

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

**Retrospektive Analyse von mechanischen Rekanalisationen beim
akuten ischämischen Schlaganfall unter
besonderer Berücksichtigung der Bildmorphologie und der
Histopathologie der geborgenen Thromben**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

Vorgelegt von:

Anne Udelhoven

geb. am 23.07.1994 in Neuwied

Tag der Promotion: 19.08.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 1. Zusammenfassung und Abstract | 8 |
| 1.1 Zusammenfassung | 8 |
| 1.2 Abstract | 9 |
| 2. Einleitung | 11 |
| 2.1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien | 11 |
| 2.1.1 Der vordere Gefäßkreislauf | 11 |
| 2.1.2 Der hintere Gefäßkreislauf | 12 |
| 2.1.3 Circulus arteriosus cerebri (Willisii) | 13 |
| 2.2 Radiologische Grundlagen | 14 |
| 2.2.1 Grundlagen der Computertomographie (CT) | 14 |
| 2.2.2 CT-Angiographie (CT-A) | 15 |
| 2.2.3 Grundlagen der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) | 16 |
| 2.3 Schlaganfall | 17 |
| 2.3.1 Definition | 17 |
| 2.3.2 Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte | 17 |
| 2.3.3 Ätiologie | 18 |
| 2.3.4 Pathomechanismus des ischämischen Schlaganfalls | 21 |
| 2.3.5 Risikofaktoren | 23 |
| 2.3.6 Klinik | 25 |
| 2.3.7 Schlaganfallspezifische Diagnostik | 30 |
| 2.3.7.1 Präklinische Diagnostik | 30 |
| 2.3.7.2 Klinische Diagnostik | 30 |
| 2.3.8 Therapieoptionen | 33 |
| 2.3.8.1 Allgemeine Maßnahmen in der Akuttherapie | 33 |
| 2.3.8.2 Medikamentöse Thrombolyse | 34 |
| 2.3.8.3 Endovaskuläre Rekanalisationstherapie | 37 |
| 2.3.8.4 Sekundärprävention und Rehabilitation | 43 |
| 2.4 Histopathologie | 44 |
| 2.4.1 Übersichts- und Spezialfärbungen | 44 |
| 2.4.2 Immunhistologie | 45 |
| 2.5 Ziele und Fragestellungen der Arbeit | 46 |
| 3. Material und Methode | 47 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 47 |
| 3.2 Datenerhebung | 47 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.3 | Statistische Analyse..... | 52 |
| 4. | Ergebnisse | 53 |
| 4.1 | Patientenpopulation | 53 |
| 4.2 | Thromben..... | 56 |
| 4.2.1 | Lokalisation des Gefäßverschlusses..... | 56 |
| 4.2.2 | Thrombuseigenschaften nach radiologischen und histopathologischen Gesichtspunkten | 57 |
| 4.2.3 | Histopathologische Diagnose | 59 |
| 4.3 | Intravenöse Lysetherapie | 61 |
| 4.4 | Mechanische Thrombektomie | 61 |
| 4.4.1 | Interventionsmaterial | 62 |
| 4.4.2 | Interventionsergebnisse..... | 62 |
| 4.5 | Klinisches Outcome/Subgruppenanalyse..... | 63 |
| 4.6 | Zusammenhang zwischen neuropathologischer Diagnose und Stroke-Klassifikation nach TOAST .. | 65 |
| 4.7 | Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf die Stroke-Klassifikation nach TOAST-Kriterien bzw. auf die neuropathologische Diagnose..... | 65 |
| 4.8 | Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf den CT-grafischen Bildbefund | 67 |
| 4.9 | Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf die mechanische Rekanalisation | 67 |
| 4.10 | Fremdmaterial/Subgruppenanalyse | 67 |
| 5. | Diskussion | 68 |
| 5.1 | Methodendiskussion | 68 |
| 5.2 | Ergebnisdiskussion | 70 |
| 5.2.1 | Studienpopulation, zugrundeliegendes Risikoprofil und Infarkt-Basisparameter | 70 |
| 5.2.2 | Neuropathologische Diagnose/Thrombusmorphologie und Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien | 73 |
| 5.2.3 | Thrombuszusammensetzung und Einfluss auf den CT-Befund..... | 75 |
| 5.2.4 | Thrombuszusammensetzung und angiographisches Ergebnis..... | 76 |
| 5.3 | Fazit und Ausblick..... | 77 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 79 |
| 7. | Publikationen..... | 89 |
| 8. | Anhang | 90 |
| | Abbildungsverzeichnis | 90 |
| | Tabellenverzeichnis | 92 |
| 9. | Danksagung | 93 |
| 10. | Lebenslauf | 94 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| ACA | A. cerebri anterior |
| ACC | A. carotis communis |
| ACI | A. carotis interna |
| ACE | A. carotis externa |
| AICA | A. inferior anterior cerebelli |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BA | A. basilaris |
| bzw. | beziehungsweise |
| cCT | Cranielle Computertomographie |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| CT-A | Computertomographische Angiographie |
| DOAK | Direkte orale Antikoagulantien |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiographie |
| et al. | und andere |
| FAST | Face Arm and Speech Test |
| g | Gramm |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HMCAS | Hyperdense middle cerebral artery sign |
| HU | Hounsfield-Einheiten |
| i.a. | intraarteriell |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL | Low-Density-Lipoprotein |
| MCA | A. cerebri media |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| MIP | Maximum Intensity Projection |
| mR | mechanische Rekanalisation |
| mRS | Modifizierte Rankin Skala |

| | |
|-------|--|
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSU | Mobile Stroke Unit |
| mTICI | Modified thrombolysis in cerebral infarction |
| n | Anzahl |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale |
| PCA | A. cerebri posterior |
| PFO | Persistierendes Foramen Ovale |
| PICA | A. inferior posterior cerebelli |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| ROI | Region of Interest |
| rtPA | recombinant tissue plasminogen activator |
| SAB | Subarachnoidalblutung |
| SCA | A. superior cerebelli |
| TIA | Transitorisch ischämische Attacke |
| VA | A. vertebralis |
| VHF | Vorhofflimmern |
| VR | Volume Rendering |

1. Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist eine der führenden Ursachen für eine erworbene Behinderung und nimmt Platz zwei der weltweiten Todesursachenstatistik ein. Die Erkrankung stellt nicht nur medizinisch, sondern auch gesellschaftlich und sozioökonomisch eine besondere Herausforderung dar. Im Rahmen des zunehmend jüngeren Patientenkollektivs sowie des demografischen Wandels wird deutlich, dass sowohl in Erkennung von Risikofaktoren als auch in der Prävention, der Therapie und Sekundärprophylaxe stetiger Weiterentwicklungsbedarf besteht. In der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten konnten erste Erfolge mit der Einführung der intravenösen Lysetherapie vor über 25 Jahren erzielt werden, maßgeblich revolutioniert wurde die Therapie jedoch mit Einführung endovaskulärer Behandlungsmethoden. Hierdurch bot sich auch erstmals die Möglichkeit, geborgene Thromben histopathologisch zu begutachten.

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 203 Schlaganfall-Patienten, die im Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich Juni 2019 am Universitätsklinikum des Saarlandes mittels mechanischer Thrombektomie behandelt worden sind. Hierbei handelte es sich um endovaskulär behandelte Gefäßverschlüsse der großen Arterien des vorderen oder hinteren Stromgebietes, zu denen gewonnenes Thrombusmaterial zur histopathologischen Begutachtung vorlag. Unterstützt wurde die Auswertung des Thrombusmaterials durch das Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes sowie die statistische Auswertung durch das Unternehmen StaBiL, Zweibrücken, und den Medizinphysiker der Neuroradiologie Dr. rer. nat. Martin Backens.

Um erneute Schlaganfälle zu vermeiden, ist es unerlässlich, klinisch die Ursache zu erkennen – dies gestaltet sich jedoch häufig schwierig und nicht selten kann die Ursache nicht final geklärt werden. Ziel dieser Studie ist die Klärung der Frage, ob auf Grundlage des histopathologischen Befundes klinisch Rückschlüsse auf die Schlaganfallursache gezogen werden kann. Weiterhin steht die Frage im Fokus, ob die Thrombuszusammensetzung einen Einfluss auf den CT-Bildbefund sowie das angiographische Ergebnis (mTICI) hat.

Morphologisch konnten 57,1% der asservierten Thromben Abscheidungsthromben zugeordnet werden, die häufig klinisch Rückschlüsse auf eine kardioembolische Ursache des Schlaganfalls erlauben. Statistisch konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen neuropathologischer Diagnose und Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien nachgewiesen werden (Monte carlo $p = 0,4580$). Verschiedene Studien diskutieren kontrovers den Zusammenhang zwischen roten Blutzellen innerhalb des Thrombus und kardioembolischer Ursache. Verglichen mit großen Studien konnte in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestätigt werden und in einem weite-

ren Schritt gezeigt werden, dass mit steigendem Anteil roten Thrombusanteils um einen Prozentpunkt die relative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines kardioembolisch bedingten Schlaganfalls um 1,2% abnimmt. CT-grafisch konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombusdichte sowie dem histopathologischen Nachweis von rotem Thrombus ($p < 0,0001$) bestätigt werden. In Bezug auf den Interventionserfolg konnte kein Zusammenhang zwischen der Thrombuszusammensetzung und dem Ergebnis (mTICI) gezeigt werden.

Neben der eigentlichen Fragestellung zeigten sich zwei weitere Aspekte, die mit weiterführenden Studien näher beleuchtet werden sollten. Zum einen zeigte sich eine deutliche Häufung an Patienten mit Hyperurikämie/Gicht bzw. pathologischen Serumharnsäurespiegeln zum Zeitpunkt des Schlaganfalls. Dies ist aktuell nicht Gegenstand der einschlägigen Risikofaktoren, jedoch wird der Einfluss auf die Schlaganfallentstehung bereits kontrovers diskutiert. Weiterführende Studien sollten den Zusammenhang klären und sich der Frage annehmen, ob eine Prophylaxe maßgeblich zur Reduktion von Schlaganfällen beitragen könnte. Des Weiteren zeigte sich in einer nicht unerheblichen Zahl an begutachteten Thromben Fremdmaterial (26,6%), das im Verdacht steht mit Interventionsmaterialien in Zusammenhang zu stehen. Wenige Studien beschäftigen sich aktuell mit dieser Thematik. Weitere auch ggf. prospektive Studien sind dringend zu empfehlen im Hinblick auf die ursächlichen Materialien und möglichen (langfristigen) Folgen für den Patienten.

1.2 Abstract

Stroke is one of the leading causes of disability and is the second leading cause of death worldwide. The disease is challenging not only medically, but also socially and socio-economically. In the context of the increasingly younger patients and demographic change, it is clear that there is a constant need for development in the identification of risk factors and prevention as well as in therapy and secondary prophylaxis. Initial success in the acute care of stroke patients was achieved with the intravenous lysis therapy over 25 years ago, but therapy was significantly revolutionized with the development of endovascular treatment methods. This also made it possible for the first time to examine extracted thrombi histopathologically.

This retrospective study includes a total of 203 stroke patients who were treated by mechanical thrombectomy at Saarland University Hospital between January 2018 and June 2019 due to large vessel occlusion of the anterior or posterior circulation. For all of these, retrieved clot was available for histopathological assessment. The analysis of the thrombus material was supported by the Department of Neuropathology at Saarland University Hospital and the statistical analysis by StaBiL, Zweibrücken.

In order to prevent recurrent strokes, it is essential to identify the causes - however, in many cases the cause cannot be finally clarified. The aim of this study was to assess whether clinical conclusions can be drawn about the cause of the stroke based on the histopathological findings. Furthermore, the focus was on the question of whether the thrombus composition has an influence on the CT image findings and the angiographic result (mTICI).

57.1% of the preserved thrombi could be assigned to precipitation thrombi, which often allow clinical conclusions to be drawn about a cardioembolic cause of the stroke. Statistically, however, no significant correlation between neuropathological diagnosis and cause of stroke according to TOAST criteria could be demonstrated (Monte carlo $p = 0.4580$). Various studies controversially discuss the relationship between red blood cells within the thrombus and cardioembolic cause. Compared with large studies, a statistically significant correlation was confirmed in the present study ($p = 0.0432$) and, in a further step, the odds ratio is estimated to 0.988 (95% CI: 0.976-1.000) meaning that for an one-unit increase in red thrombus (%) a decrease of about 1.2% in the odds ratio of being a cardioembolic stroke is expected. Besides that, a correlation between the measured thrombus density and the histopathological detection of red thrombus ($p < 0.0001$) was also confirmed. With regard to the success of the intervention, no correlation was shown between the thrombus composition and the outcome (mTICI).

In addition, there were two aspects that should be examined in more detail in further studies. Firstly, there was an accumulation of patients with hyperuricemia/gout or pathological serum uric acid levels. This is not currently the subject of the relevant risk factors, but its influence on the development of stroke is already the subject of controversial debate. Further studies should assess the context and clarify the question of whether prophylaxis could make a significant contribution to reducing strokes. Furthermore, several thrombi were found to contain foreign material (26.6%), which is suspected to be associated with the intervention materials. Few studies are currently dealing with this topic; further prospective studies, if necessary, with regard to the materials and possible (long-term) consequences for the patient are urgently recommended.

2. Einleitung

2.1 Anatomie der hirnversorgenden Arterien

Um ein Verständnis für das Krankheitsbild „Schlaganfall“ entwickeln zu können, ist es unerlässlich zunächst den Fokus auf die Anatomie der hirnversorgenden Gefäße zu richten.

