste und der ersten sichtbaren Reperfusion in der DSA, lag bei 27,2 Minuten. Minimum und Maximum waren jeweils 8 und 112 Minuten. In 87% (n=47) der SBT-Gruppe konnte in einem Zeitintervall von unter 40 Minuten eine Reperfusion erzielt werden. Bei 9,2% (n=5) des Patientenkollektivs war über eine Stunde notwendig, um eine erstmalige Rekanalisation zu erreichen.

4.8 Komplikationsraten beider Behandlungsarten

4.8.1 Hirnblutung

Berücksichtigt wurden alle intrakraniellen Blutungen, die im cCT 24 Stunden nach Therapie feststellbar waren. Die Rate an Hämorrhagien war in beiden Gruppen relativ ähnlich, sie lag bei 20,4% (n=11) in der SBT- und 16,7% (n=9) in der IVT-Gruppe. Dies beinhaltet alle Arten von Blutungen inklusive kleinerer Hämorrhagien mit sym-

ptomfreiem Verlauf. Der Chi-Quadrat-Test zeigt keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p: 0,549$).

Tabelle 20: Vergleich der Rate an aufgetretenen Blutungen nach Therapie

	SBT	IVT	p-Wert
Aufgetretene Blutung	11 (20,4%)	9 (16,7%)	0,549
Keine Blutung	43 (79,6%)	45 (83,3%)	

Vergleicht man die Rate an Blutungen, die mit einem neurologischen Defizit und einer Notwendigkeit der medikamentösen oder operativen Intervention aufgrund eines Masseffekts einhergingen, lag in der Thrombektomiegruppe die Häufigkeit eines schwerwiegenderen Verlaufs bei 14,8% ($n=8$) und in der Lysegruppe bei 7,4% ($n=4$). Somit war eine Blutung mit Masseffekt in der SBT-Gruppe doppelt so häufig wie in der IVT-Gruppe, allerdings zeigt der Chi-Quadrat-Test nach Pearson keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p: 0,221$).

4.8.2 Hirndruck

Tabelle 21: Vergleich der Rate an Patienten mit erhöhtem Hirndruck als Komplikation nach Therapie

	SBT	IVT	p-Wert
Hirndruck	8 (14,8%)	4 (7,4%)	0,472
Kein Hirndruck	46 (85,2%)	50 (92,6%)	

Erfasst wurden alle Patienten mit einer Hirndruckproblematik, welche eine medikamentöse Behandlung mittels beispielsweise Mannitol oder eine operative Entlastungskraniotomie benötigten. Alle betroffenen Personen hatten einen Druck >15 mmHg sowie eine entsprechende Begleitsymptomatik mit Verschlechterung des neurologischen Zustands.

Innerhalb der SBT-Gruppe war die Häufigkeit eines erhöhten Hirndrucks mit einer Rate von 14,8% ($n=8$) doppelt so häufig wie in der IVT-Gruppe mit einem Prozentsatz von 7,4% ($n=4$). In der Thrombektomiegruppe erhielten 6 Patienten eine medikamentöse Einstellung zur Reduzierung des Hirndrucks, und in 2 zusätzlichen Fällen musste eine Entlastungskraniotomie erfolgen. In der IVT-Gruppe konnten 3 Patienten

medikamentös behandelt werden, ein weiterer musste operativ versorgt werden. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p: 0,472$).

4.8.3 Aspirationspneumonie

Die Aspirationspneumonie betraf in der SBT-Gruppe 2 Patienten (3,7%). In der IVT-Gruppe kam es nicht zu dieser Komplikation. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p: 0,153$).

4.9 Mortalitätsraten

Tabelle 22: Vergleich der Mortalität nach Therapie und in der SBT-Gruppe zusätz-

	SBT	IVT	p-Wert
Mortalität intrahospital	5 (9,3%)	3 (5,6%)	0,462
Mortalität 90 Tage postinterventionell	10 (18,5%)		

Die Häufigkeit der Mortalität war in beiden Gruppen niedrig. Sie lag in der Thrombektomiegruppe bei 9,3% ($n=5$) und in der Lysegruppe bei 5,6% ($n=3$). Diese Werte beziehen sich auf die intrahospitale Sterberate. Für die SBT-Gruppe konnte zusätzlich bis zu 90 Tage postinterventionell die Mortalität bestimmt werden, dabei stieg sie auf einen Wert von 18,5% ($n=10$). Im McNemar-Test verfehlte der Anstieg der Mortalität in der SBT-Gruppe die statistische Signifikanz knapp ($p: 0,063$).

Vergleicht man die intrahospitale Sterberate beider Gruppen, zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein statistisch signifikanter Unterschied ($p: 0,462$).

4.10 Segmentverteilung der Okklusionen

Die Verschlüsse der Arteria cerebri media verteilten sich innerhalb der Gruppen unterschiedlich. So war in der SBT-Gruppe ein Verschluss des M1-Segments der häufigste Faktor für den ischämischen Schlaganfall. Dies betraf 76% ($n=41$) aller Patienten.

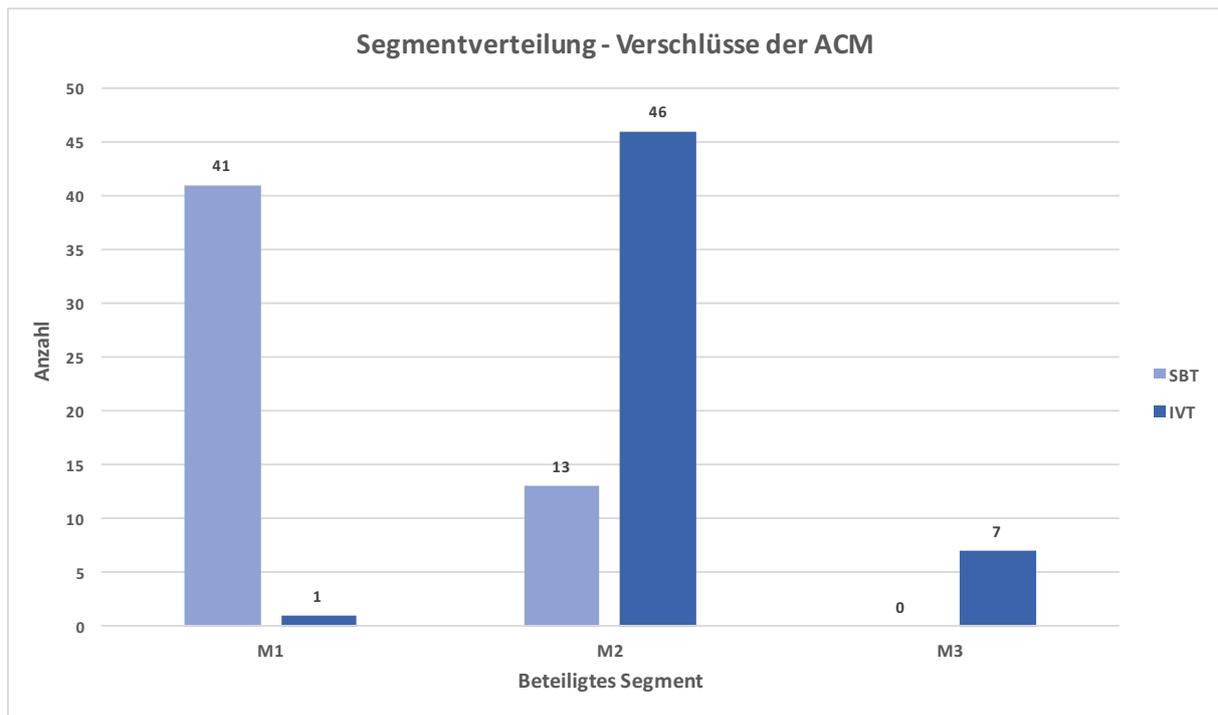


Abbildung 24: Verteilung der betroffenen ACM-Segmente

ten. Nur ein einziger Patient (1,9%) in der IVT-Gruppe hatte einen Verschluss im M1-Segment. Der häufigste Grund für einen Hirninfarkt in der Lysegruppe dagegen war eine Okklusion des M2-Segments. Dies betraf 85,1% (n=46). In der Thrombektomiegruppe zeigten lediglich 24% (n=13) des Gruppenkollektivs einen Verschluss in diesem Segment. Das M3-Segment war nur in der IVT-Gruppe betroffen, die Rate betrug 13% (n=7). Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen statistisch hoch signifikanten Unterschied im Vergleich beider Gruppen bezüglich der Segmentverteilung (p: <0,001).

4.11 SBT: Weitere erfasste Parameter

4.11.1 Anzahl der Retraktionsmanöver

Ein Retraktionsmanöver gilt als eine Entfaltung des Stentretreivers auf Höhe des Blutgerinnsels mit anschließendem Zurückziehen des Retrievers inklusive Thrombusmaterials unter ständiger Aspiration. Im Idealfall braucht der Interventionalist einen Versuch, und in der SBT-Gruppe konnten 59,3% (n=32) der Patienten mit einem Manöver erfolgreich therapiert werden. In 26,9% (n=14) der Fälle waren zwei Versuche notwendig, und 14,8% (n=8) brauchten mehr als 3 Retraktionsmanöver. Insgesamt

samt liegt der Mittelwert bei 2 mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 6 Versuchen.

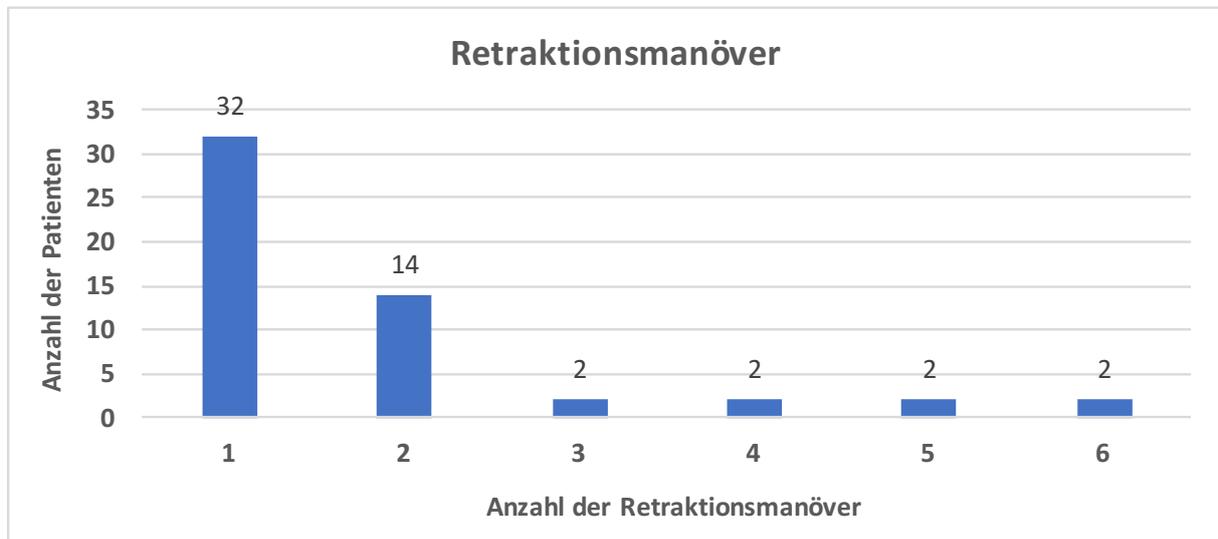


Abbildung 25: Verteilung der Anzahl an Retraktionsmanöver während der Thrombektomie

4.11.2 Rekanalisationserfolg

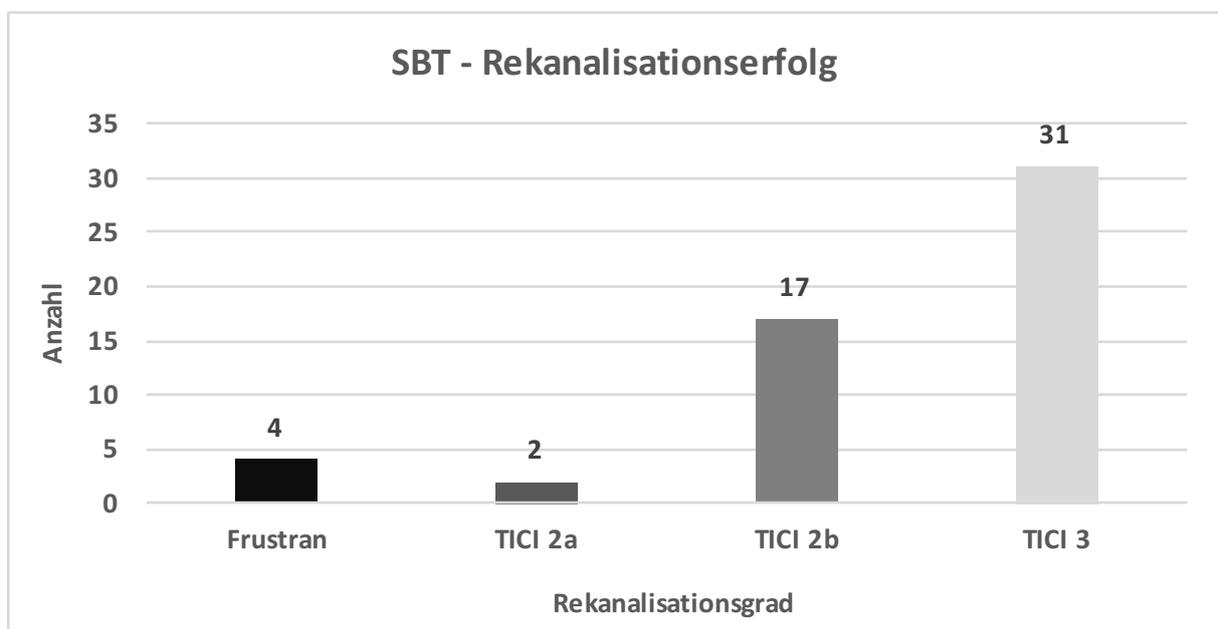


Abbildung 26: Verteilung des Rekanalisationserfolgs in der SBT-Gruppe

Der Rekanalisationserfolg nach Intervention wurde anhand der Abschlussserie der DSA festgemacht. Eine erfolgreiche Rekanalisation ist in der Literatur beschrieben

als ein TICl zwischen 2b und 3. Dementsprechend kann man in 88,9% (n=48) der Fälle von einer gelungenen Rekanalisation sprechen. 7,4% (n=4) der Patienten konnten überhaupt nicht rekanalisiert werden und erreichten einen TICl-Score zwischen 0 und 1. Lediglich 3,7% (n=2) erreichten einen mäßigen Rekanalisationsgrad von TICl 2a.

4.11.3 Periinterventionelle Thrombusverschleppung

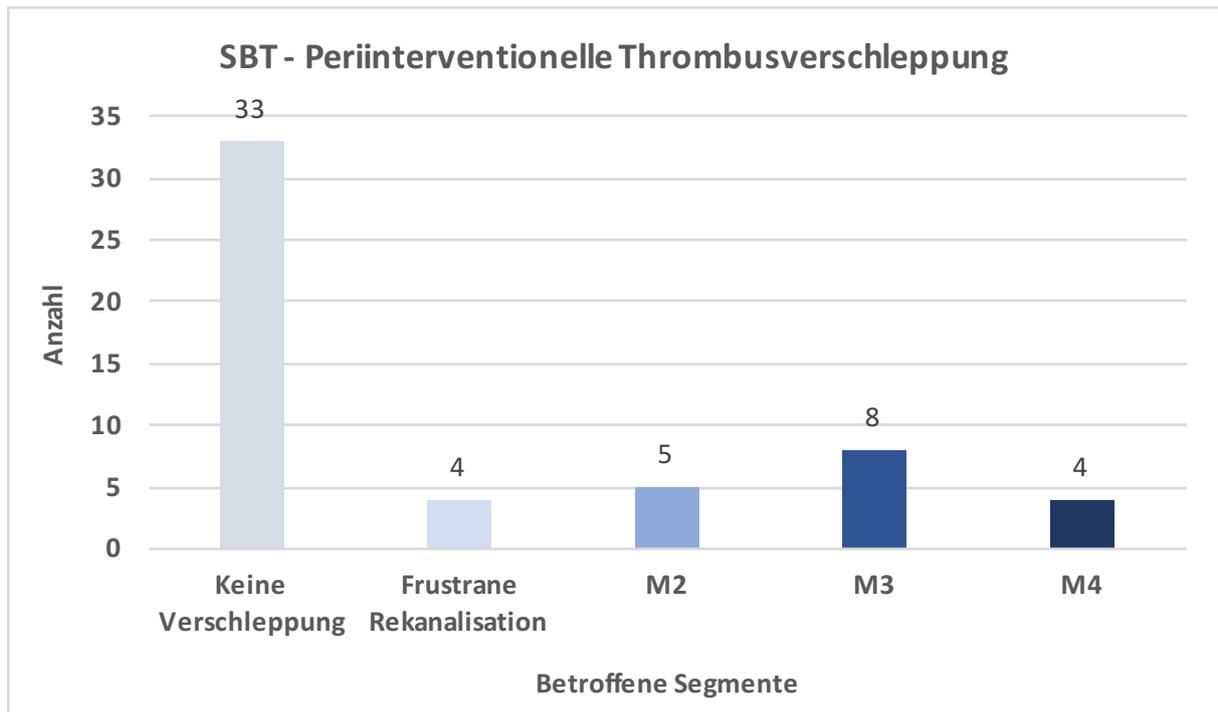


Abbildung 27: Verteilung des periinterventionellen Thrombusverschleppung in der SBT-Gruppe

Die periinterventionelle Thrombusverschleppung beschreibt die infolge einer intraarteriellen Thrombusfragmentierung verursachte Okklusion peripherer Segmente der Arteria cerebri media. Wird beim Zurückziehen des Stentretreiers nicht der ganze Thrombus gefasst, können einzelne Teile des Blutgerinnsels dadurch in den nachfolgenden Segmenten erneut Verschlüsse erzeugen. 61,1% (n=33) der Patienten hatten während der Behandlung nicht das Problem einer iatrogen erzeugten Thrombusverschleppung, und in 7,4% (n=4) konnte aufgrund des fehlenden Rekanalisationserfolgs auch keine Fragmentierung mit folgender Okklusion in der Peripherie festgestellt werden. Eine Gesamtprozentzahl von 31,5% (n=17) erfuhr eine Verschleppung in die Peripherie mit Verschluss des anschließenden Segments. Es muss allerdings angemerkt werden, dass hierbei alle Okklusionen berücksichtigt wurden, unabhängig

davon, ob sie nachfolgend wieder eröffnet wurden. Die Thrombusverschleppung teilt sich hierbei wie folgt auf: 9,3% (n=5) zeigten einen Verschluss im M2-Segment, 14,8% (n=8) erlitten eine Okklusion des M3-Segments, und in 7,4% (n=4) der Fälle kam es zu einem Verschluss des peripheren M4-Segments.

4.11.4 Systemische Thrombolyse

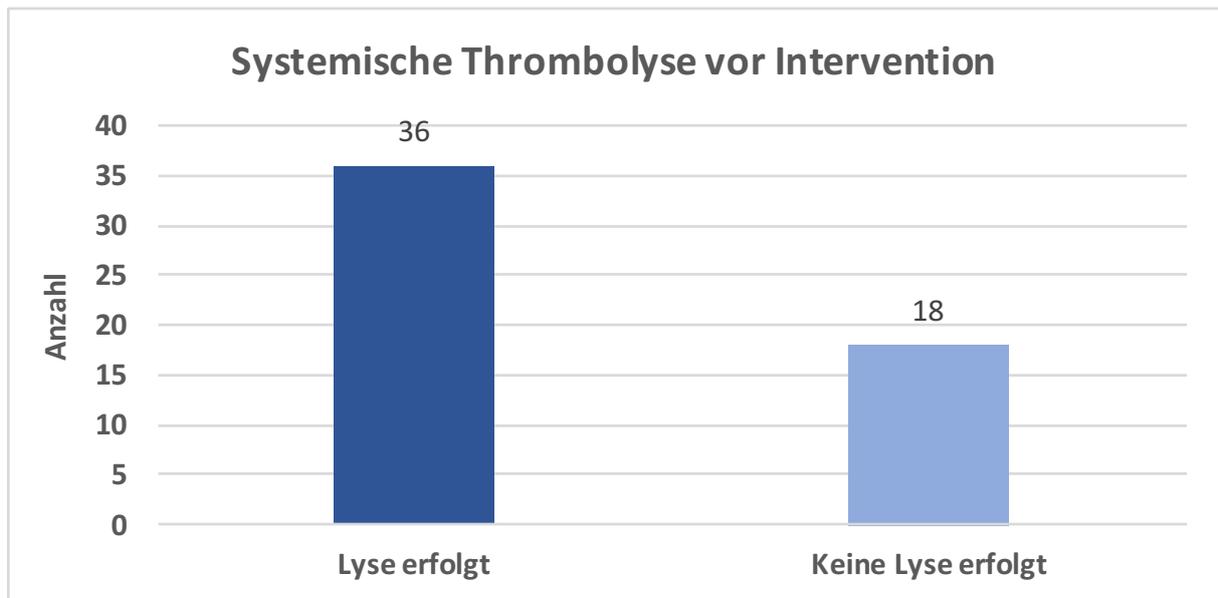


Abbildung 28: Vergleich der Anzahl an erfolgten bzw. nicht erfolgten Thrombolyse vor der Thrombektomie

Bevor die Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall mittels Thrombektomie behandelt werden, besteht die Möglichkeit, die Zeit bis zur Intervention mittels Gabe von Alteplase zu überbrücken. In dieser Studiengruppe kam es in 66,7% (n=36) der Fälle zur Lysetherapie vor Beginn der mechanischen Thrombektomie. 33,3% (n=18) der Patienten wurden ohne vorherige Lyse direkt der Embolektomie zugeführt.

4.12 Die Thrombusdistanz

Tabelle 23: Mittelwert und Standardabweichung der Thrombusdistanz

	SBT	IVT	p-Wert
Thrombusdistanz in mm	11,3±7,16	27,3±10,62	0,002

Die Verteilung der Thrombusdistanz unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen. Wie aus dem Boxplot zu entnehmen, sind in der SBT-Gruppe eher proximale

Verschlüsse anzutreffen, während Okklusion in der IVT-Gruppe eher distal liegen. Der Mittelwert für die Thrombusdistanz liegt in der Thrombektomiegruppe bei 11,3 mm und in der Lysegruppe bei 27,3 mm. Der Minimalwert liegt im Patientenkollektiv der Embolektomiegruppe bei 1 mm und der Maximalwert bei 34 mm. In der Lysegruppe ist die minimale Distanz bei 8,4 mm und die maximale Distanz bei 48 mm. Daraus erschließt sich, dass Patienten mit einem proximalen Verschluss eher der Thrombektomie, und Patienten mit einem distalen Verschluss eher der Lyse zugeführt wurden. Zwischen 8 und 34 mm überschneiden sich die Gruppen. Der t-Test zeigt einen statistisch stark signifikanten Unterschied in der Thrombusdistanz zwischen SBT- und IVT-Gruppe ($p: 0,002$).

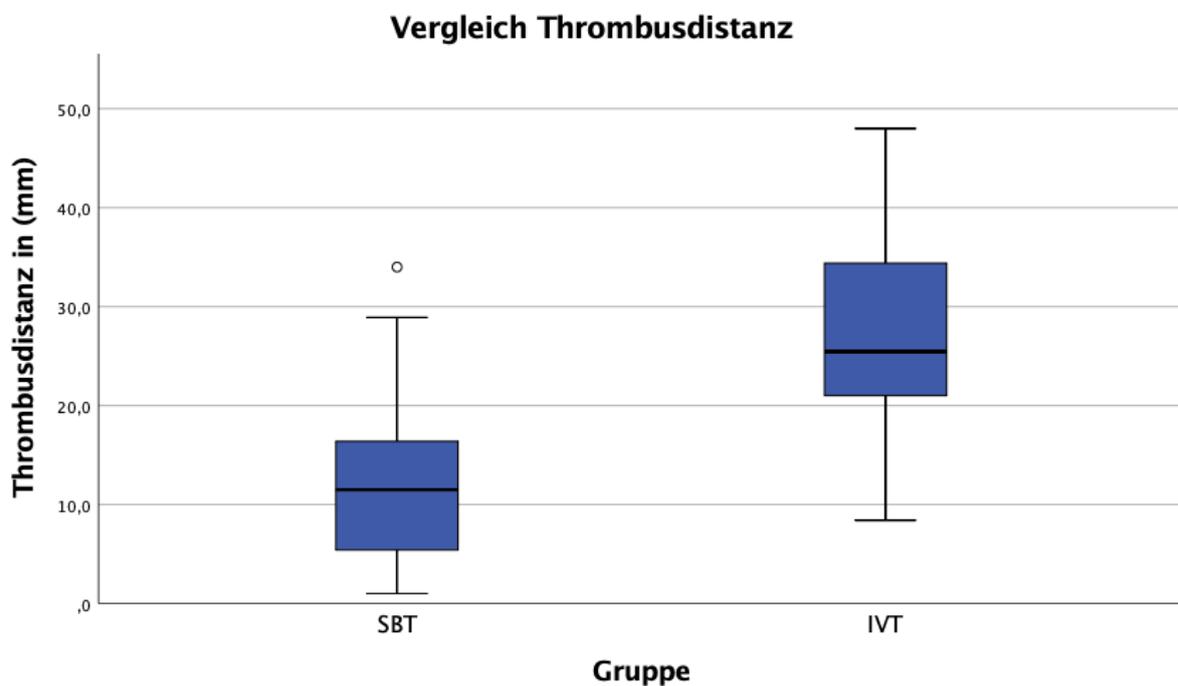


Abbildung 29: Boxplot der Thrombusdistanz in beiden Gruppen

4.12.1 Korrelation der TD mit der neurologischen Aufnahmesymptomatik

Tabelle 24: Thrombusdistanz in Korrelation mit mRS und NIHSS bei Aufnahme

	SBT		IVT	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
TD - NIHSS	-0,324	0,017	0,028	0,841
TD - mRS bei Aufnahme	-0,135	0,329	0,123	0,375

Betrachtet man die Korrelation der Thrombusdistanz mit der Aufnahmesymptomatik, welche mittels NIHSS und mRS quantifiziert wurde, erhält man je nach Gruppe unterschiedliche Ergebnisse. Mittels Bivariat-Korrelation nach Pearson kann in der SBT-Gruppe eine statistisch stark signifikante Korrelation der Thrombusdistanz mit

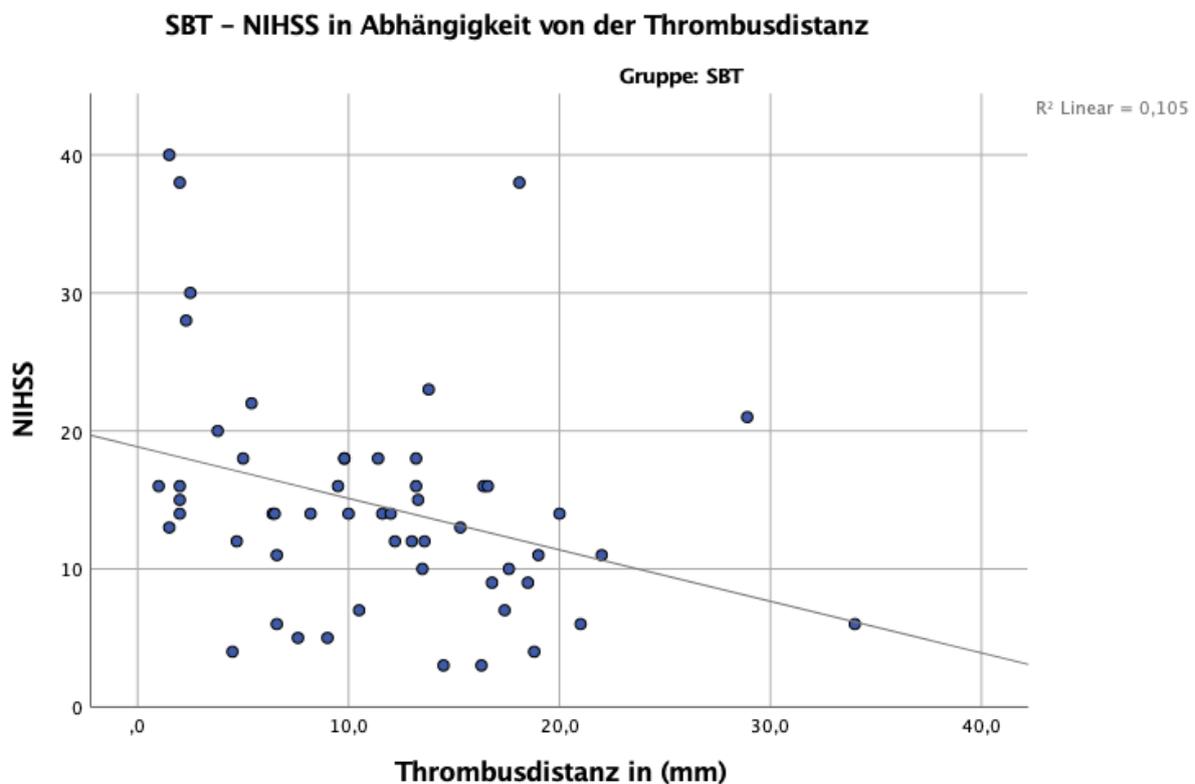


Abbildung 30: NIHSS-Werte bei Aufnahme in Abhängigkeit von der Thrombusdistanz

dem NIHSS ($p: 0,017$, $R = -0,324$) gezeigt werden. In der IVT-Gruppe gibt es allerdings keine Korrelation zwischen TD und NIHSS bei Aufnahme ($p: 0,841$, $R = 0,028$). Untersucht man die Beziehung zwischen Thrombusdistanz und NIHSS unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs ($n=108$), zeigt sich hierbei ebenfalls eine statistisch hoch signifikante negative Korrelation ($p: <0,001$, $R = -0,343$). Somit ist die Wechselwirkung zwischen TD und NIHSS unabhängig von der Gruppe. Eine Korrelation zwischen Thrombusdistanz und mRS bei Aufnahme war mittels Bivariat-Korrelation nach Spearman weder in der SBT- ($p: 0,329$, $R = -0,135$) noch in der IVT-Gruppe ($p: 0,375$, $R = 0,123$) feststellbar. Allerdings zeigte sich bei Analyse unabhängig von der Gruppe eine statistisch stark signifikante negative Korrelation ($p: 0,005$, $R = -0,267$). Somit lässt sich nur unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs eine signifikante Wechselwirkung zwischen TD und mRS bei Aufnahme errechnen.

4.12.2 Korrelation der TD mit dem neurologischen Outcome

Tabelle 25: Thrombusdistanz in Korrelation mit mRS und NIHSS bei Entlassung und zusätzlich nach 90 Tagen in der SBT-Gruppe

	SBT		IVT	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
TD - mRS bei Entlassung	-0,273	0,045	0,119	0,393
TD - ΔmRS	0,236	0,086	-0,104	0,455
TD - mRS nach 90 Tagen	-0,333	0,014		
TD - ΔmRS nach 90 Tagen	0,278	0,042		

Für die Wechselwirkung zwischen neurologischem Outcome und Thrombusdistanz wurde für den direkten Vergleich beider Gruppen der mRS bei Entlassung genommen. Δ mRS beschreibt die Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung, und somit die Progression des neurologischen Defizits über die Zeit. Für die Thrombektomiegruppe konnte zusätzlich die Beziehung zwischen TD und mRS nach 90 Tagen ermittelt werden.