Grundsätzlich wird die arterielle Blutversorgung des Gehirns durch zwei große Kreisläufe sichergestellt: den vorderen Kreislauf (Carotisstromgebiet) und den hinteren Kreislauf (vertebrobasiläres Stromgebiet) (BENDER et al., 2018).

2.1.1 Der vordere Gefäßkreislauf

Der vordere Kreislauf wird beidseitig von der A. carotis interna (ACI) gebildet, die gemeinsam mit der A. carotis externa (ACE) aus der A. carotis communis (ACC) entspringt. Auf der rechten Seite stellt die ACC einen Abgang aus dem Truncus brachiocephalicus dar, linksseitig geht sie direkt aus dem Aortenbogen hervor. In ihrem Verlauf wird die A. carotis interna in verschiedene Abschnitte unterteilt, bis sie sich am sogenannten Carotis-T in ihre Endäste, die A. cerebri anterior (ACA) und die A. cerebri media (MCA), aufspaltet:

Pars cervicalis: ab der Carotisbifurkation bis zum Eintritt in die Schädelbasis

Pars petrosa: durch den Canalis caroticus bis zum Eintritt in die Schädelhöhle

Pars cavernosa: in der Schädelhöhle Eintritt in den Sinus cavernosus mit s-förmigem Verlauf
(Carotissiphon)

Pars cerebralis: Verlauf nach dem Sinus cavernosus bis zur Aufteilung in ACA und MCA.

Während ihres Verlaufes gibt die A. carotis interna verschiedene Gefäße ab. Hierzu zählt u.a. die A. ophthalmica am Anfang der Pars cerebralis zur Durchblutung des Auges und partiell der Nasennebenhöhlen. Ferner geht die A. communicans posterior aus der ACI hervor, die zwischen dem Carotisstromgebiet und dem vertebrobasilären Stromgebiet eine Verbindung herstellt. Die ACI sorgt für die Durchblutung von Frontal- und Parietallappen sowie zum Großteil der Temporallappen. Daneben gewährleistet sie die Durchblutung von Auge, Hypophyse und Diencephalon (TREPEL, 2017).

Die am Carotis-T aus der ACI hervorgehende A. cerebri anterior gibt in ihrem weiteren Verlauf die A. communicans anterior ab und zieht anschließend in der Fissura longitudinalis cerebri auf die dorsale Seite des Corpus callosum. Hier entspringen der ACA die A. pericallosa sowie die A. callosomarginalis. Zum Hauptversorgungsgebiet der ACA zählt v.a. der mediale Anteil von Fron-

tal- und Parietallappen sowie Teile des Corpus callosum, der Basalganglien sowie der Capsula interna.

Die A. cerebri media stellt den kaliberstärksten Ast der ACI dar. Sie gibt die Aa. centrales anterolaterales ab, die als sogenannte lenticulostriatale Perforatoren die Versorgung von Striatum und Pallidum sowie zum Teil von Capsula interna und Thalamus übernehmen. Dieser Abschnitt der MCA wird auch als Pars sphenoidalis bzw. M1-Segment bezeichnet. In der Sylvischen Fissur entspringen der MCA ihre Endäste (M2-Segment, Pars insularis). Hierbei wird zwischen einem Truncus superior und einem Truncus inferior unterschieden, die wiederum mehrere kleinere Äste abgeben (s. Abb. 1) (TREPPEL, 2017).

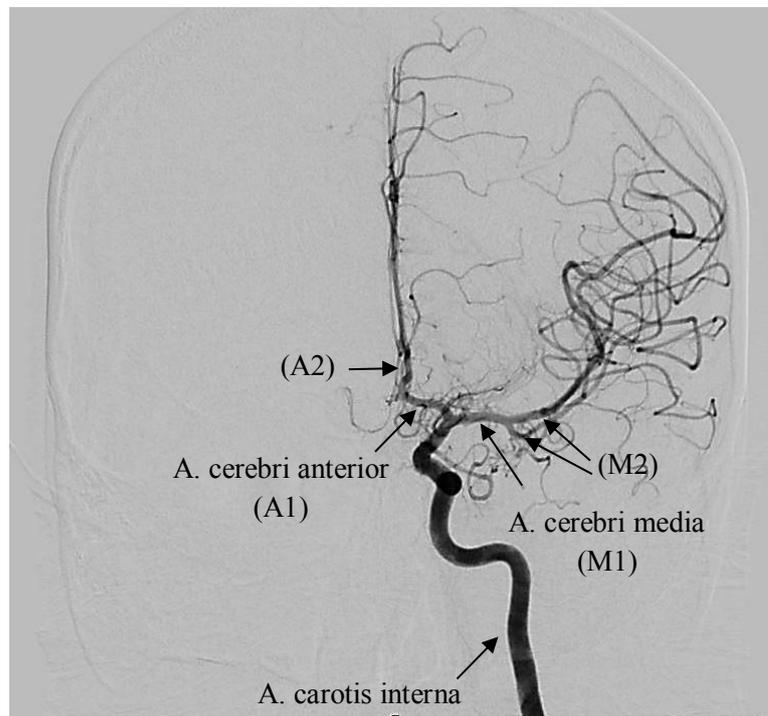


Abbildung 1: Selektive Darstellung der ACI links mittels DSA (p.a.-Strahlengang)

2.1.2 Der hintere Gefäßkreislauf

Der hintere Kreislauf wird durch die paarige A. vertebralis (VA) gebildet, die der linken bzw. rechten A. subclavia entspringen. Die Arterien ziehen durch die Foramina transversaria der Wirbelkörper nach kranial. Nach Eintritt in den Wirbelkanal oberhalb des Atlas verlaufen die Aa. vertebrales durch das Foramen magnum in Richtung Pons, wo sie sich ventral der Brücke zu der unpaarig angelegten A. basilaris (BA) vereinigen. Die A. basilaris zieht kranialwärts und teilt sich am kranialen Ende des Pons in die beiden Aa. cerebri posteriores auf, die die Durchblutung von Okzipitallappen und Teilen des Temporallappens gewährleisten. Kleinhirn und Hirnstamm werden ebenfalls durch Äste der A. vertebralis und A. basilaris versorgt. Wichtige Arterien sind hierbei die A. inferior posterior cerebelli

(PICA, aus der A. vertebralis), die A. inferior anterior cerebelli (AICA, aus der A. basilaris) und die A. superior cerebelli (SCA, aus der A. basilaris) (s. Abb. 2) (TREPEL, 2017).

2.1.3 Circulus arteriosus cerebri (Willisii)

Der vordere und der hintere Kreislauf stehen durch den sogenannten Circulus arteriosus Willisii in Verbindung, wodurch im Falle einer Durchblutungsstörung Defizite kompensiert werden können (s. Abb. 2). Hierbei stellt die unpaarige A. communicans anterior die Verbindung zwischen den Aa. cerebri anteriores dar. Eine Verbindung zum hinteren Stromgebiet entsteht durch die paarige A. communicans posterior (s. 2.1.1), die eine Anastomose zwischen A. carotis interna und A. cerebri posterior auf beiden Seiten bildet (TREPEL, 2017; VOGL et al., 2011).

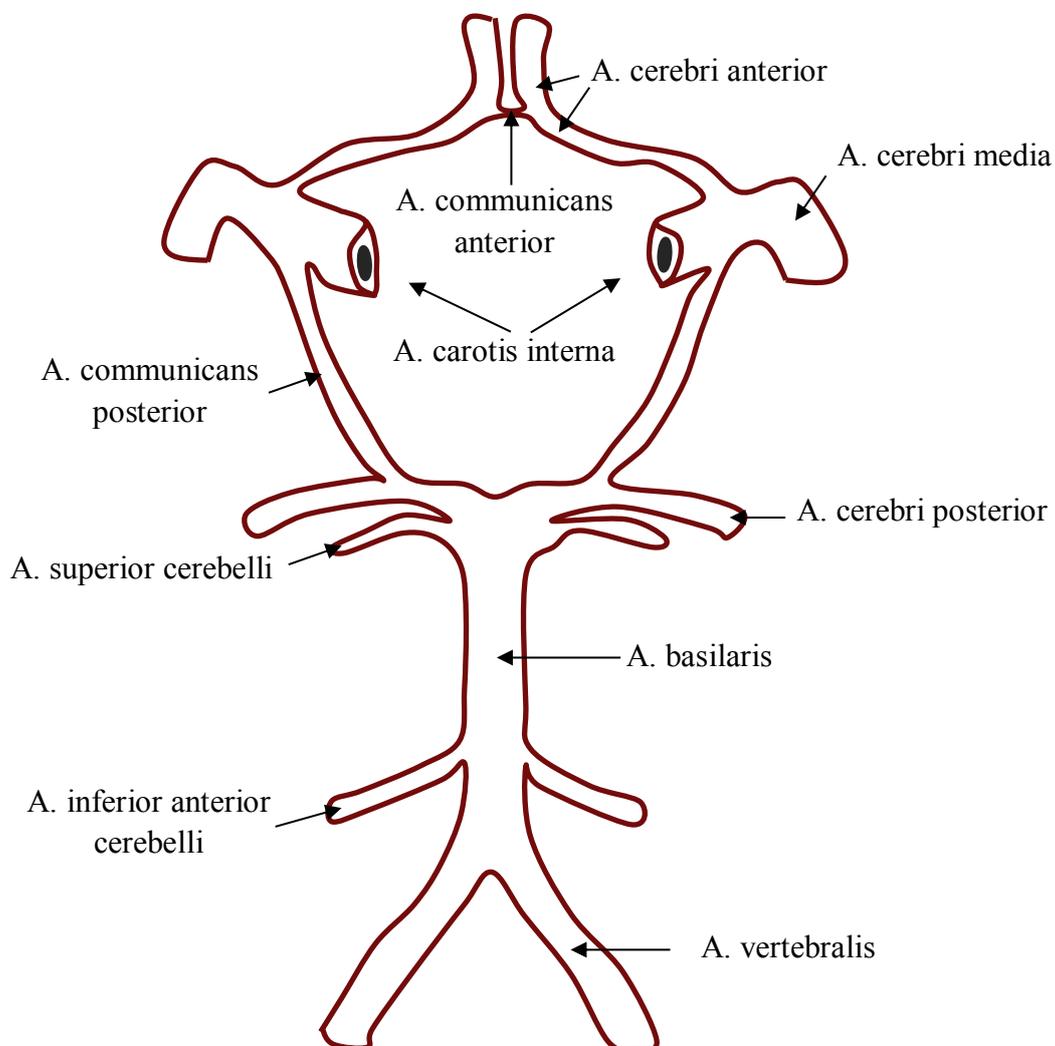


Abbildung 2: Schemazeichnung der großen hirnversorgenden Arterien des Circulus arteriosus Willisii

2.2 Radiologische Grundlagen

2.2.1 Grundlagen der Computertomographie (CT)

Nicht nur in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls spielt die Computertomographie eine entscheidende Rolle, viel mehr stellt sie eine der bedeutendsten radiologischen Bildgebungsverfahren dar. 1971 wurde zum ersten Mal ein Computertomograph in Betrieb genommen, der zunächst zur Darstellung von Schädeln von Godfrey Hounsfield entwickelt worden war (VOGL et al., 2011).

Mit Hilfe der Computertomographie können dreidimensionale Schnittbilder durch Röntgenstrahlung erzeugt werden. Zunächst wird der Patient auf einem Lagerungstisch in die sogenannte „Gantry“ gefahren. Hier rotiert ein Abtastsystem um den Patienten, wobei ein schmal gefächerter Röntgenstrahl die entsprechenden Körperschichten mit einer definierten Schichtdicke durchdringt. Aufgrund verschiedener Gewebearten wird die Röntgenstrahlung unterschiedlich stark geschwächt und anschließend von einem Detektor erfasst. Diese Informationen werden im Nachfolgenden in einem Rechner entsprechend ihrer räumlichen Verteilung rekonstruiert und als Dichtewerte verarbeitet. Diese Werte werden in so genannten Hounsfield-Units (HU) angegeben, wobei die Strahlenschwächung von Wasser definitionsgemäß 0 HU beträgt, die von Luft -1.000 HU und jene von Knochen von +1.000 HU bis zu +3.000 HU reicht (s. Tab. 1).

| Gewebe | Hounsfield-Einheit (HU) |
|---------------|-------------------------|
| Luft | -1.000 HU |
| Lunge | -500 HU |
| Fett | -100 HU bis 0 HU |
| Wasser | 0 HU |
| Frisches Blut | +70 HU bis +90 HU |
| Spongiosa | bis ca. +300 HU |
| Kompakta | +300 HU bis +1.000 HU |

Tabelle 1: Auszug typischer Dichtewerte in HU, in Anlehnung an (VOGL et al., 2011)

Damit die unterschiedlichen Dichtewerte optisch wahrgenommen werden können, müssen diese in Graustufen codiert werden. Das menschliche Auge kann jedoch nur eine begrenzte Zahl an Graustufen wahrnehmen (etwa 40-100), sodass man sich der „Fensterung“ bedient. Definiert wird ein Fenster durch die Weite und Lage. Der Bildkontrast wird dabei durch die Weite bestimmt, die Helligkeit durch die Lage. Bei der Bildbetrachtung wird entsprechend das Fenster ausgewählt, das die ge-

wünschte Organstruktur am besten in Graustufen darstellt. Die Dichtewerte unter- bzw. oberhalb des Fensters werden schwarz bzw. weiß dargestellt. Man differenziert zwischen einem Weichteil-, Lungen- und Knochenfenster. Stellt sich die Dichte einer Organstruktur oder Pathologie ähnlich der Dichte eines Bezugswertes dar (z.B. Wasser mit 0 HU), wird dies als „isodens“ bezeichnet. Liegt der Wert höher, lautet die Bezeichnung „hyperdens“, liegt er darunter „hypodens“ (VOGL et al., 2011).