Betrachtet man die Wechselwirkung zwischen Thrombusdistanz und mRS bei Entlassung in den beiden Gruppen unter Verwendung der Bivariat-Korrelationsanalyse nach Spearman, zeigt sich in der SBT-Gruppe eine statistisch signifikante ($p: 0,045$, $R = -0,273$) und in der IVT-Gruppe ($p: 0,393$, $R = 0,119$) keine Korrelation. Für den ΔmRS konnte in beiden Gruppen keine Korrelation mit der Thrombusdistanz gezeigt werden. Auch in der gruppenunabhängigen Korrelationsanalyse zeigte sich weder für den mRS bei Entlassung ($p: 0,165$, $R = -0,134$) noch für den ΔmRS ($p: 0,835$, $R = -0,018$) eine statistisch signifikante Korrelation mit der TD.

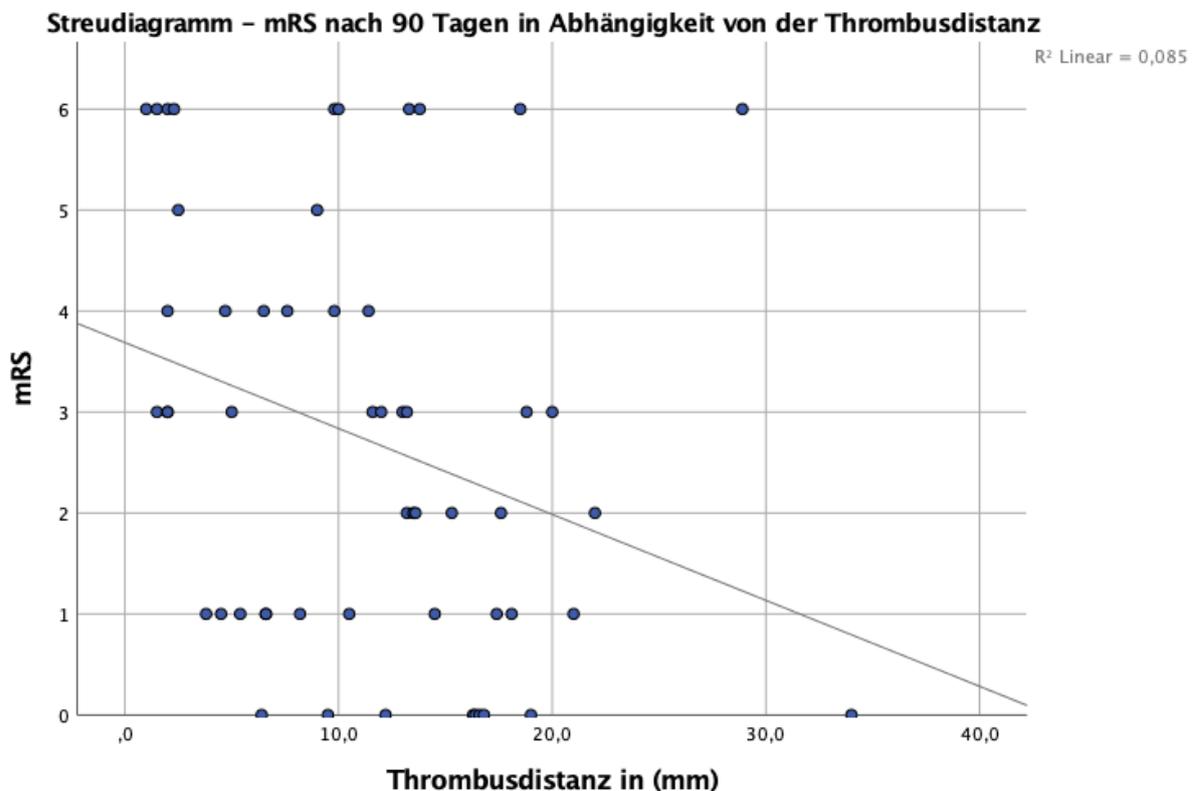


Abbildung 31: mRS-Werte 90 Tage postinterventionell in Abhängigkeit von der Thrombusdistanz

Verwendet man die mRS-Werte 90 Tage nach Intervention in der Thrombektomiegruppe, zeigt sich sowohl für den normalen mRS ($p: 0,014$, $R = -0,333$) als auch den ΔmRS ($p: 0,045$, $R = 0,278$) eine statistisch signifikante Korrelation mit der Thrombusdistanz.

Unterteilt man das Outcome abschließend in gut (mRS 0-2) und schlecht (mRS 3-6) zeigt sich in der SBT-Gruppe sowohl nach Entlassung ($p: 0,007$, $R = 0,365$) als auch 90 Tage nach Intervention ($p: 0,006$, $R = 0,37$) eine statistisch hoch signifikante Korrelation.

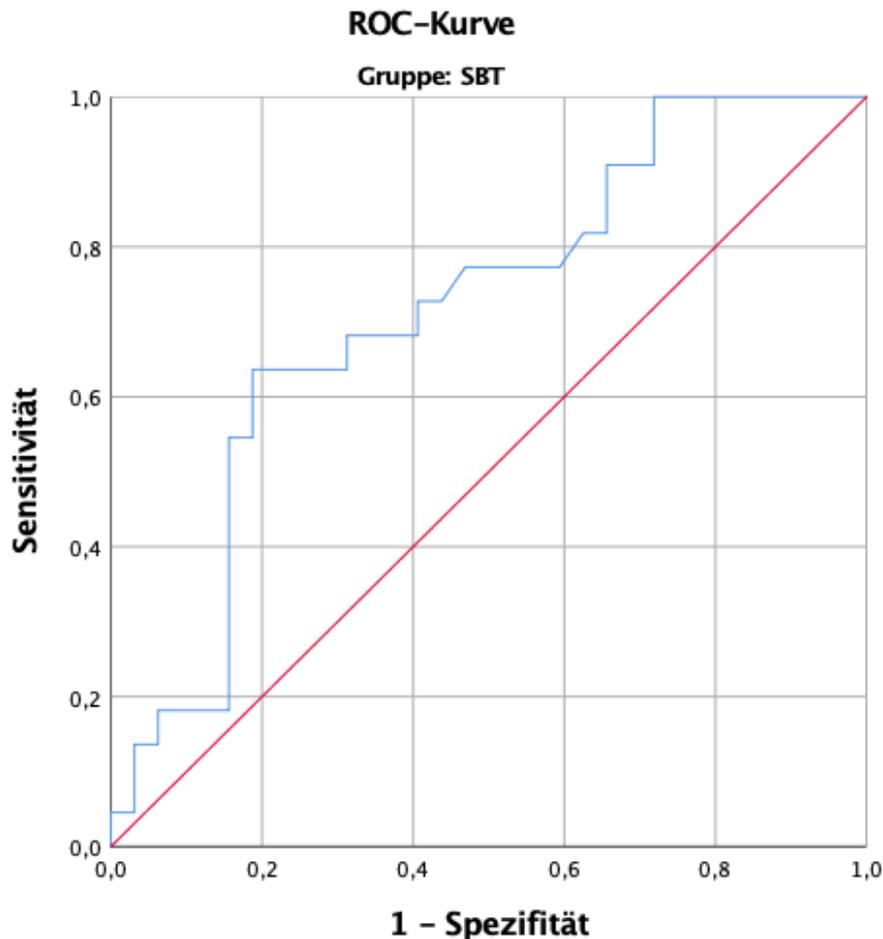


Abbildung 32: ROC-Kurve für die Thrombusdistanz als Prädiktor für das Outcome nach 90 Tagen

In der ROC-Analyse bestätigte sich die Differenz der Aussagekraft der Thrombusdistanz als Prädiktor für Outcome in den beiden Gruppen. In der Thrombektomiegruppe war die TD in der Lage ein gutes Outcome nach Entlassung und 90 Tage nach Intervention mit einer Area under the curve (AUC) von 0,714 vorherzusagen. In der Lysegruppe lag dieser Wert bei lediglich 0,447 nach Entlassung.

Somit ist die TD ein Prädiktor für das neurologische Outcome und die Verbesserung des neurologischen Defizits in der Thrombektomie-, nicht aber in der Lysegruppe.

4.12.2.1 Odds-Ratio und Cutoff in der SBT-Gruppe

Unter Verwendung der binär logistischen Regression kann gezeigt werden, dass die Thrombusdistanz in der Thrombektomiegruppe ein Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome bei Entlassung mit einer Odds-Ratio 1,114 (p : 0,02, KI: 95% 1,017-1,219)

Tabelle 26: mRS-Mittelwerte und Standardabweichung bei einem Cutoff von 10mm in der SBT-Gruppe

	≤10 mm (n=25)	>10 mm (n=29)	p-Wert
mRS 90 Tage nach Intervention	3,36±2,1	2,17±1,95	0,036

sowie ebenfalls 90 Tage nach Intervention mit einer Odds-Ratio von 1,113 (p: 0,02, KI: 95% 1,017-1,219) ist.

Geht man einen Schritt weiter und unterteilt die SBT-Gruppe anhand der Thrombusdistanz, kann man bei einem Cutoff-Wert von 10 mm einen starken Unterschied im Outcome nach 90 Tagen feststellen.

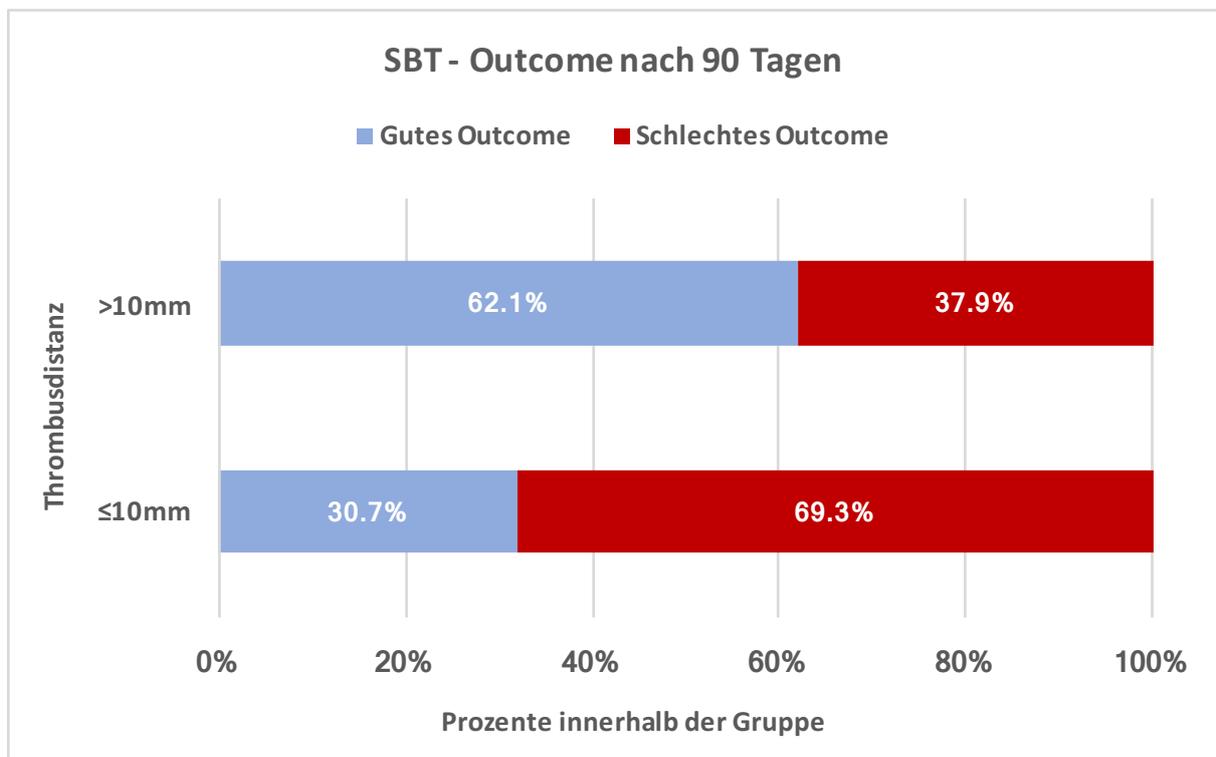


Abbildung 33: Outcome nach 90 Tagen bei einem Cutoff von 10mm in der SBT-Gruppe

Im direkten Vergleich zeigt sich, dass Patienten mit einer Thrombusdistanz ≤10 mm im Mittel um mehr als einen Punkt im mRS-Score schlechter abschneiden als Patienten mit einer TD >10 mm. Dieser Unterschied konnte mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben als statistisch signifikant (p: 0,036) eingestuft werden. Bei einer Thrombusdistanz >10 mm lag die Rate für ein gutes neurologisches Outcome bei 62,1%. Dieser Wert reduzierte sich ab einer TD ≤10 mm auf nur noch

30,7%. Die binär logistische Regressionsanalyse zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes ab einer Thrombusdistanz von 12 mm einen Wert von >50% erreicht.

4.12.3 Korrelation der TD mit der Liegedauer

Tabelle 27: Korrelation der Thrombusdistanz mit der Verweildauer im Krankenhaus

	SBT		IVT	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
TD - Liegedauer	0,076	0,583	0,144	0,299

Die Bivariat-Korrelationsanalyse zeigt keinen Zusammenhang zwischen Thrombusdistanz und Liegedauer in beiden Gruppen. In der SBT-Gruppe zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,076 mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,583. In der IVT-Gruppe lagen der Koeffizient bei 0,144 und der p-Wert bei 0,299. Somit hat die Thrombusdistanz keinen Einfluss auf die Liegedauer der Patienten im Krankenhaus.

5.12.4 SBT - Korrelation der TD mit Anzahl der Retraktionsmanöver

Tabelle 28: Korrelation der Thrombusdistanz mit der Anzahl an Retraktionsmanövern während der Thrombektomie

	SBT	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert
TD - Retraktionsmanöver	0,067	0,63

Betrachtet man die Korrelation zwischen Thrombusdistanz und Anzahl der Retraktionsmanöver, zeigt sich auch hier unter Verwendung der Bivariat-Korrelationsanalyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,068 und der p-Wert bei 0,63. Somit hat die TD keinen Einfluss auf die Anzahl der Retraktionsmanöver während der Thrombektomie, was im Umkehrschluss darauf schließen lassen könnte, dass die Entfernung zwischen Thrombus in der Arteria ce-

reabri media und Karotis-T keine Relevanz auf die Schwierigkeit der Intervention hat, welche sich in einer höheren Anzahl an Retraktionsmanövern hätte zeigen können.

4.12.5 SBT - Thrombusverschleppung in Abhängigkeit von der TD

Tabelle 29: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung für die Thrombusdistanz bei aufgetretener/nicht aufgetretener Thrombusverschleppung

	Verschleppung	Keine Verschleppung	p-Wert
	MW±SD	MW±SD	
SBT	10±6	12±7,6	0,335

Vergleicht man die Mittelwerte der Thrombusdistanz bei aufgetretener und nicht aufgetretener Thrombusverschleppung während der Thrombektomie, zeigen sich für Patienten mit Verschleppung ähnliche Werte wie für Patienten ohne Verschleppung. Diese liegen bei 10 mm im ersten genannten Kollektiv und bei 12 mm in Letzterem. Der Unterschied war unter Verwendung t-Tests für unabhängige Stichproben als statistisch nicht signifikant einzustufen (p: 0,335). Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich bei Unterteilung der SBT-Gruppe in betroffene Patienten mit einer TD <10 mm und >10 mm ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Thrombusverschleppung (p: 0,507).