Durch stetige Weiterentwicklung der Technik kann heute die Akquisitionszeit eines Bildes deutlich reduziert und somit eine schnellere Diagnostik gewährleistet werden. Mehrzeilen-Computertomographen können so bis zu 256 Bilder pro Rotation erzeugen und ermöglichen damit eine starke Aussagekraft. Daneben ermöglicht die Spiralcomputertomographie durch ein konstantes Vorschieben des Tisches eine kontinuierliche Bildakquise.

2.2.2 CT-Angiographie (CT-A)

Mit der Entwicklung der Mehrzeilen-Computertomographie gewann auch die CT-Angiographie an Bedeutung. Sie beschreibt eine Methode zur Gefäßdarstellung mittels Computertomographie. Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens ist im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie ihre fehlende Invasivität und schnelle Akquisition, jedoch kann sie neurovaskulär nur zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden.

Durch den intravenösen Einsatz von jodhaltigem wasserlöslichen Kontrastmittel lassen sich besonders gut Gefäße und deren potentielle Normvarianten sowie Pathologien detektieren. In Abhängigkeit von dem zu untersuchenden Gefäß kann je nach gewünschter Phase die arterielle und/oder venöse Blutbahn sichtbar gemacht werden. Dabei können Arterien besonders gut mittels „Bolus-Tracking“ dargestellt werden. Hierbei erfasst der Computertomograph in einer zuvor definierten Region (z.B. dem Aortenbogen) das Anfluten des Kontrastmittels. Erreicht genügend Kontrastmittel die Region, beginnt das CT mit der eigentlichen Bildakquise. Im Anschluss können Rekonstruktionen mittels Maximum Intensity Projection (MIP) oder Volume Rendering (VR) vorgenommen werden, die 3D-Darstellungen der hyperdens/kontrastmittelauffinen Gefäße ermöglichen. So stellt die CT-Angiographie beispielsweise in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls eine unabdingbare Untersuchungsmethode dar, um schnellstmöglich Stenosen bzw. Gefäßverschlüsse der hirnversorgenden Arterien zu detektieren.

2.2.3 Grundlagen der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA)

Mit Hilfe der digitalen Subtraktionsangiographie können Gefäße selektiv dargestellt werden. Hierzu sind eine intravenöse bzw. intraarterielle Kontrastmittelgabe sowie die Verwendung von Röntgenstrahlung Voraussetzung. Im Vergleich zur CT-Angiographie kann die DSA sowohl als diagnostisches sowie auch als therapeutisches Verfahren eingesetzt werden. So findet sie beispielsweise Anwendung bei mechanischen Rekanalisationen im Rahmen eines Schlaganfalls oder bei einem Coiling aufgrund einer aneurysmatisch bedingten Subarachnoidalblutung.

Bei der digitalen Subtraktionsangiographie wird zunächst eine Leeraufnahme als sogenanntes „Maskenbild“ angefertigt. Hierbei handelt es sich um eine native Röntgenaufnahme, die alle Strukturen eines gewünschten Gebietes abbildet. Nach Applikation des Kontrastmittels wird erneut ein Bild akquiriert („Füllungsbild“), das nun das entsprechende Gebiet inklusive der kontrastierten Gefäße darstellt. Wird das Maskenbild vom Füllungsbild subtrahiert, zeigen sich nur noch die kontrastierten Gefäße. Je nach Zeitpunkt der Kontrastmittelanflutung können unterschiedliche Phasen sichtbar gemacht werden: eine arterielle Phase, eine Parenchymphase oder eine venöse Phase (VOGL et al., 2011).

Ablauf der Intervention

Zunächst erfolgt die Auswahl einer geeigneten Punktionsstelle, in den meisten Fällen wird der transfemorale Zugangsweg über die A. femoralis communis gewählt, seltener über die A. radialis oder gar die A. carotis. Nach Palpation der Arterie wird unter sterilen Bedingungen das Gefäß in Seldinger-Technik mittels Kanüle punktiert und ein Katheterführungsdraht eingebracht. Bei intraluminal sicher einliegendem Führungsdraht erfolgt das Entfernen der Kanüle. Im Anschluss wird eine Gefäßschleuse über den Führungsdraht in das Gefäß eingebracht und der Draht entfernt (SELDINGER, 1953). Über die einliegende Schleuse können nun Katheter, Drähte sowie weiteres Interventionsmaterial (z.B. Stent- oder Thrombektomiesysteme) eingeführt werden ohne die Notwendigkeit einer erneuten Punktion. Daneben bietet das Schleusensystem über einen Seitenarm die Möglichkeit zur Spülung mittels heparinierter Kochsalzlösung sowie zur Injektion von Kontrastmittel und von weiteren Medikamenten. Am Ende der Intervention erfolgen neben dem Entfernen der Schleuse ein Verschließen der Punktionsstelle durch spezielle Verschlusssysteme sowie das Anbringen eines Druckverbandes.

2.3 Schlaganfall

2.3.1 Definition

Unter einem Schlaganfall wird eine akut einsetzende Funktionsstörung des Gehirnes verstanden, die mit verschiedenen fokal-neurologischen Symptomen einhergeht. In etwa 80% der Fälle kommt es durch den Verschluss einer hirnversorgenden Arterie zu einer Durchblutungsstörung mit daraus resultierendem Untergang der betroffenen Nervenzellen (Ischämie). Bei weiteren 20% handelt es sich um hämorrhagische Schlaganfälle, die entweder durch intrazerebrale Blutungen (Einblutung ins Hirnparenchym) oder Subarachnoidalblutungen (SAB, Einblutungen in den Subarachnoidalraum) ausgelöst werden. Seltener Ursachen stellen Sinusthrombosen, Tumore, Entzündungen und epileptische Anfälle dar (HACKE, 2016; VOGL et al., 2011).

2.3.2 Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte

Der Schlaganfall stellt eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder weltweit dar. So ist es nicht verwunderlich, dass die Erkrankung Platz zwei in der weltweiten Todesursachenstatistik einnimmt (STATISTA, 2019). Gleichzeitig ist die Erkrankung eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Behinderung (JOHNSTON et al., 2009).

Jedes Jahr ereignen sich etwa 262.000 Schlaganfälle in Deutschland, hiervon ca. 196.000 erstmalig, weitere 66.000 Patienten erleiden ein Rezidiv (Stand 2008) (HEUSCHMANN et al., 2010). 10-15% der Patienten überleben den ersten Monat nach einem Schlaganfallereignis nicht. Nur ein Drittel der Patienten kann nach überlebtem Ereignis wie zuvor leben. Ein weiteres Drittel ist in der Lage den alltäglichen Aufgaben nachzukommen, jedoch mit Behinderungen und weiteren Einschränkungen wie z.B. einer Berufsunfähigkeit. Die restlichen Überlebenden sind teilweise oder vollständig pflegebedürftig und auf ständige Hilfe angewiesen. Aktuell leben rund 700.000 Deutsche mit einer Behinderung in Folge dieser Erkrankung (HACKE, 2016).

Heuschmann et al. zeigten, dass der Schlaganfall mit etwa 50% der Ereignisse jenseits der 73 Jahre als eine Erkrankung des älteren Menschen angesehen werden kann (HEUSCHMANN et al., 2009). Aktuellere Studien belegen jedoch auch eine Zunahme an Schlaganfällen bei jüngeren Patienten (EKKER et al., 2018; FEIGIN et al., 2014). Betrachtet man das Bevölkerungswachstum und den demografischen Wandel mit einer zunehmend alternden Gesellschaft wird deutlich, dass in Zukunft mit einer erheblichen Zunahme an Ereignissen gerechnet werden kann (BEJOT et al., 2016; HEUSCHMANN et al., 2010). So sagen Feigin et al. bis 2030 einen möglichen Anstieg der weltwei-

ten Schlaganfalltodesfälle von 5,9 Millionen (Stand 2010) auf 12 Millionen voraus (FEIGIN et al., 2014).

Die Krankheit stellt jedoch nicht nur medizinisch, sondern auch gesellschaftlich und sozioökonomisch eine besondere Herausforderung dar. So belaufen sich in Deutschland die direkten Kosten für einen ischämischen Schlaganfall in den ersten zwölf Monaten auf ca. 17.399 € bis 21.954 € pro Patient und in den folgenden sechs Monaten auf etwa 6.260 €. Während des zweiten bis fünften Jahres werden jährlich durchschnittlich 6.496 € fällig; zitiert nach (SCHMID, 2015). Insgesamt kann für die lebenslange Behandlung eines Patienten mit Summen in Höhe von etwa 43.129 € gerechnet werden (KOLOMINSKY-RABAS et al., 2006). Kolominsky-Rabas et al. prognostizieren, dass das deutsche Gesundheitswesen von 2006 bis 2025 über 108,6 Milliarden Euro für die Behandlung erstmalig in diesem Zeitraum aufgetretener ischämischer Schlaganfälle zu zahlen hat (KOLOMINSKY-RABAS et al., 2006).

Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklungen und der drohenden Konsequenzen für den Einzelnen und für die Gesellschaft wird deutlich, dass sowohl in der Erkennung von Risikofaktoren als auch in der Prävention und Therapie des Schlaganfalls weiterhin Optimierungsbedarf besteht.

2.3.3 Ätiologie

Verschiedene Ursachen führen zur Entstehung eines ischämischen Schlaganfalles. Adams et al. entwickelten 1993 mit der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)“-Klassifikation fünf Kategorien, anhand derer ischämische Schlaganfälle noch heute ätiologisch eingeteilt werden können (ADAMS et al., 1993):

1. Makroangiopathie (Arteriosklerose der großen Gefäße)
2. Kardioembolie
3. Mikroangiopathie (Lakunäre Infarkte)
4. Infarkte anderer Ursache
5. Infarkte unklarer Ursache.

Makroangiopathie (Arteriosklerose der großen Gefäße)

Patienten dieser Kategorie weisen klinisch und bildmorphologisch eine > 50%-ige Stenose bzw. einen Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes auf. Untermuert werden sollte diese Diagnose durch eine Duplex-Sonographie oder Angiographie. Computertomographisch oder mittels MRT nachgewiesene kortikale, subkortikale oder cerebelläre Läsionen oder Läsionen des Hirnstamms über 1,5 cm Größe im Durchmesser stellen ebenfalls ein bildmorphologisches Korrelat für eine

Makroangiopathie dar. Traten in der Vorgeschichte bereits transitorisch ischämische Attacken (TIA, temporärer cerebraler Funktionsverlust aufgrund einer fokalen Ischämie ohne Nachweis eines ursächlichen Infarktes) in demselben Stromgebiet auf bzw. liegen Strömungsgeräusche über der A. carotis oder ein abgeschwächter Puls vor, wird eine Makroangiopathie als ursächlich angesehen (ADAMS et al., 1993).

Kardioembolie

Eine der häufigsten Ursachen ischämischer Schlaganfälle stellen kardioembolische Ereignisse dar. Hierbei kommt es aufgrund unterschiedlicher kardialer Erkrankungen (z.B. Herzrhythmusstörungen) zur Bildung lokaler Thromben, die fortgespült werden und zu einem Verschluss eines Hirngefäßes führen. Adams et al. unterscheiden zwischen Hoch-Risiko- und Medium-Risiko-Kriterien (siehe Tabelle 2), wobei der Patient mindestens ein Kriterium erfüllen muss, um der Kategorie anzugehören. Liegt bei einem Patienten nur ein mittleres Risiko vor und eine andere Emboliequelle kann ausgeschlossen werden, wird dieser als möglicherweise kardioembolisch eingestuft. Klinische und bildmorphologische Korrelate sind ähnlich derer makroangiopathischer Genese. Daneben können eine vorangegangene TIA, ein Schlaganfall in mehr als einem vaskulären Territorium oder systemische Embolien die Diagnose unterstützen (ADAMS et al., 1993).

| Hohes Risiko | Mittleres Risiko |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mechanischer Herzklappenersatz • Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern (VHF) • Vorhofflimmern (außer einmaligem VHF) • Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel • Sick-Sinus-Syndrom • Myokardinfarkt vor < 4 Wochen • Dilatative Kardiomyopathie • Akinetisches Segment des linken Ventrikels • Vorhofmyxom • Infektiöse Endokarditis | <ul style="list-style-type: none"> • Mitralklappenprolaps • Kalzifikationen des Mitralklappenrings • Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern • Turbulenzen im linken Vorhof („Smoke“) • Vorhofseptumaneurysma • Persistierendes Foramen Ovale • Vorhofflattern • Einmaliges Vorhofflimmern • Biologischer Herzklappenersatz • Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis • Angeborener Herzfehler • Hypokinetisches Segment des linken |

| Hohes Risiko | Mittleres Risiko |
|--------------|---|
| | Ventrikels • Myokardinfarkt vor > 4 Wochen, aber < 6 Monaten |

Tabelle 2: Risiken für kardioembolische Schlaganfälle nach der TOAST-Klassifikation (ADAMS et al., 1993)

Mikroangiopathie (Lakunäre Infarkte)

Häufig wird in der Literatur von „lakunären Infarkten“ gesprochen – gemeint sind hierbei jene Schlaganfallereignisse, die ätiologisch den Mikroangiopathien zugeordnet werden können. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit mindestens einem lakunären Krankheitssyndrom wie einer rein motorischen Hemisymptomatik oder einer rein sensiblen Hemisymptomatik, einer ataktischen Hemiparese oder einer gemischt sensomotorischen Hemisymptomatik. Weisen die Patienten Vorerkrankungen wie einen Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie auf, kann die Theorie einer mikroangiopathischen Genese gestützt werden. Bildmorphologisch zeigen sich entweder keine Läsionen oder Läsionen in subcorticaler Lage und innerhalb des Hirnstamms, die weniger als 1,5 cm im Durchmesser messen. Insgesamt kann die Mikroangiopathie gut von den beiden vorangegangenen Kategorien abgegrenzt werden, da eine kardiale Ursache sowie eine Stenose > 50% eines großen extrakraniellen Gefäßes ein Ausschlusskriterium darstellen (ADAMS et al., 1993; BAMFORD et al., 1987).

Infarkte anderer Ursache

Dieser Kategorie können Patienten zugeordnet werden, deren Schlaganfall auf seltene Ursache zurückzuführen sind wie eine Vaskulopathie, eine Hyperkoagulabilität oder verschiedene hämatologische Erkrankungen. Unterstützt werden kann die Diagnose mittels weiterführender Abklärung durch Blutuntersuchungen oder einer Angiographie (ADAMS et al., 1993).

Infarkte unklarer Ursache

In manchen Fällen kann die Ätiologie eines Schlaganfalls nicht abschließend geklärt werden – sei es durch eine ausführliche Diagnostik ohne wegweisendes Ergebnis oder eine unzureichende Abklärung. Patienten, bei denen zwei oder mehr Ursachen konkurrieren, gehören ebenfalls dieser Kategorie an. Ein Patient mit klassischem lakunären Syndrom und einer gleichzeitig vorliegenden Stenose der A. Carotis > 50% würde nach der TOAST-Klassifikation der fünften Gruppe zugeordnet (ADAMS et al., 1993).

2.3.4 Pathomechanismus des ischämischen Schlaganfalls

Eine zentrale Frage in der Akutversorgung des Schlaganfalls stellt die zugrundeliegende Ursache (ischämisch vs. hämorrhagisch) dar, die einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Therapie ausübt. In der vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf den Pathomechanismus des ischämischen Schlaganfalls gerichtet. Hierbei kann zwischen drei verschiedenen Entstehungsmechanismen differenziert werden: die Thrombosen und Embolien sowie die systemische Minderperfusion.

Thrombosen

Eine Thrombose bedingt die Verringerung des Blutflusses durch eine Verengung eines oder mehrerer Blutgefäße. Hierbei ist das Lumen durch eine Veränderung in der Gefäßwand oder ein Gerinnsel verengt bzw. vollständig verschlossen. Die häufigste Ursache pathologischer Gefäßwandveränderungen stellt die Atherosklerose dar, bei der es in der Subintima der Gefäßwand zu einer Vermehrung von Binde- und Muskelgewebe sowie einer fetthaltigen Plaquebildung kommt. So können sich nachfolgend Thrombozyten und weitere Bestandteile des Gerinnungssystems (z.B. Fibrin oder Thrombin) an die Plaque anlagern, sodass die Bildung eines Gerinnsels begünstigt wird. Atherosklerotische Veränderungen findet man vor allem bei den größeren extra- und intrakraniellen Arterien, die kleineren intrakraniellen Gefäße werden vor allem durch den langfristigen Einfluss einer arteriellen Hypertonie geschädigt. Hierbei kommt es aufgrund des Bluthochdrucks zu einer Hypertrophie der Tunica media in der Gefäßwand, sodass das kleine Gefäßlumen noch weiter verengt wird. Weitere, wenn auch seltenere Ursachen für eine Obstruktion stellen die Fibromuskuläre Dysplasie und die Arteriitiden wie die Takayasu-Arteriitis dar sowie Dissektionen und Einblutungen in die Plaques; zitiert nach (CAPLAN, 2009).

Je nach Entstehungsart können histopathologisch verschiedene Arten von Thromben unterschieden werden: Abscheidungsthromben, Gerinnungsthromben und gemischte Thromben (s. Abb. 3). Abscheidungsthromben zeichnen sich makroskopisch durch eine grauweiße bis graurote Farbe aus („weißer Thrombus“) und weisen eine raue Oberfläche mit teils brüchiger Konsistenz auf. Sie entstehen meist auf dem Boden einer (atherosklerotischen) Endothelläsion in Arterien oder im Herzen, auf die sich Thrombozyten und weitere Blutbestandteile auflagern. So entsteht ein typischer schichtweiser Aufbau aus Fibrinnetzen, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten. Gerinnungsthromben entstehen durch die Verlangsamung des Blutflusses und einer konsekutiven lokalen Sauerstoffunterversorgung, die eine Aktivierung des Gerinnungssystems zur Folge hat. Es entsteht ein lockeres Fibrinnetz mit eingelagerten Erythrozyten und Leukozyten. Nicht selten kann so lokal eine geronnene Blutsäule entstehen, die farblich Blut ähnelt („roter Thrombus“) und in der Initialphase eine elastische Konsistenz aufweist. Gemischte Thromben können entstehen, wenn sich auf dem Boden eines

Abscheidungsthrombus sekundär ein Gerinnungsthrombus durch veränderte Blutflüsse anheftet (BÖCKER, 2012; RIEDE, 2017).

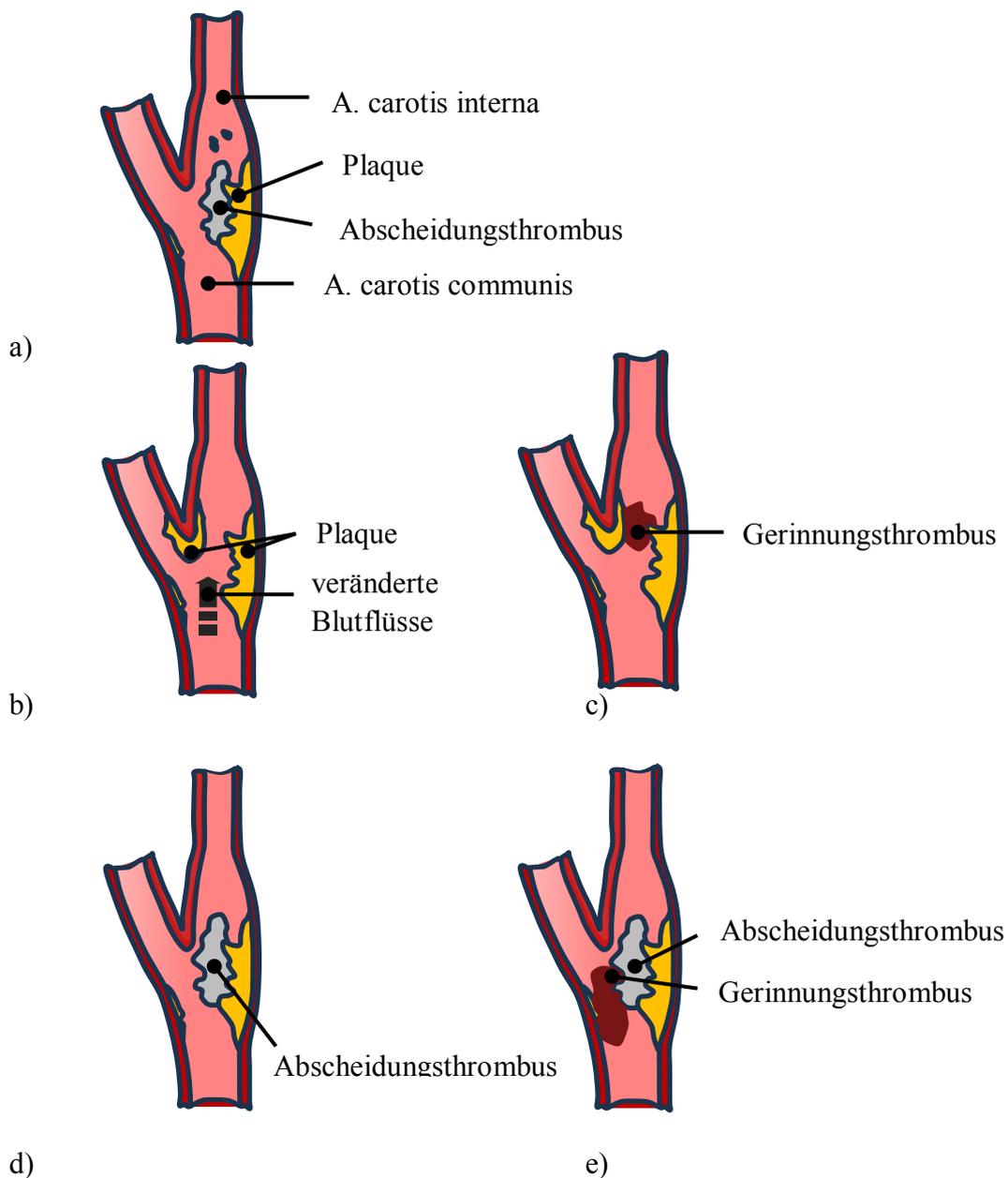


Abbildung 3: Schemazeichnung Entstehung von Thromben unter histopathologischen Gesichtspunkten

a) Abscheidungsthrombus auf Basis einer Endothelläsion mit aufgelagerten Thrombozyten und weiteren Blutbestandteilen innerhalb der ACC/Carotisbifurkation b) und c) Durch Verlangsamung des Blutflusses, z.B. auf Grund von Plaques, können Gerinnungsthromben entstehen. d) und e) Gemischte Thromben entstehen auf dem Boden eines Abscheidungsthrombus, der durch veränderte Blutflüsse zu einem aufgelagerten Gerinnungsthrombus führt.

Embolien

Im Rahmen einer Embolie kommt es zur Bildung eines Thrombus, der nach Fortspülen an einer anderen Lokalisation einen temporären oder dauerhaften Gefäßverschluss mit Reduktion des Blutflusses verursacht. Im Gegensatz zur Thrombose entsteht der Gefäßverschluss nicht aufgrund lokal pathologischer Veränderungen der Gefäßwand, sondern weiter proximal im Gefäßsystem. Einen häufigen Embolieursprung stellen das Herz (z.B. Herzklappen) sowie die großen Arterien dar. Bei „paradoxen Embolien“ können auch Thromben venösen Ursprungs durch einen Herzfehler wie einen Vorhofseptumdefekt oder ein Persistierendes Foramen Ovale in die arterielle Strombahn und schlussendlich in ein cerebrales Gefäß gelangen. Seltener Ursachen stellen Luft- und Fettembolien dar, ebenfalls ist eine Verschleppung von Plaquematerial, Bakterien oder Tumorzellen möglich; zitiert nach (CAPLAN, 2009).

Systemische Minderperfusion

Durch einen niedrigen systemischen Perfusionsdruck kommt es konsekutiv zu einer Minderdurchblutung des Hirngewebes. Ursächlich ist häufig ein Pumpversagen des Herzens im Rahmen eines Myokardinfarktes oder einer Arrhythmie. Auch eine systemische Hypotension aufgrund eines Blutverlustes oder aufgrund anderer Erkrankungen, die mit einer Hypovolämie einhergehen, kann einen niedrigen systemischen Perfusionsdruck hervorrufen. Im Gegensatz zu einer Thrombose oder einer Embolie ist die Minderperfusion jedoch weniger lokal begrenzt, sondern mehr generalisiert und diffus. Sie betrifft häufig periphere Grenzbereiche verschiedener Gefäßterritorien; zitiert nach (CAPLAN, 2009).

Alle drei Pathomechanismen führen zu einer kurzfristigen oder dauerhaften Gewebsschädigung; bei einer dauerhaften Schädigung spricht man von einem „Infarkt“. Auch können andere Gefäße oder Kapillaren durch die Minderperfusion geschädigt werden, sodass es nach einer Reperfusion zu einer Einblutung in das ischämische Gebiet kommen kann. Dauer und Lokalisation der arteriellen Minderversorgung sowie das Vorhandensein einer Kollateralversorgung bestimmen das Ausmaß der Schädigung; zitiert nach (CAPLAN, 2009).

2.3.5 Risikofaktoren

Vergleicht man die Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit jenen einer kardiovaskulären Erkrankung, können große Parallelen festgestellt werden. Vor allem kardiologische Krankheitsbilder mit einem erhöhten Risiko für Embolien (z.B. Vorhofflimmern) stellen ein besonderes Risiko für ischämische Schlaganfälle dar (HACKE, 2016). Grau et. al zeigten daneben, dass einzelne Risikofaktoren

verschiedene Schlaganfall-Subtypen eher begünstigen und dass sie gleichzeitig einen unterschiedlich starken Einfluss auf das Outcome ausüben (GRAU et al., 2001).

Bei der Klassifizierung der Risikofaktoren kann eine Einteilung in modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren vorgenommen werden.

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Das Alter und Geschlecht sowie die genetische Disposition bestimmen die nicht-modifizierbaren Risikofaktoren. Statistisch gesehen erkranken Männer häufiger an einem Schlaganfall, jedoch überwiegt die absolute Zahl an Schlaganfällen bei Frauen aufgrund einer erhöhten Lebenserwartung und der steigenden Inzidenz im Alter (BEJOT et al., 2016; HEUSCHMANN et al., 2010; SACCO, 1997). Erkrankten Verwandte ersten Grades an einem Schlaganfall, ist das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall 1,9-fach erhöht (HACKE, 2016). Eine der größten Fall-Kontrollstudien (annähernd 27.000 Probanden umfassend) zeigte daneben deutliche regionale Unterschiede hinsichtlich des Risikoprofils auf (O'DONNELL et al., 2016).