4.12.6 Korrelation der TD mit aufgetretenen Komplikationen

Tabelle 30: Korrelation der Thrombusdistanz mit aufgetretener Blutung oder erhöhtem Hirndruck als Komplikation der Behandlung

	SBT		IVT	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
TD - Blutung	-0,149	0,281	-0,175	0,204
TD - Hirndruck	-0,028	0,838	-0,084	0,547

Die zwei Komplikationen, deren Wechselwirkung mit der Thrombusdistanz untersucht wurden, sind die intrakranielle Blutung und ein erhöhter Hirndruck nach medikamentöser oder interventioneller Therapie. Sowohl in der SBT- als auch in der IVT-

Gruppe konnte für beide Komplikationen keine Korrelation unter Verwendung der Bivariat-Analyse nach Spearman festgestellt werden. Für die Blutung zeigten sich in der Thrombektomiegruppe Werte von -0,149 für den Korrelationskoeffizienten und ein p-Wert von 0,281. In der Lysegruppe lag der Koeffizient bei -0,175 und der p-Wert bei 0,204. Für den erhöhten Hirndruck fanden sich Werte von $R = 0,028$ und $p = 0,838$ für die SBT- und $R = -0,084$ und $p = 0,547$ für die IVT-Gruppe. Somit zeigt die Thrombusdistanz keine Korrelation mit dem Blutungsrisiko und der Problematik eines erhöhten Hirndrucks, welche nach Therapie entstehen können.

4.12.7 Vergleich der Mortalität in Abhängigkeit von der TD

Tabelle 31: Mittelwert und Standardabweichung der Thrombusdistanz in Bezug auf die Mortalität nach Behandlung

	mRS 0-5 MW±SD	mRS 6 MW±SD	p-Wert
SBT	11,9±7,1	5,7±5,8	0,065
IVT	27,5±10,8	24,1±8,8	0,598

Abschliessend wurde der Zusammenhang zwischen TD und der Mortalität, hier bezeichnet als mRS 6, untersucht. Der Mittelwert für die Thrombusdistanz der Patienten, die bei Entlassung noch lebten, lag in der SBT-Gruppe bei 11,9 mm und in der IVT-Gruppe bei 27,5 mm. Patienten, die im Krankenhaus starben, hatten jeweils eine durchschnittliche Thrombusdistanz von 5,7 mm in der Thrombektomie- und 24,1 mm in der Lysegruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte für den mRS zwischen 0 und 5 sowie dem mRS von 6 bei Entlassung bzw. während dem Krankenhausaufenthaltes wurde unter Verwendung des t-Test für unabhängige Stichproben in der SBT-Gruppe nur knapp verfehlt ($p = 0,065$). In der IVT-Gruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten festgestellt werden ($p = 0,598$). In der Bivariat-Korrelationsanalyse nach Spearman verfehlte die SBT-Gruppe eine statistisch signifikante Korrelation der TD mit der Mortalität nur knapp ($p = 0,055$, $R = -0,263$). Für die IVT-Gruppe konnte keine Korrelation gezeigt werden ($p = 0,641$, $R = 0,065$). Auch in der gruppenunabhängigen Bivariat-Analyse nach Spearman konnte keine statistisch signifikante Beziehung festgestellt werden ($p = 0,094$, $R = 0,162$).

5. Diskussion

5.1 Merkmale des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv dieser Studie hatte einige Besonderheiten. Die Geschlechterverteilung war asymmetrisch, fast 60% des gesamten Kollektivs waren weiblich. Einige Studien zeigen erfreulicherweise, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf das Outcome nach Thrombektomie (Lutsep und Hill, 2012) oder nach Thrombolyse (Meseguer *et al.*, 2009) hat. Dementsprechend kann man davon ausgehen, dass die Asymmetrie den Behandlungserfolg in dieser Arbeit nicht beeinflussen sollte. Außerdem lag das mittlere Patientenalter in der SBT-Gruppe bei 73 Jahren und in der IVT-Gruppe bei 75 Jahren. Prinzipiell ist ein Patientenalter >80 Jahre mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert (Mishra *et al.*, 2010 und Castonguay *et al.*, 2014). Dies gilt für beide Behandlungsmethoden. Allerdings zeigt sich in der Sicherheit der Behandlung keine Abhängigkeit vom Patientenalter (Pego *et al.*, 2016 und Son *et al.*, 2017), sodass auch ältere Patienten durchaus von einer interventionellen oder medikamentösen Therapie ohne hohes Risiko für eine nachfolgende Blutung oder etwaige Komplikation profitieren können. In dieser Arbeit lag die Rate an Patienten mit einem Alter >80 Jahre bei 31,5% in der Thrombektomie- und 37% in der Lysegruppe. Somit war ein Großteil der Studienpatienten Teil einer Alterskategorie, die statistisch gesehen eher mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Allerdings ist das Einbeziehen eben dieser Patienten in die Studie ein integraler Bestandteil zur Widerspiegelung reeller klinischer Umstände.

Betrachtet man die Verteilung der Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten des Kollektivs, fällt die hohe Rate an arteriellen Hypertonien auf. Die arterielle Hypertonie ist definiert als ein systolischer Blutdruck >140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck >90 mmHg (Williams *et al.*, 2018) und gilt als wichtigster Risikofaktor für einen Schlaganfall (Dubow und Fink, 2011). In Deutschland liegt die Prävalenz eines arteriellen Bluthochdrucks bei >30% für Erwachsene und steigt auf einen Wert >60% ab einem Patientenalter >65 Jahre (Neuhauser, Kuhnert und Born, 2017). In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit lag die Rate an arteriellen Hypertonien bei 78,8%. Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines Hirninfarkts ist das Vorhofflimmern. Die weltweite Prävalenz des Vorhofflimmerns wird mit 33 Millionen Fällen an-

gegeben (Chugh *et al.*, 2014). Die Rate an Patienten mit dieser Erkrankung lag im gesamten Studienkollektiv bei 37%.

Die Hyperlipoproteinämie ist ein weiterer Risikofaktor für einen Schlaganfall (Chugh *et al.*, 2014). In diversen Studien zeigten fast 60% der Patienten mit einem ischämischen Infarkt erhöhte Serumcholesterinwerte (Röther *et al.*, 2008 und Sacco *et al.*, 2008). Ein Wert >7 mmol/L ist assoziiert mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko (Lepplä *et al.*, 1999). Fast 39% der Patienten dieser Studie zeigten eine Hyperlipoproteinämie.

Der Diabetes mellitus nimmt als Erkrankung mit steigender Prävalenz und hoher weltweiter Rate an Erkrankten mit 285 Millionen Fällen (Heidenreich *et al.*, 2011) ebenfalls eine besondere Rolle als Risikofaktor für den Schlaganfall ein. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigten 23,2% der Patienten einen Diabetes Typ II.

Als Maß einer kardiovaskulären bzw. zerebrovaskulären Vorschädigung wurden zudem Vorerkrankungen wie eine KHK oder ein schon abgelaufener Schlaganfall in der Vorgeschichte berücksichtigt. Hier lagen die Raten bei jeweils 15% für die KHK und 21% für einen vorherigen Hirninfarkt.

Alles in allem kann in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit von einer ausgeprägten Rate an Komorbiditäten und Risikofaktoren ausgegangen werden. Dies kann als Resultat der starken Korrelation der verschiedenen Krankheitsentitäten miteinander angesehen werden.

Zuletzt gilt der Blick auf die Genese der ischämischen Schlaganfälle auf Basis der TOAST-Klassifikation. Die häufigste Ursache für einen Infarkt war mit 53,7% eine kardiale Genese aufgrund eines Vorhofflimmerns oder einer dilatativen Kardiomyopathie. In 35,2% der Fälle konnte bis zur Entlassung keine Ursache festgestellt werden. Nur in 8,3% des Kollektivs lag die Ursache bei einer ausgeprägten Atherosklerose mit Plaqueruptur und anschließender Okklusion. In 2 Fällen (3,7%) war die Genese eine andere, einmal war es eine prothrombotische Ursache aufgrund eines Malignoms und das andere Mal eine VZV-Vaskulitis. Lediglich in einem Fall kam es zu einer konkurrierenden Ursache mit gleichzeitigem Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale sowie einer ausgeprägten Arteriosklerose der Carotiden. Die Werte stimmen mit den Angaben der Literatur überein (Kolominsky-Rabas *et al.*, 2001 und Krishnamurthi *et al.*, 2018), in der die Cardioembolie die häufigste gesicherte Ursache für einen ischämischen Infarkt ist und unklare Genesen einen Großteil des Ge-

samtkollektivs ausmachen. Allerdings war die Rate an kardioembolischen Ursachen in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit mit über 50 Prozent überraschend hoch. Dies könnte dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet sein.

5.2 Neurologische Symptomatik im Vergleich

Die neurologische Symptomatik der Patienten wurde zu drei Zeitpunkten bestimmt. Diese sind die klinische Präsentation bei Aufnahme, bei Entlassung und in der Thrombektomiegruppe zusätzlich 90 Tage nach Intervention. Hierfür wurde ubiquitär der mRS als Skala zur Evaluierung des Zustands der Patienten genutzt, bei Aufnahme konnte ergänzend der NIHSS bestimmt werden. Nachfolgend wird der Therapieerfolg über die Darstellung der neurologischen Progression wiedergegeben.

Das neurologische Defizit bei Eintreffen in der Klinik wurde mittels mRS und NIHSS quantifiziert. Vergleicht man beide Gruppen miteinander, sind statistisch signifikante Unterschiede in der Aufnahmesymptomatik für beide Skalen zu erkennen. Innerhalb der SBT-Gruppe lagen die Mittelwerte für die Skalen bei 14,61 (NIHSS) und 4,41 (mRS). Im Kontrast dazu waren die Mittelwerte innerhalb der IVT-Gruppe bei 8,52 (NIHSS) sowie 3,52 (mRS). Die Differenz der Werte beläuft sich auf 6 NIHSS-Punkte und 0,9 mRS-Punkte im direkten Vergleich. Patienten, die der Thrombektomie zugeführt wurden, zeigten damit eine deutlich ausgeprägtere klinische Symptomatik als Patienten der Lysegruppe. Da der mRS und der NIHSS miteinander korrelieren (Lee *et al.*, 2016), ist es nicht verwunderlich, dass beide Werte gleichzeitig in der Thrombektomiegruppe höher ausfielen. Der Grund für höhere Werte in der SBT-Gruppe liegt wahrscheinlich in der Patientenselektion, die für die Behandlungsmethoden greift. Betrachtet man die Segmentverteilung der Okklusionen, fällt eine ungleiche Verteilung der Verschlüsse in der Arteria cerebri media auf. 80% der Thrombektomiepatienten zeigten eine Beteiligung des M1-Segments, und 85,2% der Lysegruppe ein betroffenes M2-Segment. Somit lagen die Okklusionen in der SBT-Gruppe proximaler als in der IVT-Gruppe. In einer Studie aus dem Stroke Journal 2005 (Fischer *et al.*, 2005) konnte eine Wechselbeziehung zwischen dem NIHSS und arteriographischen Befunden in Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall festgestellt werden. In dieser Arbeit kamen die Autoren zu dem Entschluss, dass proximale bzw. zentrale Okklusionen mit einem höheren NIHSS einhergehen als pe-

riphere Verschlüsse. Dieser Zusammenhang erklärt wahrscheinlich auch die Differenz in den Aufnahmewerten des Patientenkollektivs dieser Arbeit.

Das neurologische Defizit bei Entlassung aus der Klinik wurde mittels mRS quantifiziert. Im direkten Vergleich zeigten sich Mittelwerte von 3,13 für die SBT- und 2,63 für die IVT-Gruppe. Damit waren die mRS-Werte in der Lysegruppe durchschnittlich 0,5 Punkte niedriger als in der Thrombektomiegruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Ein gutes neurologisches Outcome, definiert als mRS ≤ 2 , war in der IVT-Gruppe bei Entlassung zu 55,5% erreicht. In der SBT-Gruppe lag die Rate bei 40,7%. Somit erreichten mehr Thrombolysepatienten ein gutes neurologisches Endresultat als das Patientenkollektiv der Thrombektomie. Die Ursache für diese Beobachtung liegt wahrscheinlich an 2 Faktoren. Erstens stellen sich Thrombolysepatienten bei Aufnahme mit einem geringer ausgeprägten neurologischen Defizit vor als Thrombektomiepatienten. Schon 1999 konnte in der TOAST-Studie gezeigt werden (Adams *et al.*, 1999), dass der NIHSS bei Aufnahme ein Prädiktor für das Outcome nach akutem Schlaganfall ist. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Thrombektomiepatienten aufgrund ihres schweren neurologischen Defizits bei Aufnahme auch tendenziell schlechtere Outcomes erzielten. Zweitens war in der IVT-Gruppe häufiger das M2-Segment betroffen, die Verschlüsse lagen dementsprechend im Durchschnitt distaler als in der SBT-Gruppe. Bei Verschlüssen der vorderen Zirkulation konnte gezeigt werden, dass die genaue Lokalisation des Thrombus ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome hat. In einer Studie von 2013 (Sillanpää *et al.*, 2013) erreichten Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall bei Verschluss des proximalen M1-Segments nach Thrombolyse ein deutlich schlechteres Outcome als Patienten mit distaleren Okklusionen. Ein ähnliche Beobachtung fand sich auch in einer Metaanalyse der MERCI- sowie Multi-MERCI-Studie (Shi *et al.*, 2010). Patienten mit einem Thrombus im M2-Segment erreichten 90 Tage nach Thrombektomie ein besseres Outcome als Patienten mit einem Verschluss des M1-Segments. Unter Beleuchtung beider Aspekte ist erklärbar, wieso die SBT-Gruppe bei Entlassung schlechtere Resultate erzielt hat als die IVT-Gruppe. Die Kombination aus hohem NIHSS und proximalen Verschlüssen stellt insgesamt eine schlechtere Ausgangssituation dar. Nichtsdestotrotz kann mittels Vergleich des Δ mRS gezeigt werden, dass die neurologische Progression zwischen Aufnahme und Entlassung in der SBT-Gruppe durchschnittlich besser ausfiel als in

der IVT-Gruppe. Die Mittelwerte lagen bei 1,28 für die Thrombektomie- und 0,89 für die Thrombolysegruppe. Dies bedeutet, dass sich Patienten der SBT-Gruppe im Mittel um mehr als einen mRS-Punkt bei Entlassung verbessern konnten, in der IVT-Gruppe lag diese Rate bei unter einem Punkt. Dieser Unterschied war statistisch zwar nicht signifikant, er demonstriert jedoch, dass die Thrombektomie trotz schlechter Ausgangsposition des Patientenkollektivs sehr gute Endresultate erzielen kann. Geht man einen Schritt weiter und analysiert den mRS-Wert und das Outcome der SBT-Gruppe nach 90 Tagen, zeigt sich eine statistisch signifikante durchschnittliche Verbesserung des mRS um weitere 0,41 Punkte von 3,13 auf 2,72. Auch die Rate an guten Outcomes stieg von 40,7% auf 48,1%. Vergleicht man diese Werte mit der Metanalyse HERMES aus dem Jahr 2016 (33), in dem 46% der Interventionspopulation (n=633) nach 90 Tagen ein gutes Outcome, definiert als ein mRS zwischen 0 und 2, erreichen konnten, ist von einem identischen Behandlungserfolg auszugehen. Somit war nach Thrombolyse als auch nach Thrombektomie der Therapieerfolg zufriedenstellend. Rund die Hälfte der Patienten konnte nach Behandlung eine funktionelle Unabhängigkeit erreichen. Patienten mit schweren Verläufen konnten durch die Embolektomie besonders profitieren, aber nach 90 Tagen nicht dieselbe Rate an guten Outcomes erreichen wie in der IVT-Gruppe. Die Symptom-schwere und die Verteilung der betroffenen Segmente erklären allerdings die Ursache dieser Beobachtung.

5.3 Aufgetretene Komplikationen und Mortalität

Zwei schwerwiegende Komplikationen nach Schlaganfalltherapie sind die intrakranielle Blutung und die Problematik eines erhöhten Hirndrucks aufgrund eines malignen Mediainfarkts oder einer Hämorrhagie. Zusätzlich wurde die Aspirationspneumonie als Ereignis nach Thrombolyse oder nach Intubationsnarkose für die mechanische Thrombektomie berücksichtigt. Aufgetretene Komplikationen waren immer intrahospital.