Modifizierbare Risikofaktoren

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören vor allem

- Arterielle Hypertonie
- Vorhofflimmern
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Alkoholabusus
- Nikotinabusus sowie
- Bewegungsmangel.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren stellt die arterielle Hypertonie dar, durch die das Risiko eines Schlaganfall-Ereignisses um das 4- bis 5-fache steigt. Erhöht sich der systolische Blutdruck um 10 mmHg, steigt das Schlaganfallrisiko um 10%. Insgesamt haben kardiovaskuläre Erkrankungen einen großen Einfluss auf die Schlaganfallentstehung. Führend ist hierbei auch das Vorhofflimmern zu nennen, das unbehandelt einen Anstieg des Risikos auf das 5- bis 16-fache verursacht. Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder beispielsweise Diabetes mellitus verstärken in Zusammenhang mit Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit eines embolischen Infarktes. Auch wird ein persistierendes Foramen Ovale (PFO) als eine mögliche Ursache von Schlaganfällen diskutiert. Im Fokus steht

hierbei die Entwicklung von Thromben im Bereich des PFO, vor allem bei zugleich vorliegendem Vorhofseptumaneurysma (HACKE, 2016).

Störungen des Fettstoffwechsels begünstigen ebenfalls die Entstehung eines Schlaganfalls, vor allem bei erhöhten Cholesterinwerten über 240 mg/dl oder einem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL) von über 160 mg/dl. Diabetes mellitus stellt einen weiteren Risikofaktor dar, der vor allem durch seine Dauer und Ausprägung bestimmt wird. Auch beeinflussen ein Nikotinabusus sowie höhere Mengen an Alkohol (der wiederum einen höheren Blutdruck verursacht) die Entstehung eines Schlaganfalls. Übergewicht und Bewegungsmangel zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren, die ihrerseits auch als Verursacher von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus gelten (HACKE, 2016).

Daneben gibt es zahlreiche weitere Risikofaktoren, die jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen. Hierzu zählen z.B. eine orale Kontrazeption in Kombination mit Rauchen und Übergewicht oder verschiedene Drogen (HACKE, 2016).

2.3.6 Klinik

Die Symptome eines Schlaganfalls können je nach Lokalisation und Größe des Infarktes sehr heterogen ausfallen. Ein gemeinsames Merkmal stellt jedoch der plötzliche Beginn des fokalneurologischen Defizits dar.

Entsprechend ihrer anatomischen Lage versorgen die cerebralen Gefäße unterschiedliche Regionen des Gehirns. Kommt es zu einem arteriellen Verschluss, treten Funktionsstörungen korrelierend zu dem nicht mehr durchbluteten Hirnabschnitt auf. Hierbei kann es neben der klassischen motorischen und/oder sensorischen Halbseitensymptomatik auch zu weiteren Symptomen wie z.B. einer Dysarthrie, Aphasie oder einem Neglect kommen (siehe hierzu auch Tabelle 3). Zudem können Kopfschmerzen mit Übelkeit/Erbrechen sowie Bewusstseins- und Orientierungsstörungen begleitend auftreten. Selten präsentiert sich ein Schlaganfall mit atypischen Symptomen, die andere neurologische Erkrankungen imitieren (BAMFORD et al., 1991; BENDER et al., 2018; HANKEY, BLACKER, 2015).

Im Folgenden werden die wichtigsten Gefäße, ihre Versorgungsgebiete und ihr klinisches Korrelat bei einer Ischämie beleuchtet (s. Tab. 3 sowie Abb. 4).

| Gefäß | Versorgungsgebiet | Häufige Symptome |
|---------------------------------|--|---|
| A. cerebri anterior | <ul style="list-style-type: none"> • Medialer Frontal- und Parietallappen • Kortex | <ul style="list-style-type: none"> • Kontralaterale beinbetonte Hemiparese • Apraxie bei unilateralem Infarkt • Persönlichkeitsstörungen, Antriebsstörungen bei bilateralem Infarkt |
| A. cerebri media | <ul style="list-style-type: none"> • Frontal-, Parietal- und Temporallappen • Capsula interna • Basalganglien | <ul style="list-style-type: none"> • Kontralaterale brachiofazial betonte Hemiparese • Kontralaterale Hemihypästhesie • Aphasie • Blickdeviation nach ipsilateral • Neglect, Apraxie |
| A. cerebri posterior | <ul style="list-style-type: none"> • Okzipital- und Temporallappen • Thalamus • Capsula interna | <ul style="list-style-type: none"> • Homonyme Hemianopsie zur Gegenseite • Kontralaterale Hemiparese und Bewusstseinsstörungen bei proximalem Verschluss • Kortikale Blindheit bei beidseitigem Infarkt der Sehrinde |
| A. vertebralis, A. basilaris | <ul style="list-style-type: none"> • Pons • Medulla oblongata • Cerebellum | <ul style="list-style-type: none"> • Kleinhirn-Infarkt: ipsilaterale Hemiataxie oder Rumpfataxie, Intentionstremor, Dysarthrie, Nystagmus • Hirnstamm-Infarkt: Hemi- oder Tetraparese, Dysarthrie, Doppelbilder, Schluckstörungen |

Tabelle 3: Übersicht wichtiger Arterien und ihrer Versorgungsgebiete sowie typischer Schlaganfallsymptome (BENDER et al., 2018; HACKE, 2016)

| Kategorie | Punkte |
|--|---|
| 1a <i>Vigilanz</i> | 0 = Wach 1 = Benommen, aber durch Stimulation erweckbar 2 = Somnolent 3 = Koma |
| 1b <i>Orientierung</i> | 0 = Beantwortet beide Fragen richtig 1 = Beantwortet eine Frage richtig 2 = Beantwortet keine Frage richtig |
| 1c <i>Befolgung von Aufforderungen</i> | 0 = Befolgt beide Aufforderungen 1 = Befolgt eine Aufforderung 2 = Befolgt keine Aufforderung |
| 2 <i>Augenbewegungen</i> | 0 = Normal 1 = Partielle Blickparese 2 = Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese |
| 3 <i>Gesichtsfeld</i> | 0 = Keine Sehverminderung 1 = Partielle Hemianopsie 2 = Komplette Hemianopsie 3 = Bilaterale Hemianopsie inkl. Kortikaler Blindheit |
| 4 <i>Fazialisparese</i> | 0 = Normal 1 = Geringe Parese 2 = Partielle Parese (totale oder subtotale Parese) 3 = Komplette Plegie |
| 5 <i>Armparese</i> | 0 = Kein Absinken für 10 Sekunden 1 = Absinken < 10 Sekunden, Liege wird nicht berührt 2 = Absinken mit Berühren der Liege 3 = Kein Abheben gegen Schwerkraft möglich 4 = Keine Bewegung (Plegie) |
| 6 <i>Beinparese</i> | 0 = Kein Absinken für 5 Sekunden 1 = Absinken < 5 Sekunden, Liege wird nicht berührt 2 = Absinken mit Berühren der Liege 3 = Kein Abheben gegen Schwerkraft möglich 4 = Keine Bewegung (Plegie) |
| 7 <i>Extremitätenataxie</i> | 0 = Keine Ataxie 1 = Ataxie in einer Extremität 2 = Ataxie in zwei Extremitäten |
| 8 <i>Sensibilität</i> | 0 = Normal 1 = Geringer bis moderater Sensibilitätsverlust 2 = Schwerer Sensibilitätsverlust |

| Kategorie | Punkte |
|----------------------|--|
| 9 <i>Sprache</i> | 0 = Keine Aphasie 1 = Milde bis moderate Aphasie 2 = Schwere Aphasie 3 = Globale Aphasie, keine Kommunikation möglich |
| 10 <i>Dysarthrie</i> | 0 = Keine Dysarthrie 1 = Milde bis moderate Dysarthrie 2 = Schwere Dysarthrie |
| 11 <i>Neglect</i> | 0 = Kein Neglect 1 = Neglect, der nur eine Qualität betrifft 2 = Schwerer Neglect mit Halbseitenwahrnehmungsstörung oder mehr als eine Qualität betreffend |

Tabelle 4: NIHSS zur Beurteilung des Schweregrades des Schlaganfalls; übersetzt nach (LYDEN, 2017)

1957 wurde mit der „Rankin Skala“ ein weiteres Bewertungsschema entwickelt, mit der die Beeinträchtigung nach einem Schlaganfallereignis evaluiert werden kann (RANKIN, 1957). Viele Jahre später erfolgte eine Anpassung der Skala mit Umbenennung in die „modifizierte Rankin Skala“ (mRS, s. Tab. 5). Sie misst die funktionelle Unabhängigkeit gemäß der WHO-Kriterien (Körperfunktion, Aktivität und Partizipation) und umfasst sieben Kategorien der Beeinträchtigung von asymptomatisch (0) bis tot (6) (KASNER, 2006; VAN SWIETEN et al., 1988).

| Wert | Beschreibung |
|------|--|
| 0 | Keine Symptome |
| 1 | Keine signifikante Behinderung: Alle Alltagsaufgaben und -aktivitäten können ausgeführt werden |
| 2 | Leichte Behinderung: Es können nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausgeführt werden, jedoch wird keine fremde Hilfe benötigt |
| 3 | Moderate Behinderung: Fremde Hilfe wird benötigt, Patient kann aber selbstständig gehen |
| 4 | Mittelschwere Behinderung: Fremde Hilfe wird benötigt bei der Körperpflege und beim Gehen |
| 5 | Schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent und ständiger Bedarf an Pflege und Aufmerksamkeit |
| 6 | Tod |

Tabelle 5: Modifizierte Rankin Skala; nach (KASNER, 2006; VAN SWIETEN et al., 1988)

2.3.7 Schlaganfallspezifische Diagnostik

2.3.7.1 Präklinische Diagnostik

In der medizinischen Versorgung von Schlaganfallpatienten zählt jede Minute – auch heute noch gilt der Grundsatz „Time is brain“ (GOMEZ, 1993). Wichtig ist hierbei eine gut funktionierende Rettungskette, die auf ein zügiges Erkennen der Symptome durch Laienhelfer angewiesen ist. Mit Hilfe des „Face Arm and Speech Tests“ (FAST) wurde hierfür ein einfaches Instrument geschaffen:

- *Face (Gesicht)*: Patienten bitten zu lächeln – zeigt sich eine Asymmetrie des Gesichtes?
- *Arms (Arme)*: Patienten bitten, beide Arme nach vorne zu strecken – sinkt ein Arm ab?
- *Speech (Sprache)*: Patienten bitten, einen Satz nachzusprechen – ist die Sprache undeutlich?
- *Time (Zeit)*: Treffen ein oder mehr Zeichen zu? – Sofort den Notruf wählen! (HANKEY, BLACKER, 2015).

Leung et al. konnten zeigen, dass sich unter Verwendung des FAST-Tests ein deutlicher Zeitgewinn in der Versorgung erzielen lässt wie eine Reduktion der „onset-to-door“-Zeit (Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme) um bis zu 1,5 Stunden (LEUNG et al., 2020).

Einen weiteren Ansatz für eine effizientere präklinische Versorgung stellt das Konzept der sogenannten „Mobilen Stroke Units“ (MSU) dar. Hierbei handelt es sich um spezielle Rettungswagen, die mit einem mobilen CT und Notfalllabor ausgestattet sind und eine schnellere Diagnostik und somit Therapieeinleitung ermöglichen. Bisher haben sich die Mobilen Stroke Units jedoch noch nicht flächendeckend etabliert (KETTNER et al., 2017).

Nach Alarmierung des Rettungsdienstes und einer adäquaten präklinischen Versorgung steht der zügige Transport in ein Krankenhaus mit neuro(radio)logischer Fachdisziplin und einer „Stroke Unit“ im Fokus (HACKE, 2016).

2.3.7.2 Klinische Diagnostik

Innerklinisch bilden die (Fremd-)Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung die Grundlage der weiteren interdisziplinären Versorgung. Unter Berücksichtigung des „Time is brain“-Grundsatzes sollte ein Schlaganfallpatient spätestens zehn Minuten nach Erreichen der Klinik ärztlich untersucht worden sein und nach maximal 25 Minuten ein Schädel-CT erhalten haben („door-to-CT“-Zeit). Insgesamt sollte nach spätestens 60 Minuten mit der Einleitung einer Therapie begonnen werden („door-to-needle“-Zeit) (SADEGHI-HOKMABADI et al., 2016).

Nach der klinisch-neurologischen Untersuchung erfolgt unmittelbar die Bildgebung des Kopfes. Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und weiten Verbreitung ist die Computertomographie das Mittel der Wahl, alternativ kann jedoch auch eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt werden. Daneben sollte im Rahmen eines Routinelabors ein Blutbild mit Gerinnungswerten und Elektrolyten angefertigt werden und eine Messung des Blutzuckers erfolgen. Weiterhin gehören zur Basisdiagnostik ein EKG mit Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie.

Computertomographie beim Schlaganfall

Diagnostisch ist zunächst zu klären, ob ein Schlaganfall ischämischer oder hämorrhagischer Ursache vorliegt. Eine Bildgebung kann dabei vier elementare Fragen klären:

1. Hat der Patient eine intrakranielle Blutung?
2. Hat der Patient einen akuten Gefäßverschluss, der durch eine Lysetherapie und/oder eine mechanische Rekanalisation behandelt werden kann?
3. Ist ein „Infarktkern“ erkennbar?
4. Ist eine „Penumbra“ erkennbar? (TRENKLER, 2008).

Ein natives Schädel-CT reicht in der Regel zum Ausschluss einer Hirnblutung aus. Moderne Computertomographen ermöglichen im Rahmen eines sogenannten „Stroke-Protokolls“ neben der Nativaufnahme auch eine kontrastmittelgestützte CT-Angiographie zur Gefäßdarstellung und eine CT-Perfusion zur Beurteilung der Durchblutung des Hirnparenchyms. Bei der CT-Perfusion kann unter Beobachtung der Kontrastmittelan- und -abflutung eine Dichtezunahme bzw. Dichteabnahme registriert werden. Über die so entstehende „Zeit-Dichte-Kurve“ können verschiedene Parameter berechnet werden, die eine Aussage über den Blutfluss im Hirnparenchym liefern. Besonders relevant ist dies in Bezug auf eine mögliche „Penumbra“, die im Gegensatz zum Infarktkern potenziell zu rettendes Hirnparenchym („tissue at risk“) darstellt. Gelingt eine zeitnahe Reperfusion dieses Gebietes, können sich neurologische Funktionsstörungen oftmals zurückbilden (TRENKLER, 2008).

Bei der Auswertung der nativen kranialen Computertomographie sollte daneben ein besonderes Augenmerk auf „Ischämiefrühzeichen“ gelegt werden. Diese sind bereits nach kurzer Zeit bis wenige Stunden nach Symptombeginn zu sehen, kommen jedoch nur bei etwa 50% der ischämischen Schlaganfälle vor. Hierzu zählen unter anderem das „hyperdense Mediazeichen“, eine verstrichene Mark-Rinden-Differenzierung, eine verstrichene bzw. verschollene Gyrierung sowie ein abgeblaster Nucleus lentiformis (VILELA, ROWLEY, 2017).

Das „hyperdense Mediazeichen“ („hyperdense middle cerebral artery sign“, HMCAS) beschreibt eine Hyperdensität im Verlauf der A. cerebri media und gilt als Zeichen eines frischen thromboembo-

lischen Gefäßverschluss. Fehlt das Zeichen, kann ein Infarkt jedoch nicht ausgeschlossen werden (GÁCS et al., 1983). Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines hyperdensen Mediazeichens und eines schlechteren Patientenoutcomes aufzeigen (BASTIANELLO et al., 1991; VON KUMMER et al., 1994). Liegt das Schlaganfallereignis bereits einige Stunden zurück, zeigt sich im cCT (nach etwa 12-24 Stunden) eine Demarkierung in Form eines zunehmenden hypodensen Infarktareals.

Fallbeispiel 1: 89-jährige Patientin mit Hemiparese rechts, Fazialisparese rechts und motorischer Aphasie. NIHSS 9 Punkte.

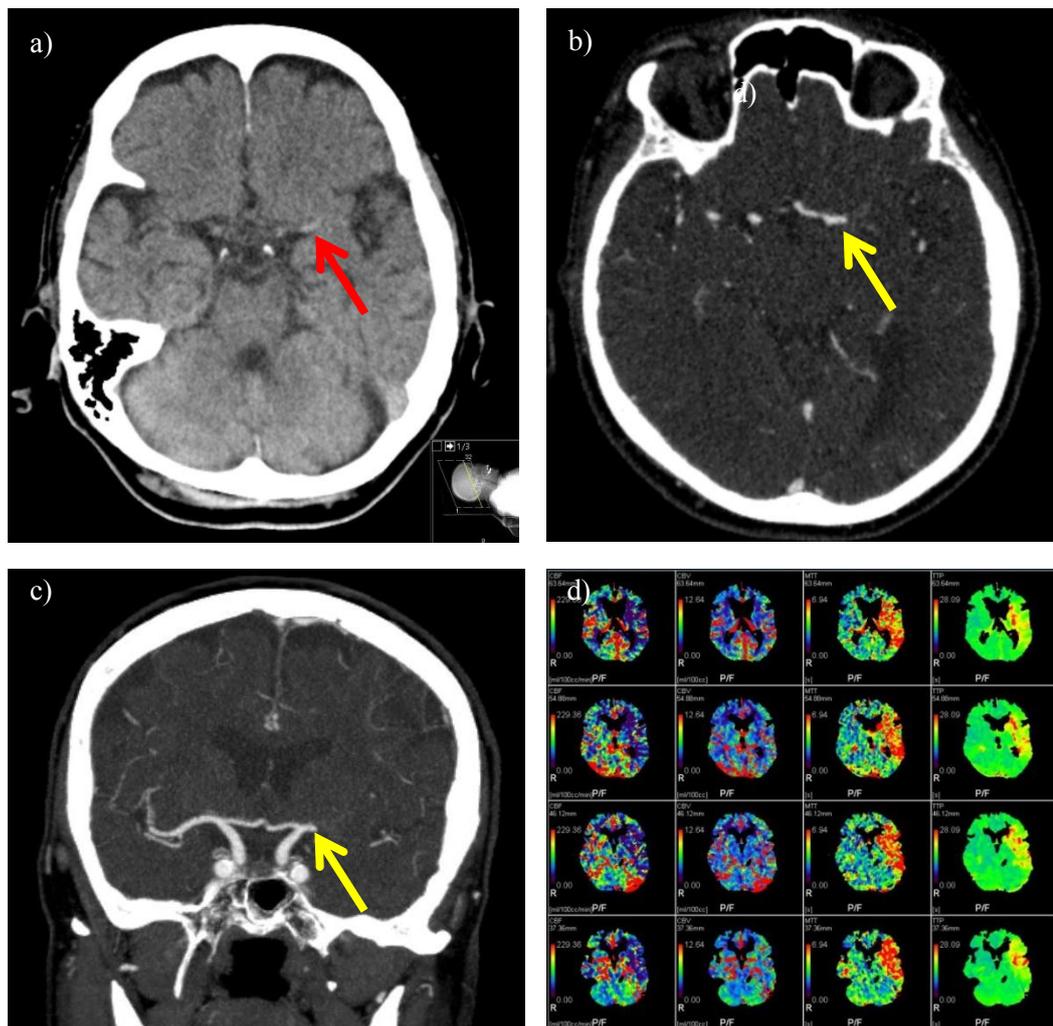


Abbildung 5: Notfallbildgebung bei Verdacht auf Schlaganfall mittels kranialer CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion. CT-grafisch gesicherter M1-Verschluss der A. cerebri media links.

a) Kurzstreckig hyperdense Darstellung der A. cerebri media links (roter Pfeil) im Sinne eines Ischämiefühzeichens („hyperdenses Mediazeichen“). b) und c) Korrelierend hierzu zeigt sich in der CT-Angiographie ein abrupter Kontrastmittelabbruch im M1-Segment der MCA links (gelber Pfeil). d) Perfusionsdefizit im Mediaströmgebiet links mit Nachweis einer erhaltungswürdigen Penumbra.

Weitere Diagnostik

Kann bei Verdacht auf eine SAB die Blutung im CT nicht abschließend ausgeschlossen werden, sollte zur weiteren Differenzierung eine Lumbalpunktion durchgeführt werden; zitiert nach (HANKEY, BLACKER, 2015).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren stellt die Doppler-/Duplexsonographie dar, mit der Gefäßstenosen oder -abbrüche nachgewiesen werden können.

Auch sollte eine Abklärung der Schlaganfallursache durchgeführt werden, bei der vor allem der Fokus auf den kardiovaskulären Risikofaktoren liegt. Neben einer ausführlichen Anamnese kann ein spezifisches Labor (z.B. Bestimmung des Homocysteins oder Durchführen einer Lipidelektrophorese) erfolgen sowie die Durchführung eines Langzeit-EKGs (Ausschluss eines Vorhofflimmerns), einer Langzeit-Blutdruckmessung und einer transösophagealen Echokardiographie (Ausschluss eines Persistierenden Foramen ovale oder einer Klappenveränderung) (BENDER et al., 2018).

2.3.8 Therapieoptionen

In den ersten Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall stehen drei Maßnahmen im Mittelpunkt:

1. Wiederherstellung des Blutflusses (Reperfusion)
2. Erhaltung der ischämischen Penumbra (Neuroprotektion)
3. Verhinderung eines frühen Wiederverschlusses (Thrombozytenaggregationshemmung) (HOWARD, 2016).

Wichtig ist eine zeitnahe Übernahme des Patienten auf eine „Stroke Unit“, bei der es sich um eine Spezialstation handelt, die auf die Akutversorgung von Schlaganfallpatienten spezialisiert ist. In einem interdisziplinären Team aus Neurologen, Internisten und Pflegekräften sowie Logopäden und Physiotherapeuten wird so eine optimale Therapie und Frührehabilitation gewährleistet.

2.3.8.1 Allgemeine Maßnahmen in der Akuttherapie

Zunächst stehen die Überwachung der Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und die Stabilisierung des Allgemeinzustandes im Mittelpunkt. Wichtig ist eine ausreichende Oxygenierung, weshalb Patienten mit einem (mittel-)schweren Schlaganfall 2-4 L Sauerstoff/min über eine Nasenbrille erhalten sollten.

Auch liegt bei einigen Patienten nach einem Schlaganfallereignis ein erhöhter Blutdruck vor. Zu be-

achten ist hierbei, dass der cerebrale Blutfluss vom arteriellen Mitteldruck abhängig ist und eine Senkung des Blutdrucks zu einer Senkung des Blutflusses im Gehirn führt. Erst bei systolischen Blutdruckwerten von > 220 mmHg wird eine Senkung initiiert, wobei in den ersten Tagen nach einem Schlaganfallereignis ein leicht hypertensiver Blutdruck toleriert wird.

Daneben empfiehlt die zum Studienzeitpunkt geltende Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie („Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“, 2012) eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels zur Vermeidung einer Hypo- oder Hyperglykämie sowie eine Behandlung bei Blutglucosespiegeln von > 200 mg/dl. Ebenfalls sollte auf eine Normothermie geachtet werden ($< 37,5^{\circ}\text{C}$), da sich erhöhte Temperaturen negativ auf den ischämischen Parenchymschaden auswirken. Auch sind ein ausgeglichener Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt empfehlenswert (BENDER et al., 2018; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2012; HACKE, 2016).

2.3.8.2 Medikamentöse Thrombolyse

Intravenöse Thrombolyse

Liegt dem Schlaganfall ein thromboembolischer Gefäßverschluss zugrunde, stellt das Auflösen des Blutgerinnsels (= Thrombolyse) ein mögliches Therapieverfahren dar. Zum Einsatz kommt das Fibrinolytikum „Alteplase“ bzw. „rt-PA“ („recombinant tissue plasminogen activator“), ein gentechnisch hergestellter rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator. Pharmakologisch handelt es sich um eine Serinprotease, die zunächst die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin fördert. Plasmin führt im Folgenden zu einer Spaltung des Fibrinnetzes im Blutgerinnsel und somit zu einer Auflösung des Thrombus (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011).

Basierend auf den Empfehlungen des Ad hoc Committee Australasia (2009) sollten folgende Kriterien bei der Indikationsstellung für eine intravenöse Thrombolyse Berücksichtigung finden:

- Symptombeginn innerhalb der letzten 3h
- Vorliegen eines messbaren klinischen Defizits (NIHSS > 0)
- Ausschluss einer Blutung oder einer anderen Ursache für den Schlaganfall im CT
- Alter des Patienten > 18 Jahre (LEVI, 2009).

Verschiedene Studien konnten daneben ein deutlich besseres Patientenoutcome nach Gabe einer intravenösen Thrombolyse mit rt-PA innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters (GROUP, 1995; HACKE et al., 2008; LEES et al., 2010). Zahlreiche weitere große randomisierte Studien zur intravenösen Thrombolyse bestätigten ebenfalls die Sicherheit und den Nutzen der Therapie (WAHLGREN et al., 2007; WAHLGREN et al., 2008). Laut zum Studienzeitpunkt geltender Leitli-

nie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie („Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“, 2012) wird deshalb bei einem ischämischen Schlaganfall eine intravenöse Therapie mit rt-PA innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters an Zentren mit Erfahrung mit dieser Behandlungsmethode empfohlen. In einem späteren Zeitfenster kann im Rahmen eines individuellen Heilversuchs ebenfalls nach ausführlicher Aufklärung eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt werden. Vor und während der Lysetherapie sollte dabei der Blutdruck < 185/110 mmHg betragen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2012).