Die Rate an intrakraniellen Blutungen war in beiden Gruppen ähnlich, sie lag bei 20,4% in der SBT- und 16,7% in der IVT-Gruppe. Dies beinhaltet alle Arten von Hämorrhagien, also auch Mikroblutungen und asymptomatische Verläufe. Symptomatische Blutungen, welche als sICH bezeichnet werden, waren in der Thrombektomie mit 14,8% vs. 7,4% doppelt so häufig wie in der Lysegruppe. Allerdings war dieser

Unterschied statistisch nicht signifikant. Die symptomatische intrakranielle Blutung reduziert die Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes signifikant und ist assoziiert mit einer hohen Mortalität (Strbian *et al.*, 2011). Deshalb gehört sie zu den gefürchtetsten Komplikationen mit dringlichem Interventionsbedarf. Im Vergleich mit anderen Arbeiten konnte beispielweise in der REVASK-Studie (Minnerup *et al.*, 2016) für die Thrombektomie eine Blutungshäufigkeit von 14,7% ohne und 15,8% mit vorheriger Thrombolyse festgestellt werden. In der HERMES-Metaanalyse (Saver *et al.*, 2016) wurde die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen mit 4,4% angegeben. In der SITS-MOST-Studie (Wahlgren *et al.*, 2007) zeigten sich Blutungshäufigkeiten nach Thrombolyse von bis zu 17,5% inklusive asymptomatischer Hämorrhagien und eine sICH-Rate von 4,6%. Damit ist die Gesamtblutungsrate vergleichbar mit den Angaben in der Literatur, allerdings war die Häufigkeit der symptomatischen intrakraniellen Blutung in der SBT-Gruppe fast dreimal häufiger und in der IVT-Gruppe doppelt so frequent wie die angegebenen Vergleichswerte. Vermutlich ist die Ursache dieses Phänomens das kleine Patientenkollektiv dieser Studie. Nichtsdestotrotz ging die hohe Rate aber nicht mit einer wie zuvor erwähnten erwartbaren höheren Mortalität oder einem schlechteren Outcome des Gesamtkollektivs einher.

Zu einem Hirnödem oder einer Einblutung mit nachfolgendem hohen Hirndruck nach Therapie kam es in jeweils 14,8% (SBT) und 7,4% (SBT) der Fälle. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ein erhöhter Hirndruck mit Verlagerung der Mittellinie geht ebenfalls wie die Hämorrhagie mit einer schlechten Prognose und hohen Mortalität einher (Jeon *et al.*, 2014). Aufgrund dieser lebensbedrohlichen Situation werden betroffene Patienten in der Regel auf die Intensivstation verlegt. Die Therapie der intrakraniellen Hypertension erfolgt medikamentös mithilfe eines osmotischen Diuretikums oder per Entlastungskraniotomie. In dem Kollektiv dieser Arbeit mussten in der SBT-Gruppe 6 Patienten (75%) mittels Mannitols und 2 weitere (25%) per Entlastungskraniotomie therapiert werden. In der IVT-Gruppe wurden 3 Patienten (75%) medikamentös und ein weiterer operativ (25%) versorgt. Unter Berücksichtigung aller betroffenen Patienten (SBT+IVT) lag die intrahospitale Mortalität bei 41,7%. In einer 2009 veröffentlichten Studie aus dem Lancet (Huttner und Schwab, 2009) wurde die 1-Jahresmortalität nach Therapie bei Vorliegen eines malignen Mediainfarkts bestimmt. Es zeigten sich Sterblichkeitsraten von 78% nach medikamen-

töser Therapie und 29% nach Entlastungskraniotomie. In der Studiengruppe dieser Arbeit lag die intrahospitale Mortalität bei 44,4% nach Therapie mit Mannitol und 33,3% nach Entlastungskraniotomie. Ein direkter Vergleich mit Angaben der Literatur kann aufgrund der unterschiedlichen Zeitfenster nicht erfolgen, da in dieser Arbeit nur intrahospital aufgetretene Komplikationen berücksichtigt wurden.

Die dritte miteinbezogene Komplikation ist die Aspirationspneumonie nach Intubationsnarkose. Hiervon waren lediglich 2 Patienten nach Intervention in der SBT-Gruppe betroffen. In der IVT-Gruppe kam es nicht zu dieser Komplikation. Von den betroffenen 2 Personen kam es in einem Fall zum intrahospitalen Tod, der zweite Patient erreichte nach 90 Tagen einen mRS von 0. Auch die Aspirationspneumonie geht mit einem Anstieg der Morbidität und Mortalität einher (John R Armstrong und Mosher, 2011).

Die Mortalität beider Gruppen konnte intrahospital bis zur Entlassung und in der SBT-Gruppe bis zu 90 Tage danach bestimmt werden. Sie lag im Krankenhaus bei 9,3% (SBT) vs. 5,6% (IVT). In Studien finden sich zum Vergleich Angaben von 16,1% nach Thrombektomie (Villwock, Padalino und Deshaies, 2016) und 10,3% nach Thrombolyse (Ovbiagele, 2010). Innerhalb der SBT-Gruppe stieg allerdings die Mortalität um 9,2% auf eine Gesamtprozentzahl von 18,5% nach 90 Tagen. Dies ist vergleichbar mit Angaben in der HERMES-Metaanalyse (Saver *et al.*, 2016), in der eine Sterberate von 15,3% nach 90 Tagen angegeben ist. Somit konnte das Patientenkollektiv dieser Arbeit die intrahospitalen Angaben der Literatur aus den Jahren 2010 und 2016 unterbieten. Dies ist wahrscheinlich der voranschreitenden Progression der Therapieeffektivität in der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen zu verdanken.

5.4 Erfasste Zeitintervalle

Gemäß der Aussage „time is brain“ (Saver, 2006) ist die Minimalisierung jeglichen Zeitaufwandes bis zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls essentiell. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 5 Zeitintervalle berücksichtigt, die hierbei eine Rolle spielen. Diese sind der Zeitrahmen von Symptombeginn bis zur Aufnahme, in der IVT-Gruppe die „door-to-imaging“- sowie die „door-to-needle“-Zeit und in der SBT-Gruppe die „door-to-groin“- sowie die „door-to-first-reperfusion“-Zeit. Abschließend

wurde die Verweildauer im Krankenhaus als Zeitkomponente nach Behandlung einbezogen.

Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme, im englischen auch als „symptom-onset-to-door-time“ bezeichnet, ist der wichtige und erste Zeitfaktor in der Behandlung des Hirninfarkts. Ein frühes Eintreffen im Krankenhaus innerhalb eines Zeitlimits von 6 Stunden ist unabhängig von der Therapieart mit einem besseren Outcome assoziiert (Matsuo *et al.*, 2017). Optimalerweise werden Patienten mittels Alteplase innerhalb eines Gesamtzeitfensters von 4,5 Stunden, und mittels Thrombektomie innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn therapiert. In der Studiengruppe dieser Arbeit konnten in der SBT-Gruppe 75,9% aller Patienten innerhalb eines Zeitintervalls von <3,5 Stunden im Krankenhaus eintreffen. In der IVT-Gruppe lag diese Rate sogar bei 87%. Das maximale Zeitfenster lag bei 5-6 Stunden in der Thrombektomie- und 4-5 Stunden in der Lysegruppe. In 16,7% (SBT) und 5,5% (IVT) konnte der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns nicht ermittelt werden, aber mittels CT-Perfusion zeigte sich eine günstige Penumbra mit folglichem Therapieindikation. Damit zeigt sich im Patientenkollektiv dieser Arbeit ein sehr gutes Zeitmanagement mit raschem Eintreffen in das Krankenhaus nach Symptombeginn.

Spezifische Zeitparameter für die Thrombolyse sind der Zeitrahmen zwischen Aufnahme und Bildgebung sowie Therapieinitiierung. Die „door-to-imaging-time“ lag in der IVT-Gruppe in 85,1% bei <30 Minuten. 2012 wurde ein ideales Zeitfenster von <25 Minuten oder weniger eingeführt, um eine Verzögerung des Therapie durch die Bildgebung zu verhindern (Kelly *et al.*, 2012). Seit 2018 empfiehlt die AHA sogar ein Zeitintervall von <20 Minuten. Die „door-to-needle-time“ als effektiver Zeitparameter für den Therapiebeginn lag bei fast 80% der Patienten <1 Stunde. Die AHA empfiehlt seit 2013 (Jauch *et al.*, 2013) ein Zeitfenster von <60 Minuten und seit 2018 (Powers *et al.*, 2018) sogar von <45 Minuten. Insgesamt lagen 79% der Patienten dieser Arbeit in einem optimalen Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn bis zur Therapieeinleitung.

Die thrombektomespezifischen Parameter waren die „door-to-groin-time“ sowie die „groin-to-first-reperfusion-time“. Erstere wird seit 2015 idealerweise als ein Zeitrahmen von <60 Minuten angegeben (McTaggart *et al.*, 2015), allerdings wurde beispielweise in der ESCAPE-Studie eher ein Zeitintervall von durchschnittlich 76 Minuten erreicht. In dem Kollektiv dieser Arbeit konnte ein Mittelwert von 78 Minuten

ermittelt werden, welche der Angabe der ESCAPE-Studie ähnelt. Der zweite Parameter dient der Bestimmung der tatsächlichen Rekanalisationszeit nach Punktion und somit Beginn der Therapie. Die „door-to-first-reperfusion“-Zeit lag durchschnittlich bei 27,17 Minuten. Kombiniert man beide Faktoren, lässt sich daraus die „door-to-first-pass-time“ bestimmen, welche in Studien mit 110 (Goyal *et al.*, 2015) bis 130 Minuten (Hung, Hu und Sung, 2015) angegeben wird. Im Vergleich dazu erreichten Patienten dieser Arbeit nach Eintreffen im Krankenhaus innerhalb von durchschnittlich 105,3 Minuten eine erste Rekanalisation des verschlossenen Segments der Arteria cerebri media. Somit ist auch die Rekanalisationszeit im Kollektiv dieser Arbeit mit den Angaben anderer Studien zu vergleichen, sie kann sogar unterboten werden. Zuletzt wurde die Verweildauer der Patienten bestimmt. Der Mittelwert lag in der SBT-Gruppe bei 10,5 Tagen und in der IVT-Gruppe bei 8,5 Tagen. Somit waren Patienten der Thrombektomiegruppe durchschnittlich 2 Tage länger im Krankenhaus als Patienten der Lysegruppe, jedoch ist zu beachten dass Erstere für die Intervention eine Intubationsnarkose erhielten und in 42,6% der Fälle einige Tage auf der Intensivstation verbrachten. In Studien finden sich Angaben von 7 (Hung, Hu und Sung, 2015) bis 15 Tagen (Zhu *et al.*, 2009) nach Thrombolyse, welche vergleichbar mit den Werten der IVT-Gruppe sind. Die Verweildauer nach Thrombektomie hängt von der Art der Anästhesie während der Intervention ab, hier finden sich Angaben von 8 Tagen nach Allgemeinanästhesie und 6 Tagen nach Sedierung (McDonald *et al.*, 2015). Thrombektomiepatienten dieser Arbeit lagen leicht über dem genannten Vergleichswert der Allgemeinanästhesie. Der Grund dafür könnte in einer Differenz der NIHSS-Aufnahmewerte liegen, allerdings erfolgte in der Vergleichsarbeit keine Quantifizierung der Aufnahmesymptomatik, sodass nicht bekannt ist, wie schwer die Patienten dort betroffen waren.

5.5 Thrombusdistanz

Die Thrombusdistanz, gemessen als Strecke zwischen der Mitte des Karotis-T und dem Gefäßabbruch innerhalb der ACM in der CTA-Aufnahme, dient der genauen Lokalisation der Okklusion. Sie beschreibt die Tiefe des Verschlusses, und löst damit partiell die künstliche Segmentverteilung der Arteria cerebri media auf. Eine ähnliche Vorgehensweise fand sich schon 2015 im Stroke Journal (Friedrich *et al.*, 2015). In dem Patientenkollektiv der Dissertation lag sie im Mittel bei 11,3 mm mit einer

Reichweite von 1 bis 34 mm für die SBT- und 27,3 mm mit einer Reichweite von 8,4 bis 48 mm für die IVT-Gruppe. Auf Basis der Segmentverteilung der Okklusionen waren damit weitestgehend in der Thrombektomiegruppe das M1-Segment und in der Lysegruppe das M2-Segment betroffen. Dies liegt an der natürlichen Patientenselektion beider Behandlungsmodalitäten. Nach aktueller DGN-Leitlinie (Ringleb *et al.*, 2016) soll bei großen arteriellen Verschlüssen und einem ausgeprägten neurologischen Defizit die Thrombektomie bevorzugt werden und bei fehlenden Kontraindikationen vorher noch möglichst eine Lysetherapie innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn laufen. Im Kollektiv dieser Arbeit sind Patienten der Thrombektomiegruppe nicht nur deutlich schwerer betroffen bei Aufnahme (NIHSS 14,51 vs. 8,52), die Verschlüsse sind auch zentraler. Deshalb ist eine Aussage darüber, ob sowohl die Thrombektomie als auch die Thrombolyse bei gleicher Thrombusdistanz den selben Therapieerfolg liefern, nicht möglich. Stattdessen können jedoch beide Behandlungsmodalitäten möglicherweise die Frage beantworten, ob die Thrombusdistanz einen Einfluss auf den neurologischen Zustand der Patienten bei Aufnahme und bei Entlassung, auf den Therapieerfolg, auf die Mortalität und auf sekundäre Parameter wie die Liegedauer und aufgetretene Komplikationen hat.

5.5.1 Thrombusdistanz und neurologische Symptomatik

Die Thrombusdistanz wurde in Korrelation mit der neurologischen Aufnahme- und Entlasssymptomatik, sowie der Symptomatik 90 Tage nach Thrombektomie gesetzt. Betrachtet man den NIHSS-Wert bei Aufnahme zeigt sich eine statistisch stark signifikante negative Korrelation mit der Thrombusdistanz in der Analyse der SBT-Gruppe ($p: 0,017$, $R= -0,324$) und unter Berücksichtigung des Gesamtkollektivs ($p: <0,001$, $R= -0,343$). Unter isolierter Betrachtung der IVT-Gruppe konnte keine Korrelation festgestellt werden. Die Korrelation fiel in der gruppenunabhängigen Analyse noch stärker aus als die alleinige Betrachtung der SBT-Gruppe. Daraus folgt die Aussage: je größer die Thrombusdistanz, desto niedriger der NIHSS. Auch der mRS bei Aufnahme zeigte eine gruppenunabhängige negative Korrelation mit der Thrombusdistanz ($p: 0,005$, $R= -0,267$). In der isolierten Betrachtung der Gruppen zeigte sich keine statistisch feststellbare Beziehung. Somit sinkt der mRS mit steigender Thrombusdistanz, wenn man Verschlüsse zwischen 1 und 48 mm berücksichtigt. Da die

Aufnahmesymptomatik ein Faktor vor der Behandlung ist, überrascht es nicht, dass hier eine Gruppenunabhängigkeit vorliegt. Wie in Unterpunkt 5.2 erwähnt, konnte schon 2005 (Fischer *et al.*, 2005) gezeigt werden, dass eine Wechselbeziehung zwischen dem NIHSS und arteriographischen Befunden in Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall besteht. Proximale Okklusionen gingen hier mit einem höheren NIHSS einher als periphere Verschlüsse. Die Autoren berücksichtigten aber nicht den mRS bei Aufnahme. Wir können zeigen, dass auch der mRS-Wert bei Aufnahme mit der Thrombusdistanz bzw. der Lokalisation des Thrombus korreliert.

Die mRS-Werte nach Behandlung zeigen nur in der Thrombektomiegruppe eine statistisch signifikante negative Korrelation mit der TD. Sie betrifft den mRS bei Entlassung ($p: 0,045$, $R = -0,273$) sowie nach 90 Tagen ($p: 0,014$, $R = -0,333$). Auch der Δ mRS, als Differenzbetrag zwischen mRS-Wert bei Aufnahme und mRS-Wert nach 90 Tagen und somit Indikator für eine gute neurologische Progression, zeigt eine statistisch signifikante Korrelation mit der TD ($p: 0,045$, $R = 0,278$). Wir erwarteten eine Abhängigkeit des neurologischen Outcomes von der Thrombusdistanz unabhängig von der Behandlungsmodalität, konnten diese jedoch nicht zeigen. Am wahrscheinlichsten ist hierfür die Ursache, dass nicht die Möglichkeit bestand, zentralere Verschlüsse innerhalb der Lysegruppe in das Studienkollektiv aufzunehmen. 76% der Patienten in der IVT-Gruppe hatten eine Thrombusdistanz >20 mm, nur ein Patient (1,9%) hatte eine Thrombusdistanz <10 mm. Zum Vergleich lagen die Werte in der SBT-Gruppe für eine TD >20 mm bei 9,3% ($n=5$) und für <10 mm bei 46%. Somit waren seltenere periphere Verschlüsse der SBT-Gruppe in der IVT-Gruppe die Norm. Dies hatte wahrscheinlich eine Auswirkung auf das Ergebnis, da die notwendigen proximalen Okklusionen nicht gegeben waren. Geht man davon aus, dass ab einem bestimmten Punkt auch die Wahrscheinlichkeit eines guten neurologischen Outcomes gesättigt ist, muss in der IVT-Gruppe unter suboptimalen Bedingungen eine wohlmöglich nicht aussagekräftige insignifikante Korrelation hingenommen werden. Friedrich *et al.* konnten 2015 im Gegensatz nämlich eine Korrelation nach Thrombolyse zeigen. In dieser Studie lag der Mittelwert der Thrombusdistanz bei 19 mm, und Verschlüsse konnten zwischen 1 und 77 mm berücksichtigt werden. Auch der Patientenanteil mit einer TD <10 mm war deutlich größer. Außerdem stieg die Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes nach 90 Tagen (mRS 0-2) ab einer Distanz von >16 mm auf $>50\%$. 81,5% unserer IVT-Gruppe lagen über diesem Wert, und 55,5%

aller Patienten zeigten nach Lyse schon bei Entlassung ein gutes Outcome. In der Konsequenz führt dies zu der Aussage, dass wir bei peripheren Verschlüssen, welche mehrheitlich über 20 mm lagen, keine Korrelation mit der Thrombusdistanz mehr nachweisen konnten.

Wir unterteilten den mRS zwischen gutes (mRS 0-2) und schlechtes Outcome (mRS 3-6) und korrelierten dies mit der TD. Mittels Spearman Korrelationsanalyse zeigte sich wie beim mRS nach Behandlung eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Outcome und Thrombusdistanz in der SBT-, aber nicht in IVT-Gruppe. Der Korrelationskoeffizient für das Outcome war hierbei nach Entlassung ($p: 0,007$, $R= 0,365$) und nach 90 Tagen ($p: 0,006$, $R= 0,37$) höher als beim mRS. In der binär logistischen Regressionanalyse zeigte sich in der Thrombektomiegruppe eine Odds-Ratio von 1,114 ($p: 0,02$, KI: 95% 1,017-1,219) unmittelbar bei Entlassung und von 1,113 ($p: 0,02$, KI: 95% 1,017-1,219) 90 Tage nach Intervention für ein gutes klinisches Outcome. Wählt man einen Cutoff-Wert von 10 mm in der SBT-Gruppe, erhält man einen statistisch signifikanten Unterschied im mRS-Mittelwert. Dieser liegt $<10\text{mm}$ bei 2,2 und $>10\text{ mm}$ bei 3,4. Bei einer Thrombusdistanz $>10\text{ mm}$ zeigten 62,1% aller Patienten ein gutes neurologisches Outcome nach 90 Tagen. Dieser Wert fiel bei einer $TD \leq 10\text{mm}$ auf 30,7%. In der binär logistische Regressionsanalyse ist zudem ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit eines guten Outcomes ab einer Thrombusdistanz von 12mm auf einen Wert $>50\%$ steigt. Zusätzlich zeigt sich in der ROC Analyse eine prädiktive Aussagekraft mit einer Area under the curve (AUC) von 0,741 sowohl bei Entlassung als auch 90 Tage postinterventionell nach Thrombektomie. Ein solcher Zusammenhang bestand nach Lyse nicht. Somit ist die TD ein Prädiktor für das neurologische Outcome und die Verbesserung des neurologischen Defizits in der Thrombektomie-, nicht aber in der Lysegruppe.

Eine ähnliche Beobachtung findet sich in der 2015 publizierte Arbeit von Behme et al., in der das Outcome nach Thrombektomie abhängig von der Okklusion des proximalen oder des distalen M1-Segments analysiert wurde. Proximal war hierbei definiert als ein Verschluss in der ersten Hälfte des M1-Segments oder ein Verschluss der Arteriae lenticulostriatae, und distale Okklusionen waren definiert als eine Beteiligung der zweiten Hälfte des M1-Segment oder noch durchblutete Endäste der Arteriae lenticulostriatae. Sie (Behme et al., 2015) konnten zeigen, dass Patienten mit einem distalen Verschluss ein besseres Outcome nach Entlassung und 90 Tage nach

Intervention erzielen. Eine Bestimmung der Thrombusdistanz war kein Bestandteil in dieser Arbeit, sodass keine Angabe darüber gemacht werden kann, ob und inwiefern die angegebene Mitte des M1-Segments von unserem Grenzwert von 10mm abweicht. Der von uns ausgewählte Grenzwert von 10mm zeigte die größte Abweichung der Mittelwerte unter Erhalt eines ausgewogenen Patientenanteils in beiden Gruppen, sie wurde nicht aufgrund eines anatomischen Markers oder der Morphologie der Arteria cerebri media gewählt. Die Autoren der genannten Vergleichsarbeit führen die Ursache des schlechteren Outcomes bei Verschlüssen des proximalen Segments auf eine Ischämie der Capsula interna und der Basalganglien zurück, welche in ihrer Blutversorgung von den Arteria lenticulostriatae abhängig sind. Dieser Gedankengang konnte 2016 in einer weiteren Studie bestätigt werden (Friedrich *et al.*, 2016). Die Thrombusdistanz zeigte sich hier als ein Prädiktor für einen Infarkt der Basalganglien nach Thrombektomie. In unserer Arbeit haben wir die Beteiligung der Blutversorgung durch die Endäste und eine Infarzierung der Basalganglien oder der Capsula interna nicht berücksichtigt, dementsprechend können wir nicht über eine ähnliche Beobachtung berichten. Allerdings stimmen unsere Angaben über das Outcome mit denen der genannten Vergleichsarbeiten überein.

5.5.2 Einfluss der TD auf Komplikationen und Mortalität sowie weitere sekundäre Parameter

Für die erfassten Komplikationen, zu der die ICB und der erhöhte Hirndruck zählen, als auch für die Mortalität konnten wir in unserer Datenanalyse keine Korrelation mit der Thrombusdistanz feststellen, weder bei isolierter Betrachtung der Gruppen, noch unabhängig von der Behandlungsmodalität. In der SBT-Gruppe wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in den Mittelwerten zwischen noch lebenden und verstorbenen Patienten bei Entlassung nur knapp verfehlt ($p: 0,065$). Dies gilt ebenfalls für die Korrelation der intrahospitalen Mortalität mit der Thrombusdistanz ($p: 0,055$, $R = -0,263$). Unter Berücksichtigung des Cutoff-Werts von 10mm war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Somit ist die Thrombusdistanz kein Prädiktor für das Auftreten einer Komplikation oder die Mortalität, sowohl nach Entlassung als auch 90 Tage nach Intervention.

Sekundäre Parameter, die in ihrer Wechselwirkung mit der Thrombusdistanz untersucht wurden, waren zusätzlich die Liegedauer, die Anzahl der Retraktionsmanöver und das Auftreten einer Thrombusverschleppung während der Thrombektomie. Hier zeigte sich weder für die Liegedauer, noch für die thrombektomiespezifischen Parameter eine Abhängigkeit von der Thrombusdistanz. Alle genannten sekundären Parameter waren somit unabhängig von der TD.

5.6 Methodenkritik

Der Faktor, der diese Dissertation am meisten limitiert, ist die Tatsache, dass ein Großteil der erhobenen Parameter retrospektiv ermittelt wurde. Deshalb mussten beispielsweise die thrombektomiespezifischen Zeitparameter anhand hinterlegter Daten wie Zeitpunkt bei Ankunft und erstes Bild der DSA rekonstruiert werden. Zudem fehlte die Randomisierung der Patienten, denn es wurden Patientenkollektive betrachtet, die in der Lysegruppe zwischen 2014 und 2017 und in der Thrombektomiegruppe zwischen 2017 und 2018 lagen. Allerdings ist hierbei zu nennen, dass alle Patienten in die Studie integriert wurden, die die Einschlusskriterien erfüllten, was einer teilrandomisierte Komponente nahekommt. In der Thrombektomiegruppe wurde der mRS 90 Tage nach Intervention telefonisch bestimmt, in der Lysegruppe konnte dies nicht erfolgen, da die Therapie schon in der Vergangenheit lag. Deswegen konnten beide Gruppen in ihrem Outcome nur anhand des NIHSS und mRS bei Aufnahme sowie dem mRS bei Entlassung verglichen werden. Zuletzt konnte der Rekanalisationserfolg in der Lysegruppe nicht bestimmt werden, da eine Einteilung per TICl-Skala über die Interpretation der Abschlussserie des DSA erfolgte. Zu einer solchen Beurteilung der Rekanalisation kam es in der Lysegruppe nicht. Die Betrachtung des Rekanalisationserfolgs war jedoch kein ausdrückliches Ziel unserer Untersuchung.

5.6.1 Asymmetrien in der Aufnahmecharakteristik und im Outcome

Eine Komponente, die die Aussagekraft dieser Arbeit etwas schmälert, ist die aufgeführte Abweichung der beiden Gruppen im mRS und NIHSS bei Aufnahme. Dies erschwert die Betrachtung des Therapieerfolgs, da sich die Aufnahmewerte beider

Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Patienten der SBT-Gruppe waren bei Aufnahme deutlich schwerer betroffen als Patienten der IVT-Gruppe. Dies ist das Resultat der natürlichen Patientenselektion für die entsprechenden Behandlungsmodalitäten, da ein Kriterium der Thrombektomie laut DGN-Leitlinie von 2016 ein Schlaganfall mit einem klinisch relevantem neurologischen Defizit ist. Interessanterweise hatte diese Asymmetrie des neurologischen Defizits auf das Outcome bei Entlassung keinen großen Einfluss, da dieser sich im Vergleich als statistisch insignifikant herausstellte ($p: 0,123$). In großen Studien wie SWIFT-PRIME und REVASCAT wurde großer Wert auf identische Werte für den NIHSS bei Aufnahme gelegt, der Vorteil lag bei diesen Studien aber im prospektiv randomisierten Studiendesign. Betrachtet man die Entwicklung der neurologischen Symptomatik in unserer Arbeit, zeigt sich aber ein zufriedenstellendes Endergebnis für die Thrombektomie, da trotz schwerem Defizit hier ähnliche Outcomes erzielt werden konnten wie in der Lysegruppe.

5.6.2 Thrombusdistanz im Vergleich mit der Literatur

Es gibt Studien, die im Gegensatz zu unserer Arbeit demonstrieren, dass die Thrombusdistanz eine Rolle nach intravenöser Thrombolyse spielt. Friedrich et al. (92) zeigten 2015 nach intravenöser Lysetherapie eine Abhängigkeit von der TD und bestimmten dabei einen Cutoff-Wert von 16 mm, bei der Patienten, die über diesem Wert lagen, eine Wahrscheinlichkeit von $>50\%$ für ein gutes Outcome erzielten. Gawlitza, Friedrich et al. konnten 2016 außerdem zeigen, dass die Thrombusdistanz zudem Einfluss auf das Target-Mismatch und die ischämische Penumbra hat. In dieser Arbeit (Gawlitza et al., 2016) nahm das betroffene Hirngebiet, gemessen als betroffene Läsion mittels Tmax, mit einer hohen TD ab. Darüber hinaus lag eine inverse Korrelation des Mismatch-Volumens mit der Thrombusdistanz vor, woraus sich eine prädiktive Komponente der TD für das Target-Mismatch-Profil ableiten ließ. Eine große Limitation unserer Arbeit ist die ungleiche Verteilung der Thrombusdistanz in den beiden Gruppen. Die IVT-Gruppe hatte größtenteils periphere Verschlüsse mit einer Strecke >20 mm, sodass hier fast nur distale Okklusionen betrachtet werden konnten. Ein großer Faktor für die Aussagekraft der TD ist die Berücksichtigung einer großen Reichweite an Verschlüssen, die bei einem proximalen Verschluss des

M1-Segments bis in die M4-Segmente reichen sollte. Leider war jedoch die Rate an LVO in der Lysegruppe nur gering. Setzt man unsere Daten in Korrelation mit den genannten Vergleichsarbeiten, zeigt sich aber eine Ähnlichkeit im Outcome. In der Lysegruppe konnten wir eine Rate von 55% an guten Outcomes bei Entlassung verzeichnen, dies entspricht einem guten Resultat und geht einher mit der genannten Wahrscheinlichkeit von >50% eines guten Outcomes bei einer TD > 16 mm von Friedrich und Gawlitza (Friedrich *et al.*, 2015). Aufgrund des guten Erfolgs der kombinierten Therapie der intravenösen Lyse und der mechanischen Thrombektomie bei proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media, wie sie 2016 schon gezeigt werden konnte (Lobsien *et al.*, 2016), wäre allerdings eine Behandlung von Verschlüssen <16 mm nur mittels Thrombolyse ethisch nicht vertretbar, außer bei Vorliegen von Kontraindikationen oder einer spontanen Rekanalisation während der Lyse. Auf Basis dieser Kenntnis ist die mechanische Thrombektomie als Goldstandard in der Behandlung schwerer ischämischer Schlaganfälle mit zentraler Okklusion Therapie der Wahl, und eine Thrombolyse als einzige Therapie im Rahmen einer Studie heute nicht mehr denkbar.