Nach Ausschluss von Kontraindikationen (siehe hierzu auch Tab. 6) darf die Indikation zur Thrombolyse durch einen erfahrenen und in neurologischer Intensivmedizin ausgebildeten Arzt gestellt werden. Bestehen relative Kontraindikationen, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Die zu applizierende Dosis des Fibrinolytikums rt-PA beträgt 0,9 mg/kg Körpergewicht bei einer zulässigen Maximaldosis von 90 mg. Hierbei werden 10% der Gesamtdosis als Bolus intravenös injiziert und die restlichen 90% über eine Spritzenpumpe innerhalb von 60 Minuten verabreicht.

| Absolute Kontraindikationen | Relative Kontraindikationen |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Unklarer Zeitbeginn (z.B. „Wake-up Stroke“) • Koma/schwere Vigilanzminderung mit fixierter Blickdeviation und Hemiplegie • Leichte neurologische Defizite mit schnell rückläufiger Klinik • Krampfanfall bei Symptombeginn • Blutdruck bei wiederholten Messungen systolisch ≥ 185 mmHg und/ oder diastolisch > 110 mmHg • Klinischer Verdacht auf eine SAB, auch bei normalem CT • Verdacht auf septische Embolien • Heparin-gabe in den letzten 48 Stunden mit erhöhter partieller Thromboplastinzeit oder bei bekannter hämorrhagischer Diathese | <ul style="list-style-type: none"> • Schwere neurologische Defizite (NIHSS > 22) • Alter > 80 Jahren • CT: ausgedehnter Infarkt $> 1/3$ des Mediaterritoriums betreffend • Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten, aufgrund dessen das Blutungsrisiko den Nutzen der Thrombolyse übersteigt • Großer chirurgischer Eingriff in den letzten 14 Tagen • Frühere intrakranielle Blutung, Subarachnoidalblutung, arteriovenöse Malformation oder bekannte intrakranielle Neoplasie, aufgrund dessen der Kliniker ein höheres Blutungsrisiko als Nutzen der Thrombolyse sieht |

| Absolute Kontraindikationen | Relative Kontraindikationen |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • INR > 1,7 • Thrombozyten < 100.000/μl • Blutzucker < 2,8 mmol/L oder > 22,0 mmol/L | <ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt in den letzten 30 Tagen • Operation oder Biopsie an einem Hohlorgan in den letzten 30 Tagen mit der Gefahr einer unkontrollierbaren Blutung • Trauma mit inneren Verletzungen in den letzten 30 Tagen • Gastrointestinale Blutung oder Blutung in den Harnwegen in den letzten 30 Tagen mit der Gefahr einer unkontrollierbaren Blutung • Arterielle Punktion innerhalb der letzten 7 Tage in nicht-komprimierbarer Region • Schwere, fortgeschrittene oder tödliche Erkrankung, die den Erfolg der Lyse in Abwägung mit dem Risiko fraglich erscheinen lässt |

Tabelle 6: Absolute und relative Kontraindikationen für eine intravenöse Lyse; nach (LEVI, 2009)

Der Schweregrad des Schlaganfalls beeinflusst maßgeblich den Erfolg der intravenösen Thrombolyse. Je stärker das klinische Defizit und somit auch je höher der NIHSS, desto schlechter das Outcome. Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie oder eines erhöhten Blutzuckers ist mit einem schlechteren Therapieerfolg assoziiert (DEMCHUK et al., 2001). Im Rahmen einer intravenösen Thrombolyse kann es jedoch auch zu Komplikationen wie einem angioneurotischen Ödem mit Verlegung der Atemwege, einer intrazerebralen Blutung oder einem erneuten Schlaganfall kommen. Zu beachten ist ebenfalls der Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruck- und Blutzuckerwerten und dem deutlich gesteigerten Risiko einer Hirnblutung; zitiert nach (JANSEN, BRÜCKMANN, 2011).

Intraarterielle Thrombolyse

Seit den frühen 80er Jahren besteht zudem die Möglichkeit einer lokalen intraarteriellen Thrombolyse (ZEUMER et al., 1982). Hierfür wird mittels diagnostischer Angiographie ein Mikrokatheter in unmittelbare Nähe bzw. im Thrombus platziert. Zumindest theoretisch bietet diese Methode Vorteile,

da durch die direkte Lokalisation am Gefäßverschluss eine hohe Konzentration des Fibrinolytikums am Ort des Geschehens erzielt werden kann bei einer insgesamt geringeren Gesamtdosis und einer theoretisch niedrigeren Rate an systemischen Komplikationen (TRENKLER, 2008). Im Rahmen der randomisiert-kontrollierten PROACT-Studien zeigten Patienten mit einem A. cerebri media Verschluss unter intraarterieller Therapie mit Pro-Urokinase im 6h-Zeitfenster nach Symptombeginn ein deutlich besseres klinisches Outcome bei moderater Komplikationsrate (intrakranielle Blutung) (DEL ZOPPO et al., 1998; FURLAN et al., 1999). Der klinische Nutzen ist bis heute jedoch nicht abschließend geklärt. Laut zum Studienzeitpunkt geltender Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie („Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“, 2012) kann eine intraarterielle Thrombolyse bei Verschlüssen der A. carotis interna, der proximalen A. cerebri media oder der A. basilaris mittels Gewebsplasminogenaktivator oder Urokinase als individueller Heilversuch an spezialisierten Zentren durchgeführt werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2012). Aktuelle Studien beleuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer intraarteriellen Lysetherapie nach mechanischer Rekanalisation von Großgefäßverschlüssen. Erste Ergebnisse deuten auf eine Verbesserung des Outcomes hin, größere randomisierte Studien sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch erforderlich (ZAIDI et al., 2025).

2.3.8.3 Endovaskuläre Rekanalisationstherapie

Neben medikamentösen Therapieansätzen haben sich verschiedene Verfahren zur mechanischen Entfernung von Thrombusmaterial („Thrombektomie“) etabliert. Rha und Saver konnten durch eine 53 Studien umfassende Metaanalyse sowohl eine signifikante Verbesserung des Outcomes als auch eine geringere Mortalität nach Anwendung einer mechanischen Rekanalisation aufzeigen (RHA, SAVER, 2007).

Die zum Studienzeitpunkt geltende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie („Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie“, 2015) spricht eine Empfehlung zur Thrombektomie bei einem Verschluss einer großen Arterie im vorderen Kreislauf und klinisch objektivierbarem neurologischen Defizit aus, wobei die Leistenpunktion binnen sechs Stunden nach Symptombeginn erfolgen sollte. Bei ausgewählten Patienten kann nach erweiterter Bildgebung (z.B. Mismatch-Bildgebung) auch eine mechanische Rekanalisation außerhalb des sechsständigen Zeitfensters erwogen werden. Innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters empfiehlt sich weiterhin nach Ausschluss von Kontraindikationen die zusätzliche systemische Therapie mit rt-PA. Die endovaskuläre Therapie sollte so schnell wie möglich nach der Notfallbildgebung erfolgen, die Zeit zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Leistenpunktion sollte hierbei höchstens 90 Minuten betragen („door-to-groin“

time) und die Zeit von Leistenpunktion bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie 30 Minuten (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2015a).

Ablauf einer mechanischen Rekanalisation (s. Abb. 6)

Nach notfallmäßiger Narkoseeinleitung durch die Anästhesie erfolgt zunächst unter sterilen Bedingungen die Implantation einer kurzen Gefäßschleuse wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben. Anschließend erfolgt ein Wechsel auf eine lange Gefäßschleuse in Seldinger-Technik, die zunächst im Aortenbogen platziert wird. Über den Führungsdraht wird nun ein Selektivkatheter eingebracht, der zusammen mit der langen Schleuse in die ACC bzw. ACI der betroffenen Seite vorgeschoben wird (bei Verschlüssen des hinteren Stromgebietes in die A. vertebralis). Anschließend erfolgt die Anfertigung eines kontrastmittelgestützten Planungsbildes. In einem nächsten Schritt wird die lange Schleuse sowie der Selektivkatheter in das zum Thrombus führende Gefäß vorgeschoben. Im Folgenden wird der Selektivkatheter gegen einen Distal-Access-Catheter/Intermediate-Katheter (z.B. „SofiaTM-Mikroführungskatheter“ der Firma MicroVention-Terumo, Kalifornien, USA) ausgetauscht (s. Abb. 7). Es besteht nun die Möglichkeit, diesen Katheter unmittelbar proximal des Thrombus zu positionieren und durch Anlage eines Unterdrucks am distalen Ende des Intermediate-Katheters Thrombusmaterial zu bergen („Aspirationsmanöver“). Alternativ oder zusätzlich kann der Gefäßverschluss mittels Mikroführungsdraht sondiert werden, der innerhalb des Intermediate-Katheters vorgeschoben wird. Zusätzlich wird ein Mikrokatheter eingeführt (z.B. „Rebar-18-Mikrokatheter“ der Firma Medtronic), der distal des Gefäßverschlusses platziert wird. Nach kontrastmittelgestützter Lagekontrolle erfolgt anschließend der Austausch des Mikroführungsdrahtes gegen einen Stentretreiver (z.B. „SolitaireTM Stentretreiver“ der Firma Medtronic, Kalifornien, USA). Dieser kommt innerhalb des Mikrokatheters zu liegen und entfaltet sich bei Rückzug des Mikrokatheters. Unter kontinuierlicher Aspiration am Distal-Access-Catheter wird der entfaltete Stentretreiver herausgezogen („Kombiniertes Stentretreiver-Aspirations-Manöver“). Es erfolgt eine erneute kontrastmittelgestützte Kontrolle der cerebralen Perfusion.

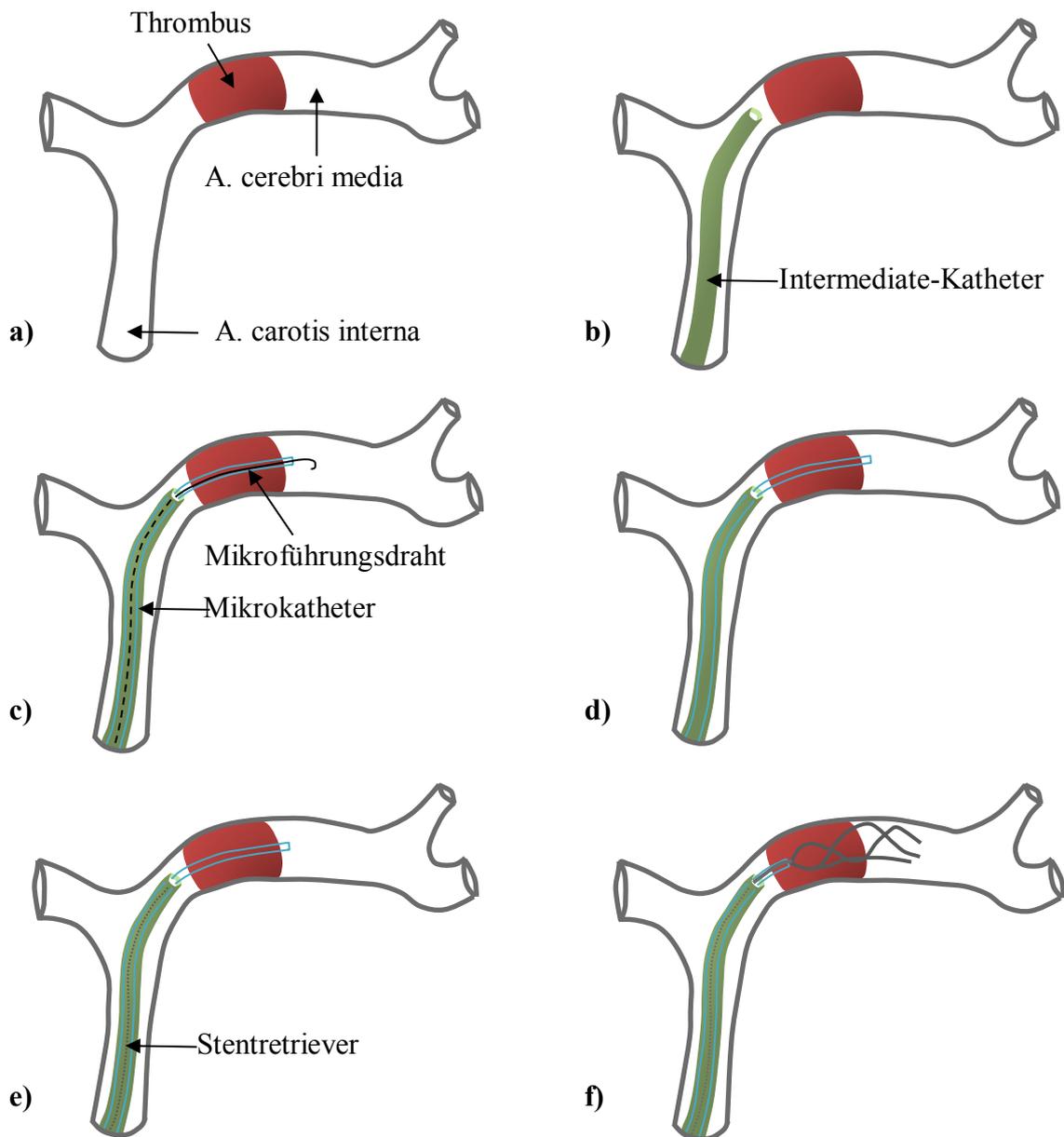


Abbildung 6: Ablauf einer mechanischen Rekanalisation mittels kombiniertem Stentretreiver-Aspirations-Manöver

a) Thrombusmaterial innerhalb der A. cerebri media. b) Vorbringen eines Intermediate-Katheters (z.B. „Sofia™-Mikroführungskatheter“ der Firma MicroVention-Terumo, Kalifornien, USA) unmittelbar proximal des Gefäßverschlusses. c) In coaxialer Technik Nachführen eines Mikroführungsdrahtes und Mikrokatheters. Passage des Thrombus mittels Mikroführungsdraht und anschließend drahtgestütztes Vorbringen des Mikrokatheters über das distale Thrombusende d) Rückzug des Mikroführungsdrahtes. Es verbleibt der Mikrokatheter mit Spitze distal des Verschlusses innerhalb des Intermediate-Katheters. e) Einbringen eines Stentretreivers mit Spitzenposition am distalen Ende des Mikrokatheters. f) Rückzug des Mikrokatheters in den Intermediate-Katheter, sodass sich der Stentretreiver im Thrombus entfalten kann.