5.7 Schlussfolgerung

Der Schlaganfall ist weiterhin einer der führenden Ursachen für eine bleibende Behinderung und Sterblichkeit (Feigin, Norrving und Mensah, 2017). Insbesondere der Verschluss proximaler Gefäßanteile, im englischen als „large vessel occlusion“ beschrieben, der in der Regel mit schweren neurologischen Defiziten einhergeht, ist eine große Herausforderung der modernen Medizin. Seit der HERMES-Metaanalyse von 2016 ist die endovaskuläre Thrombektomie Therapie der Wahl für die ischämischen Infarkte mit schwerem Verlauf. 2017 konnte eine weitere Metaanalyse (Mistry *et al.*, 2017) zeigen, dass insbesondere die Kombination der Thrombektomie mit der Thrombolyse eine deutliche Verbesserung des neurologischen Defizits erzielen kann. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob das neurologische Outcome unserer Patienten von der genauen Lokalisation der aufgetretenen Okklusion abhängt. Wir untersuchten dies anhand von Verschlüssen der Arteria cerebri media, die anatomisch und im klinischen Alltag in ihre Segmente M1-M4 unterteilt wird. Allerdings ist für die genaue Bezeichnung der Thrombuslokalisierung eine Unterteilung in die Segmente nicht vorteilhaft, da es oft zu Unregelmäßigkeiten zwischen unterschiedlichen

Beobachtern in der Festlegung des Segments kommt, anatomische Variationen die Unterteilung weiter erschweren können, und eine exakte Beschreibung der Lokalisation nicht unbedingt möglich ist. Die Thrombusdistanz als eine Streckenangabe in Millimeter ist in der Lage, unabhängig vom betroffenen Segment eine Aussage darüber zu treffen, ob der Verschluss proximal oder distal liegt. Diese Information erlaubt es dem Neurologen und dem Neurointerventionalisten abzuschätzen, wie viel Hirnareal tatsächlich von einer Ischämie betroffen sein könnte und im Risiko einer Infarzierung steht. Dies wurde 2016 ebenfalls von Gawlitza et al. beschrieben. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die Thrombusdistanz Einfluss auf den NIHSS ($p: <0,001$, $R= -0,343$) und den mRS ($p: 0,005$, $R= -0,267$) bei Aufnahme hat. Patienten zeigten sich bei nahen Verschlüssen deutlich schwerer betroffen als bei distalen Okklusionen. Auch bei Entlassung korrelierte die Thrombusdistanz negativ mit dem mRS nach Thrombektomie ($p: 0,045$, $R= -0,273$). 90 Tage nach mechanischer Thrombektomie fiel diese Korrelation sogar noch stärker aus ($p: 0,014$, $R= -0,333$). Für Patienten der Thrombektomiegruppe konnten wir eine Odds-Ratio von 1,114 ($p: 0,02$, KI: 95% 1,017-1,219) für ein gutes klinisches Outcome mit einem mRS zwischen 0 und 2 bei Entlassung ermitteln. Patienten mit einem Verschluss <10 mm erreichten nach 90 Tagen in 30,7% der Fälle ein gutes klinisches Outcome. Bei einer TD >10 mm stieg dieser Wert auf 60,2%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p: 0,036$) und zeigt deutlich, dass proximale Verschlüsse trotz mechanischer Thrombektomie trotzdem mit einem relativ schlechten Outcome einhergehen. Sowohl für die Liegedauer als auch für die Anzahl an Retraktionsmanövern oder auch die Häufigkeit einer Thrombusverschleppung während der Embolektomie konnten wir keine Beziehung mit der TD feststellen. Die Komplikationsraten korrelierten ebenfalls nicht mit der Thrombusdistanz. In der statistischen Auswertung verfehlte die SBT-Gruppe eine negative Korrelation der TD mit der Mortalität nur knapp ($p: 0,055$, $R= -0,263$).

Der für das Outcome bestimmte Cutoff-Wert von 10 mm in der Thrombektomiegruppe ist ein wesentlicher Faktor in der Interpretation unserer Ergebnisse. In 2 Studien finden sich hierfür mögliche Ursachen. Friedrich et. al. zeigten 2016, dass die Thrombusdistanz die Wahrscheinlichkeit einer Infarzierung der Basalganglien sowie der Capsula interna vorhersagt. Dabei ist die Beteiligung der Blutversorgung über die Arteriae lenticulostratae von besonderer Bedeutung. Dieses Gefäß ist bei proxi-

malen Verschlüssen auf Höhe oder vor diesen Endarterien betroffen, und sorgt dadurch für ein deutlich schwerer ausgeprägtes neurologisches Defizit als ein Infarkt ohne Beteiligung dieser Arterienendäste. Die Arteria lenticulostriatae waren am häufigsten bei einer TD <13 mm verschlossen. Gawlitz et al. zeigten im selben Jahr eine Abhängigkeit der ischämischen Penumbra von der Thrombusdistanz. Bei einer Thrombusdistanz <14 mm lag ein größerer Perfusionsdefizit und eine ungünstigere Penumbra vor als bei Verschlüssen >14 mm. Eine TD <10 mm konnte in unserer Studie mit einem deutlichen schlechteren Outcome assoziiert werden als eine Distanz >10 mm. Wir untersuchten in unserer Arbeit jedoch nicht die zuvor genannten Faktoren, da sie nicht Bestandteil der Fragestellung waren. Die Vergleichsarbeiten erlauben uns jedoch, eine mögliche Ursache für die beobachteten Phänome zu nennen. Aus dieser Erkenntnis resultiert der Wunsch einer Therapieoptimierung für Patienten mit einer Okklusion in einem Bereich <10 mm. Zunächst gilt es Zeitabläufe in der Schlaganfallbehandlung zu optimieren, um so potenziell den Zelluntergang über die Zeit hinweg zu minimieren. Eine Möglichkeit hierfür ist die Mobile Stroke Unit, ein Rettungswagen mit integriertem CT für eine rasche Bildgebung vor Ort und der sich daraus ableitenden Möglichkeit einer sofortigen Lysetherapie (Bowry *et al.*, 2015 und Fassbender *et al.*, 2017). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Thrombolyse bei einer Thrombuslänge >8 mm praktisch ineffektiv ist (Riedel *et al.*, 2011). Ein solcher langer Thrombus tritt bei proximalen Verschlüssen der Arteria cerebri media deutlich häufiger auf (Friedrich *et al.*, 2015). Weitere Möglichkeiten zur Zeitoptimierung beinhalten die Verkürzung der „door-to-puncture“-Zeit mittels Optimierung von Abläufen innerhalb des Krankenhauses sowie die mit dem steigenden Expertise des Neurointerventionalisten einhergehende Minimierung der „groin-to-first-reperfusion“-Zeit. Darüber hinaus gilt es zu untersuchen, welche weiteren Faktoren eine Rolle bei proximalen Verschlüssen spielen. Normvarianten der Arteria cerebri media mit unterschiedlichen Längen der Segmente, oder auch Doppelanlagen sowie verschiedene Durchblutungsmuster der Basalganglien sowie der Capsula Interna beispielsweise mittels starker Endäste der Arteria cerebri anterior könnten eine Rolle in den Outcomes der Patienten spielen. Auch eine Untersuchung der Thrombusmorphologie, wie die Unterteilung in weiße, rote oder auch gemischte Thromben (Minnerup und Kleinschnitz, 2011), könnten Aufschluss darüber bringen, ob sie ebenfalls eine Rolle in

dem Outcome nach Behandlung spielen. Untersuchungen der Thrombusdichte könnten sich gleichermaßen als hilfreich darstellen.

In unserer Studie können wir bestätigen, dass die Thrombektomie mit einem hohen Rekanalisationsgrad von fast 90% einhergeht und bei schweren ischämischen Schlaganfällen in fast 50% der Fälle ein gutes neurologisches Outcome 90 Tage nach Intervention erzielt. Allerdings zeigt uns die Thrombusdistanz, dass der Erfolg der Thrombektomie auch seine Grenzen hat. Es gilt für proximale Verschlüsse <10 mm die Therapie weiter zu optimieren, den Rekanalisationserfolg weiterhin zu verbessern, und die Komplikations- sowie Mortalitätsraten durch Modifikation der Stentretreiversysteme beispielsweise durch Erhöhung der Kompatibilität zwischen Retriever und Gefäßsystem zu senken.

6. Literaturverzeichnis

- 1a. Adams, H. P. *et al.* (1993) 'Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke', *Stroke*.
- 1b. Adams, H. P. *et al.* (1999) 'Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke', *Neurology*.
- 2a. Albers, G. W. *et al.* (2002) 'ATLANTIS trial: Results for patients treated within 3 hours of stroke onset', *Stroke*.
- 2b. Albers, G. W. *et al.* (2018) 'Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging', *New England Journal of Medicine*.
- 3a. Armstrong, John R. und Mosher, B. D. (2011) 'Aspiration pneumonia after stroke: intervention and prevention.', *The Neurohospitalist*.
- 3b. Armstrong, John R. and Mosher, B. D. (2011) 'Aspiration Pneumonia After Stroke', *The Neurohospitalist*.
4. Barber, P. A. *et al.* (2004) 'The probability of middle cerebral artery MRA flow signal abnormality with quantified CT ischaemic change: Targets for future therapeutic studies', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
5. Barros, L. F., Castro, J. und Bittner, C. X. (2002) 'Ion movements in cell death: From protection to execution', *Biological Research*.
6. Behme, D. *et al.* (2015) 'M1 is not M1 in ischemic stroke: The disability-free survival after mechanical thrombectomy differs significantly between proximal and distal occlusions of the middle cerebral artery M1 segment', *Journal of NeuroInterventional Surgery*.

7. Berkhemer, O. A. *et al.* (2015) 'A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke', *The New England journal of medicine*, 372(1), p. 521.
8. Berlit, P. *et al.* (2011) *Klinische Neurologie*. 3. Auflage. Springer.
9. Bowry, R. *et al.* (2015) 'Benefits of stroke treatment using a mobile stroke unit compared with standard management: The BEST-MSU study run-in phase', *Stroke*.
10. Broderick, J. P. *et al.* (2013) 'Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke', *New England Journal of Medicine*.
11. Brott, T. *et al.* (1989) 'Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale', *Stroke*.
12. Campbell, B. C. V. *et al.* (2015) 'Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection', *New England Journal of Medicine*.
13. Castonguay, A. C. *et al.* (2014) 'Influence of age on clinical and revascularization outcomes in the North American solitaire stent-retriever acute stroke registry', *Stroke*.
14. Cheng Mei, S., Alvord, E. C. und Berry, R. G. (1959) 'Swelling of the Brain Following Ischemic Infarction with Arterial Occlusion', *A.M.A. Archives of Neurology*.
15. Chugh, S. S. *et al.* (2014) 'Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study', *Circulation*.
16. Ciccone, A. *et al.* (2013) 'Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS)', *New England Journal of Medicine*.

17. Clark, W. M. *et al.* (1999) 'Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset the ATLANTIS study: A randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Association*.
18. Cole, D. J. *et al.* (1991) 'Time- and pressure-dependent changes in blood-brain barrier permeability after temporary middle cerebral artery occlusion in rats', *Acta Neuropathologica*, 82(4), pp. 266–273.
19. Davis, S. M. *et al.* (2008) 'Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial', *The Lancet Neurology*.
20. Del Zoppo, G. J. *et al.* (1998) 'PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke', *Stroke*.
21. Diener, H. C. *et al.* (2012) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. Auflage. Thieme.
22. Dittrich, R. (2011) 'Der Schlaganfall – eine Übersicht', *intensiv*.
23. Dubow, J. und Fink, M. E. (2011) 'Impact of hypertension on stroke', *Current Atherosclerosis Reports*.
24. Elali, A. *et al.* (2011) 'Increased blood-brain barrier permeability and brain edema after focal cerebral ischemia induced by hyperlipidemia: Role of lipid peroxidation and calpain-1/2, matrix metalloproteinase-2/9, and rhoa overactivation', *Stroke*.

25. Emberson, J. *et al.* (2014) 'Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials', *The Lancet*.
26. Endres, M. *et al.* (2015) 'S3 Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1)', *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
27. Ewig, S. *et al.* (2016) 'Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016', *Pneumologie*.
28. Farrell, B. *et al.* (1991) 'The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
29. Fassbender, K. *et al.* (2017) 'Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges', *The Lancet Neurology*.
30. Feigin, V. L., Norrving, B. and Mensah, G. A. (2017) 'Global Burden of Stroke', *Circulation Research*, 120(3), pp. 439–438.
31. Fiorelli, M. *et al.* (1999) 'Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort', *Stroke*.
32. Fischer, U. *et al.* (2005) 'NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke', *Stroke*.
- 33a. Friedrich, B. *et al.* (2015) 'Distance to thrombus in acute middle cerebral artery occlusion: A predictor of outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke', *Stroke*.

- 33b. Friedrich, B. *et al.* (2016) 'Distance to Thrombus in acute middle cerebral artery stroke predicts basal ganglia infarction after mechanical thrombectomy', *Oncotarget*.
34. Furlan, A. *et al.* (1999) 'Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Association*.
35. Gawlitza, M. *et al.* (2016) 'Distance to Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Predicts Target Mismatch and Ischemic Penumbra', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
36. Gibo, H. *et al.* (1981) 'Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery', *Journal of Neurosurgery*.
37. Goyal, M. *et al.* (2015) 'Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke.', *The New England journal of medicine*.
38. Gumbinger, C. *et al.* (2012) 'Improved prediction of poor outcome after thrombolysis using conservative definitions of symptomatic hemorrhage', *Stroke*.
- 39a. Hacke, W. *et al.* (2004) 'Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials', *Lancet*.
- 39b. Hacke, W. *et al.* (1995) 'Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
- 39c. Hacke, W. *et al.* (1996) "'Malignant" middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs', *Archives of Neurology*.

- 39d. Hacke, W. *et al.* (1998) 'Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)', *Lancet*.
- 39e. Hacke, W. *et al.* (2008) 'Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke', *New England Journal of Medicine*.
40. Harbison, J. *et al.* (2003) 'Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test', *Stroke*.
41. Hassan, A. E. *et al.* (2012) 'Increased rate of aspiration pneumonia and poor discharge outcome among acute ischemic stroke patients following intubation for endovascular treatment', *Neurocritical Care*.
42. Heidenreich, P. A. *et al.* (2011) 'Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association', *Circulation*.
43. Heiss, W. D. (2016) 'Malignant MCA infarction: Pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions', *Cerebrovascular Diseases*.
44. Higashida, R. T. *et al.* (2003) 'Erratum: Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke (Stroke (August 2003) 34:8 (1156-1162))', *Stroke*.
45. Hung, L. C., Hu, Y. H. und Sung, S. F. (2015) 'Exploring the impact of intravenous thrombolysis on length of stay for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study', *BMC Health Services Research*.

46. Huttner, H. B. und Schwab, S. (2009) 'Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives', *The Lancet Neurology*.
47. Jansen, O. *et al.* (2013) 'Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: Results from the trevo', *Cerebrovascular Diseases*.
48. Jauch, E. C. *et al.* (2013) 'Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*.
49. Jeon, S.-B. *et al.* (2014) 'Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke', *Journal of Stroke*.
50. Johnson, W. *et al.* (2016) 'Stroke: a global response is needed', *Bulletin of the World Health Organization*.
51. Jovin, T. G. *et al.* (2015) 'Protocol - Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke', *New England Journal of Medicine*.
52. Kamel, H. *et al.* (2016) 'Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model', *Stroke*.
53. Kelly, A. G. *et al.* (2012) 'Predictors of rapid brain imaging in acute stroke: Analysis of the get with the guidelines-stroke program', *Stroke*.
54. Khatri, P. *et al.* (2005) 'Revascularization end points in stroke interventional trials: Recanalization versus reperfusion in IMS-I', *Stroke*.
55. Kidwell, C. S. *et al.* (2013) 'A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke', *New England Journal of Medicine*.

56. Koenig, M. *et al.* (1998) 'Perfusion CT of the brain: Diagnostic approach for early detection of ischemic stroke', *Radiology*.
- 57a. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* (2001) 'Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study', *Stroke*.
- 57b. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* (2006) 'Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry - The Erlangen Stroke Project', *Stroke*.
58. Krishnamurthi, R. V. *et al.* (2018) 'Stroke incidence by major pathological type and ischemic subtypes in the Auckland regional community stroke studies: Changes between 2002 and 2011', *Stroke*.
59. Kucinski, T. *et al.* (2002) 'Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in acute ischemic stroke', *Stroke*.
60. Lee, C. F. *et al.* (2016) 'Comparison between the original and shortened versions of the national institutes of health stroke scale in ischemic stroke patients of intermediate severity', *Stroke*.
61. Leppälä, J. M. *et al.* (1999) 'Different risk factors for different stroke subtypes: Association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants', *Stroke*.
62. Lev, M. H. *et al.* (2013) 'Acute Stroke: Improved Nonenhanced CT Detection—Benefits of Soft-Copy Interpretation by Using Variable Window Width and Center Level Settings', *Radiology*.
63. Lobsien, D. *et al.* (2016) 'Mechanical thrombectomy versus systemic thrombolysis in MCA stroke: A distance to thrombus-based outcome analysis', *Journal of NeuroInterventional Surgery*.

64. Lutsep, H. L. und Hill, M. D. (2012) 'Effects of sex on mechanical embolectomy outcome', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
65. Lyden, P. *et al.* (1999) 'Underlying structure of the National Institutes of Health stroke scale: Results of a factor analysis', *Stroke*.
66. Marks, M. P. *et al.* (2014) 'Angiographic outcome of endovascular stroke therapy correlated with MR findings, infarct growth, and clinical outcome in the DEFUSE 2 trial', *International Journal of Stroke*.
67. Matsuo, R. *et al.* (2017) 'Association between onset-to-door time and clinical outcomes after ischemic stroke', *Stroke*.
68. Mattle, H. und Mumenthaler, M. (2010) *Kurzlehrbuch Neurologie*. 3. Auflage. Thieme.
69. McDonald, J. S. *et al.* (2015) 'Conscious sedation versus general anaesthesia during mechanical thrombectomy for stroke: A propensity score analysis', *Journal of NeuroInterventional Surgery*.
70. McTaggart, R. A. *et al.* (2017) 'Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): Report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery', *Journal of NeuroInterventional Surgery*.
71. Meseguer, E. *et al.* (2009) 'Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: A clinical registry study and systematic Review', *Stroke*.
- 72a. Minnerup, J. *et al.* (2016) 'Outcome after Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study', *Stroke*.

- 73b. Minnerup, J. und Kleinschnitz, C. (2011) 'Visualization of clot composition in ischemic stroke: Do we get what we see?', *Stroke*.
74. Mishra, N. K. *et al.* (2010) 'Thrombolysis in very elderly people: Controlled comparison of SITS international stroke thrombolysis registry and virtual international stroke trials archive', *BMJ (Online)*.
75. Mistry, E. A. *et al.* (2017) 'Mechanical Thrombectomy Outcomes with and without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis', *Stroke*.
76. Mühl-Benninghaus, R. *et al.* (2016) 'Intermediate Catheters Reduce the Length of Mechanical Thrombectomy Procedures in Acute Basilar Artery Occlusions', *Clinical Neuroradiology*.
77. Muir, K. W. *et al.* (1996) 'Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis', *Stroke*.
78. Musuka, T. D. *et al.* (2015) 'Diagnosis and management of acute ischemic stroke: Speed is critical', *CMAJ*.
79. Nagakane, Y. *et al.* (2011) 'EPITHET: Positive result after reanalysis using baseline diffusion-weighted imaging/perfusion-weighted imaging co-registration', *Stroke*.
80. Nagata, K. und Asano, T. (1990) 'Functional image of dynamic computed tomography for the evaluation of cerebral hemodynamics', *Stroke*.
81. Nakano, S. *et al.* (2001) 'Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion', *American Journal of Neuroradiology*.

82. Neuhauser, H., Kuhnert, R. and Born, S. (2017) '12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland', *Journal of Health Monitoring*.
83. Ng, L. K. Y. und Nimmanitya, J. (1970) 'Massive Cerebral Infarction with Severe Brain Swelling: A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY', *Stroke*, 1(3), pp. 158–163.
- 84a. Nogueira, R. G. *et al.* (2012) 'Trepo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial', *The Lancet*.
- 84b. Nogueira, R. G. *et al.* (2018) 'Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct', *New England Journal of Medicine*.
85. Okano, Y. *et al.* (2018) 'Clinical features of stroke mimics in the emergency department', *Acute Medicine & Surgery*.
86. Ovbiagele, B. (2010) 'Nationwide trends in in-hospital mortality among patients with stroke', *Stroke*.
87. Pego, P. M. *et al.* (2016) 'Thrombolysis in patients aged over 80 years is equally effective and safe', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
88. Powers, W. J. *et al.* (2018) '2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.', *Stroke*.
89. Reiser, M., Kuhn, F. und Debus, J. (2011) *Duale Reihe Radiologie*. 3. Auflage. Thieme.
90. Reith, W., Vogl, T. und Rummeny, E. (2011) *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. 1. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

91. Riedel, C. H. *et al.* (2011) 'The importance of size: Successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length', *Stroke*.
92. Ringleb, P. A. *et al.* (2016) 'Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie*: Ergänzung 2015', *Aktuelle Neurologie*.
93. Röther, J. *et al.* (2008) 'Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH registry', *Cerebrovascular Diseases*.
94. Ruff, I. M. *et al.* (2014) 'Improving door-to-needle times: A Single Center Validation of the Target Stroke Hypothesis', *Stroke*.
- 95a. Sacco, R. L. *et al.* (2008) 'Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke', *New England Journal of Medicine*.
- 95b. Sacco, R. L. *et al.* (2013) 'An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/ American stroke association', *Stroke*.
96. Sandercock, P. *et al.* (2012) 'The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial', *The Lancet*.
- 97a. Saver, J. L. (2006) 'Time is brain - Quantified', *Stroke*.
- 97b. Saver, J. L. *et al.* (2012) 'Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial', *The Lancet*.
- 97c. Saver, J. L. *et al.* (2015) 'Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke.', *The New England journal of medicine*.

- 97d. Saver, J. L. *et al.* (2016) 'Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis', *JAMA - Journal of the American Medical Association*.
98. Schuier, F. J. und Hossmann, K. A. (1980) 'Experimental brain infarcts in cats: II. Ischemic brain edema', *Stroke*.
99. Shi, Z. S. *et al.* (2010) 'Clinical outcomes in middle cerebral artery trunk occlusions versus secondary division occlusions after mechanical thrombectomy: Pooled analysis of the mechanical embolus removal in cerebral ischemia (MERCi) and multi MERCi trials', *Stroke*.
100. Sillanpää, N. *et al.* (2013) 'Location of the clot and outcome of perfusion defects in acute anterior circulation stroke treated with intravenous thrombolysis', *American Journal of Neuroradiology*.
101. Siegenthaler, W. und Blum H.E. (2006) '37.9 Zerebrale Ischämie', in *Klinische Pathophysiologie*.
102. Smith, W. S. *et al.* (2005) 'Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCi trial.', *Stroke*.
103. Son, S. *et al.* (2017) 'Efficacy, safety, and clinical outcome of modern mechanical thrombectomy in elderly patients with acute ischemic stroke', *Acta Neurochirurgica*.
104. Statistisches Bundesamt (2015) 'Statistisches Bundesamt - Gesundheit - Todesursachen in Deutschland: Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen', *Wirtschaft Und Statistik*.

105. Stiefel, M. F. und Marmarou, A. (2009) 'Cation dysfunction associated with cerebral ischemia followed by reperfusion: a comparison of microdialysis and ion-selective electrode methods', *Journal of Neurosurgery*.
106. Strbian, D. et al. (2011) 'Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis', *Neurology*.
107. Sweeney, M. I. et al. (2011) 'Cellular mechanisms involved in brain ischemia', *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.
108. Van Swieten, J. C. et al. (1988) 'Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients', *Stroke*.
109. Tao, W. D. et al. (2012) 'Posterior versus anterior circulation infarction: How different are the neurological deficits?', *Stroke*.
110. Tei, H. et al. (2000) 'Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project', *Stroke*.
111. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) 'Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke — NEJM', *N Engl J Med*.
- 112a. Thomalla, G. et al. (2009) 'Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall', *Aktuelle Neurologie*, 36(7), pp. 354–367.
- 112b. Thomalla, G. et al. (2018) 'MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset', *New England Journal of Medicine*.
113. Tomsick, T. et al. (2008) 'Revascularization results in the interventional management of stroke II trial', *American Journal of Neuroradiology*.

114. Treadwell, S. D. und Thanvi, B. (2010) 'Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: Pathophysiology, diagnosis and management', *Postgraduate Medical Journal*.
115. Trepel, M. (2015) 'Neuroanatomie: Struktur und Funktion', in. ELSEVIER Urban & Fischer, pp. 275–282.
116. Veltkamp, R. *et al.* (2012) 'S1 Leitlinie Akuttherapie des Ischämischen Schlaganfalls 2012', *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
117. Villwock, M. R., Padalino, D. J. and Deshaies, E. M. (2016) 'Trends in mortality following mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke in the USA', *Journal of NeuroInterventional Surgery*.
118. Wahlgren, N. *et al.* (2007) 'Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study', *Lancet*.
119. Williams, B. *et al.* (2018) '2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension', *European Heart Journal*.
- 120a. Yilmaz, U., Mühl-Benninghaus, R. und Reith, W. (2016) 'Mechanische Thrombektomie – Technik', *Der Radiologe*.
- 120b. Yilmaz, U., und Reith, W. (2012) 'Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls', *Der Radiologe*
121. Yoo, A. J. *et al.* (2013) 'Refining angiographic biomarkers of revascularization: Improving outcome prediction after intra-arterial therapy', *Stroke*.
122. Zhu, H. F. *et al.* (2009) 'Impact of a stroke unit on length of hospital stay and in-hospital case fatality', *Stroke*. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527606.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: CT-Perfusion	15
Abbildung 2: Zerebrale Gefäße in der TOF-MRA.....	26
Abbildung 3: Typische Befunde beim ischämischen Infarkt	37
Abbildung 4: Gegen eine Lyse sprechende Befunde.....	37
Abbildung 5: Thrombektomie eines M1-Verschlusses in der DSA.....	38
Abbildung 6: Solitaire©-Stentretreiver mit Thrombusmaterial	39
Abbildung 7: Patient mit Entlastungskraniotomie nach mechanischer Thrombektomie	40
Abbildung 8: Verlauf einer Aspirationspneumonie	43
Abbildung 9: Ermittlung der Thrombusdistanz.....	47
Abbildung 10: Alterskategorien im Vergleich.....	49
Abbildung 11: Vergleich der Geschlechterverteilung	50
Abbildung 12: Verteilung der Risikofaktoren und Komorbiditäten im Vergleich.....	51
Abbildung 13: Verteilung der Ätiologie des Schlaganfalls gemäß der Toast-Klassifikation	52
Abbildung 14: Boxplot der Liegedauer	53
Abbildung 15: Boxplot der Aufnahmesymptomatik anhand des mRS und NIHSS.....	54
Abbildung 16: Boxplot der Symptomatik bei Entlassung anhand des mRS.....	55
Abbildung 17: Boxplot der Symptomatik 90 Tage nach Intervention anhand des mRS in der SBT-Gruppe.....	57
Abbildung 18: Vergleich des neurologischen Outcomes bei Entlassung in den beiden Gruppen	58
Abbildung 19: Neurologisches Outcome 90 Tage nach Intervention in der SBT-Gruppe	59
Abbildung 20: Zeitintervall zwischen Symptombeginn bis Aufnahme im Krankenhaus im Vergleich	60
Abbildung 21: Verteilung der „Door-to-Imaging“-Zeit in der IVT-Gruppe.....	61
Abbildung 22: Verteilung der „Door-to-Needle“-Zeit in der IVT-Gruppe	62
Abbildung 23: Verteilung der „Door-to-Groin“-Zeit in der SBT-Gruppe	63
Abbildung 24: Verteilung der betroffenen ACM-Segmente.....	66
Abbildung 25: Verteilung der Anzahl an Retraktionsmanöver während der Thrombektomie.....	67
Abbildung 26: Verteilung des Rekanalisationserfolgs in der SBT-Gruppe	67
Abbildung 27: Verteilung des periinterventionellen Thrombusverschleppung in der SBT-Gruppe	68
Abbildung 28: Vergleich der Anzahl an erfolgten bzw. nicht erfolgten Thrombolysen vor der Thrombektomie	69
Abbildung 29: Boxplot der Thrombusdistanz in beiden Gruppen.....	70
Abbildung 30: NIHSS-Werte bei Aufnahme in Abhängigkeit von der Thrombusdistanz.....	71
Abbildung 31: mRS-Werte 90 Tage postinterventionell in Abhängigkeit von der Thrombusdistanz.....	73

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 32: ROC-Kurve für die Thrombusdistanz als Prädiktor für das Outcome nach 90 Tagen	74
Abbildung 33: Outcome nach 90 Tagen bei einem Cutoff von 10mm in der SBT-Gruppe	75
Tabelle 1: Ausschlusskriterien für die Lysetherapie auf Basis der 2018 AHA Leitlinie.....	10
Tabelle 2: Dichtewerte im CT in Hounsfield-Einheiten	13
Tabelle 3: Ausschlusskriterien der NINDS-Studie von 1995	17
Tabelle 4: Publikationsjahre aller genannten Lysestudien.....	18
Tabelle 5: Publikationsjahre aller genannten endovaskulären Interventionsstudien	24
Tabelle 6: Infarkt-Subtypen nach OCSP	27
Tabelle 7: Erfasste Parameter.....	35
Tabelle 8: Radiologische Klassifikation der postinterventionellen intrakraniellen Blutung auf Basis von ECASS.....	41
Tabelle 9: sICH-Klassifikationen anhand von drei Studien.....	41
Tabelle 10: mTICI-Skala auf Basis von IMS II	43
Tabelle 11: mRS auf Basis von UK-TIA	45
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der Altersverteilung	50
Tabelle 13: Mittelwerte der Liegedauer im Vergleich.....	53
Tabelle 14: Mittelwerte des NIHSS und mRS bei Aufnahme im Vergleich	54
Tabelle 15: Mittelwerte des mRS bei Entlassung im Vergleich.....	55
Tabelle 16: Mittelwerte des Δ mRS als Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung im Vergleich	56
Tabelle 17: Mittelwerte des mRS 90 Tage nach Intervention in der SBT-Gruppe	56
Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung der „Door-to-Groin“-Zeit in der SBT-Gruppe	62
Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung der „Groin-to-first-Reperfusion“-Zeit in der SBT-Gruppe.....	63
Tabelle 20: Vergleich der Rate an aufgetretenen Blutungen nach Therapie.....	64
Tabelle 21: Vergleich der Rate an Patienten mit erhöhtem Hirndruck als Komplikation nach Therapie	64
Tabelle 22: Vergleich der Mortalität nach Therapie und in der SBT-Gruppe zusätzlich nach 90 Tagen	65
Tabelle 23: Mittelwert und Standardabweichung der Thrombusdistanz	69
Tabelle 24: Thrombusdistanz in Korrelation mit mRS und NIHSS bei Aufnahme	71
Tabelle 25: Thrombusdistanz in Korrelation mit mRS und NIHSS bei Entlassung und zusätzlich nach 90 Tagen in der SBT-Gruppe	72

Tabelle 26: mRS-Mittelwerte und Standardabweichung bei einem Cutoff von 10mm in der SBT-Gruppe.....	75
Tabelle 27: Korrelation der Thrombusdistanz mit der Verweildauer im Krankenhaus.....	76
Tabelle 28: Korrelation der Thrombusdistanz mit der Anzahl an Retraktionsmanövern während der Thrombektomie	76
Tabelle 29: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung für die Thrombusdistanz bei aufgetretener/nicht aufgetretener Thrombusverschleppung.....	77
Tabelle 30: Korrelation der Thrombusdistanz mit aufgetretener Blutung oder erhöhtem Hirndruck als Komplikation der Behandlung	77
Tabelle 31: Mittelwert und Standardabweichung der Thrombusdistanz in Bezug auf die Mortalität nach Behandlung	78

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in dem Institut für Neuroradiologie anfertigen zu dürfen. Vielen Dank für die zahlreichen konstruktiven Konversationen und die Unterstützung bis zur Vollendung der Dissertation.

Ich danke ebenfalls der gesamten Abteilung der Neuroradiologie, vor allem den Ober- und Assistenzärzten, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir bei der Rekrutierung der Patienten und bei der Bestimmung der Parameter geholfen haben. Außerdem möchte ich mich bei Dr. Backens bedanken, der mir insbesondere in der Einarbeitungsphase bei der Formulierung der Fragestellung und Etablierung der Methodik zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei Frau Gudrun Wagenpfeil für die statistische Beratung und die gemeinsame Auswertung der Parameter. Die Betreuung durch sie ist maßgeblich für die Vollendung des statistischen Teils dieser Arbeit.

Ich danke all meinen Freunden, die mir während meiner Zeit in Homburg zur Seite standen. Ich werde diese Zeit nie vergessen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, ohne die ich das Studium und diese Arbeit niemals geschafft hätte. Vielen vielen herzlichen Dank für alles.