Beispiele häufig verwendeter Devices in der Studie

Sofia™-Distal Access Catheter (Firma MicroVention Terumo, Kalifornien, USA)

Der Sofia Intermediärkatheter ist ein einlumiger flexibler Katheter (s. Abb. 7). Er ist in verschiedenen Größen erhältlich, z.B. mit einer Kathetergröße von 5 French, einer Länge von 115 cm bzw. 125 cm sowie einem inneren Lumen von 0,055 inch. Mit dem Sofia Plus Intermediärkatheter kamen Katheter

der Größe 6F mit einer Länge von 125 cm oder 131 cm und einem inneren Lumen von 0,070 inch auf den Markt, die vor allem für die Bergung größeren Thrombusmaterials von Vorteil sind (MICROVENTION).

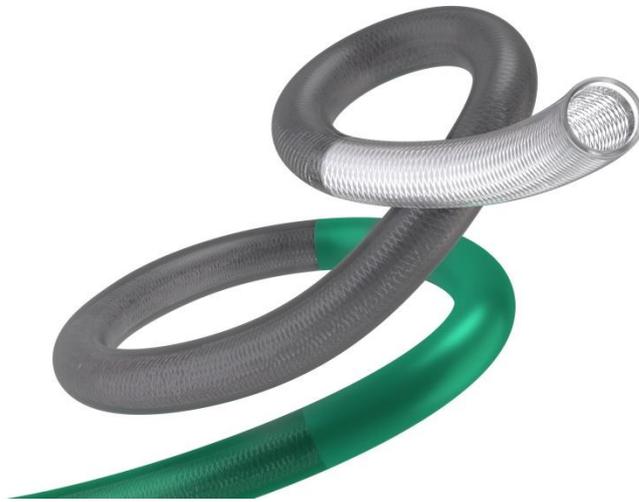


Abbildung 7: Sofia™-Distal Access Catheter (mit freundlicher Genehmigung der Firma MicroVention Terumo)

Solitaire™ Thrombektomie-System (Firma Medtronic, Kalifornien, USA)

Das Solitaire™ Thrombektomie-System ist der erste selbst-entfaltende und retrahierbare intrakranielle Nitinol-Stent, der zunächst zur stent-assistierten Behandlung intrakranieller Aneurysmen entwickelt worden war (s. Abb. 8 und 9). Das Thrombektomie Device ist in verschiedenen Größen erhältlich (z.B. 4 mm x 20 mm oder 6 mm x 40 mm) und ist seit Markteinführung stetig weiterentwickelt worden; zitiert nach (SIMGEN et al., 2021).

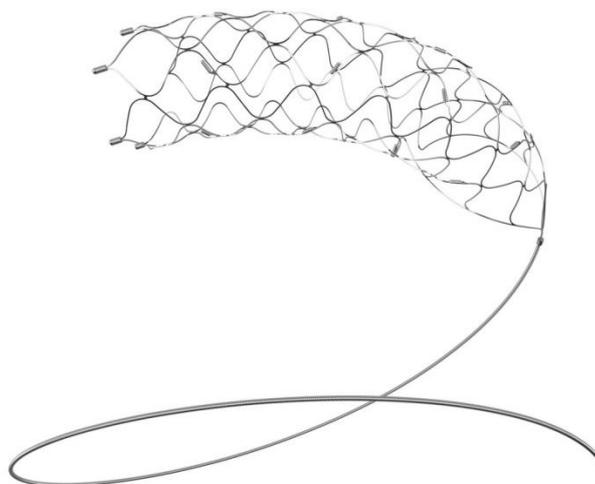
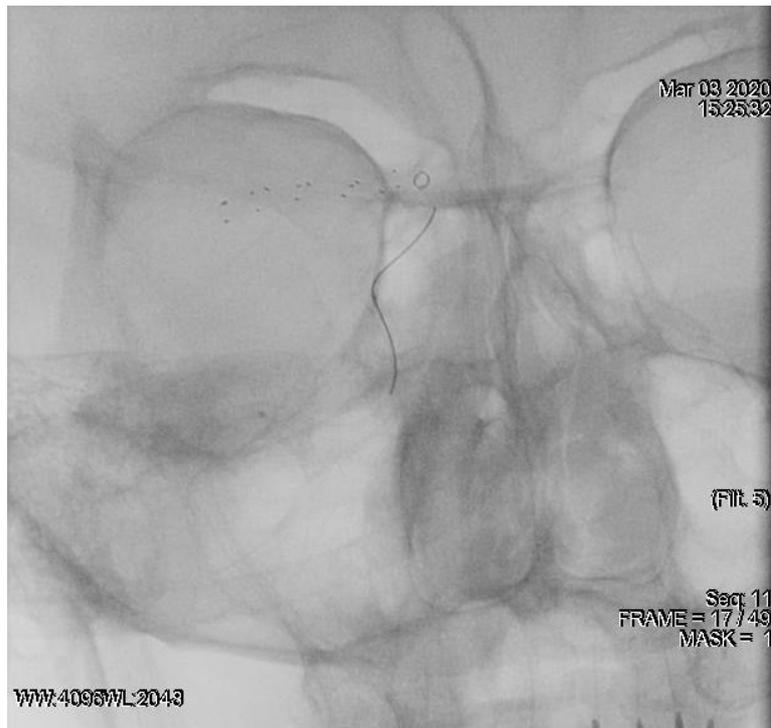


Abbildung 8: Solitaire™ Thrombektomie-System (mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)



**Abbildung 9: Entfalteter Solitaire Stentretreiver innerhalb der A. cerebri media rechts (DSA p.a.-Aufnahme)
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)**

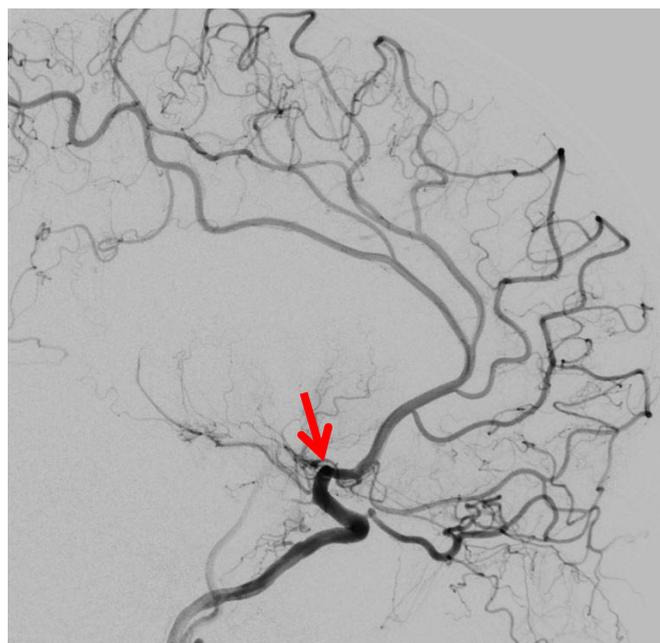
Evaluation des Rekanalisationserfolges

Zu Beginn der mechanischen Rekanalisation sowie am Ende der Intervention wird mit Hilfe des TICI-Scores („Thrombolysis in cerebral Infarction“) die cerebrale Perfusion in Bezug auf das verschlossene Gefäß beurteilt. Die initial von Higashida et al. entwickelte Bewertungsskala (HIGASHIDA et al., 2003) wurde zwischenzeitlich mehrfach modifiziert. 2013 erschien im Rahmen eines Konsenspapieres der modifizierte TICI-Score („mTICI“, siehe auch Tab. 7), der als Grundlage für die vorliegende Studie diente (ZAIDAT et al., 2013). Mit Weiterentwicklung der Bewertungsskala erfolgte 2014 die Einführung einer Subgruppe 2c, die einer nahezu vollständigen Reperfusion in Bezug auf den initialen Gefäßverschluss mit distal geringer Flussverzögerung in corticalen Gefäßen bzw. dem Vorhandensein kleiner distaler corticaler Emboli entspricht (GOYAL et al., 2014).

| TICI | Beschreibung |
|------|--|
| 0 | Keine Perfusion |
| 1 | Antegrade Perfusion distal des initialen Gefäßverschlusses, jedoch geringe oder langsame Reperfusion |
| 2 | |
| 2a | Antegrade Perfusion von weniger als der Hälfte des abhängigen Stromgebietes in Bezug auf den initialen Gefäßverschluss |
| 2b | Antegrade Perfusion von mehr als der Hälfte des abhängigen Stromgebietes in Bezug auf den initialen Gefäßverschluss |
| 3 | Vollständige antegrade Perfusion des abhängigen Stromgebietes in Bezug auf den initialen Gefäßverschluss ohne sichtbare Zeichen eines Verschlusses peripherer Äste |

Tabelle 7: Modifizierter TICI-Score nach Zaidat et al. (HIGASHIDA et al., 2003; ZAIDAT et al., 2013)

***Fallbeispiel:** 51-jähriger Patient. CT-grafisch gesicherter Verschluss der A. cerebri media links (M1-Segment). Sekundärverlegung. Klinisch zeigte der Patient eine Armplegie rechts sowie eine hochgradige Parese des rechten Beines, eine globale Aphasie sowie eine faziale Parese rechts. NIHSS 15 Punkte.*



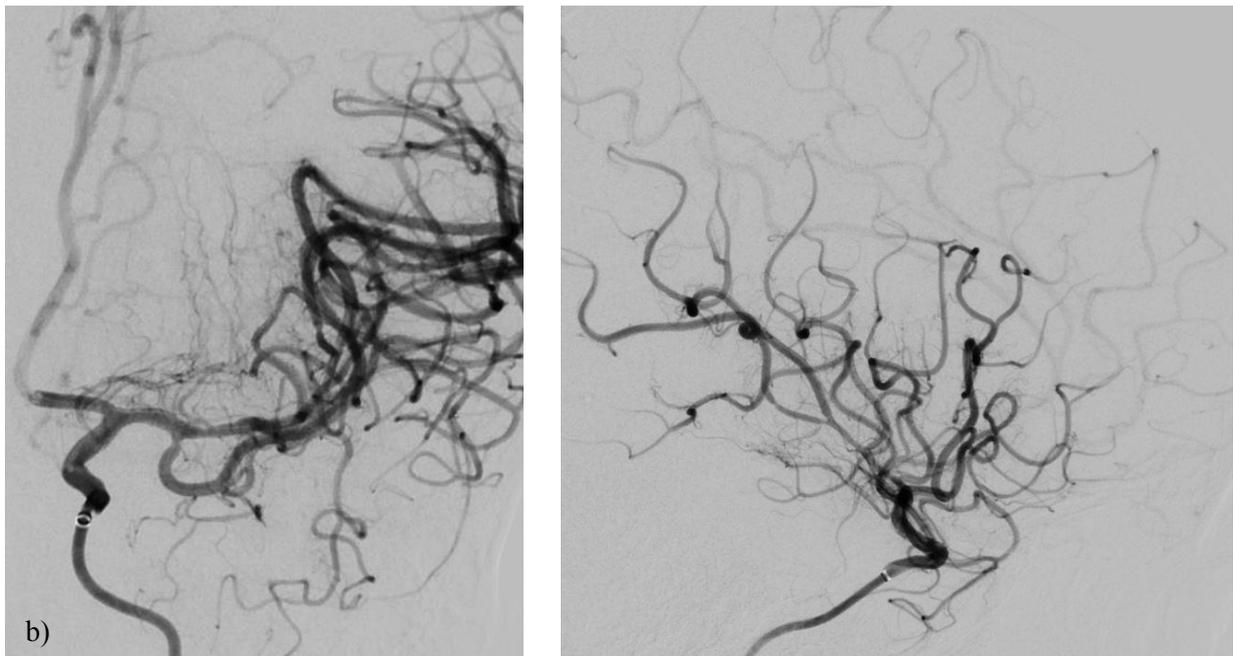


Abbildung 10: Mechanische Rekanalisation eines Gefäßverschlusses der MCA links (M1-Segment)

a) Angiographischer Ausgangsbefund in p.a. und seitlichem Strahlengang: Abrupter Kontrastmittelabbruch im M1-Segment der A. cerebri media links (Pfeil). Ausgangsbefund Tici: 0. b) Angiographischer Endbefund: Nach einmaliger Durchführung eines kombinierten Stentretreiver-/Aspirationsmanövers regelrechte Kontrastierung des M1-Segmentes der A. cerebri media links. Vollständige Perfusion des gesamten abhängigen Stromgebietes. Endbefund Tici: 3.

2.3.8.4 Sekundärprävention und Rehabilitation

Die Einleitung einer frühen Sekundärprävention spielt eine zentrale Rolle, um das Risiko eines erneuten Schlaganfalls zu reduzieren. Hierbei empfiehlt sich der dauerhafte Einsatz einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure („ASS“, 100 mg pro Tag) oder bei Unverträglichkeit mit Clopidogrel (75 mg pro Tag). Die Therapie sollte innerhalb von 48 Stunden nach einem Schlaganfallereignis initiiert werden. Eine Ausnahme bilden Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen anstelle der Thrombozytenaggregationshemmung eine Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) oder Cumarinen angezeigt ist. Daneben sollten Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall mit einem Statin behandelt werden, wobei ein Ziel-LDL-Cholesterinwert von < 100 mg/dl angestrebt wird. Die zum Studienzeitpunkt geltende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie („Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke“, 2015) empfiehlt weiterhin eine langfristige Einstellung des Blutdrucks auf Werte zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2015b).

Eine weitere Schlüsselrolle in der medizinischen Versorgung nimmt die Rehabilitation des Schlaganfallpatienten ein. Im Fokus steht die frühe und langfristige Förderung körperlicher, sprachlicher, kognitiver und psychosozialer Komponenten – je nach Symptomatik und Schweregrad der Defizite.

2.4 Histopathologie

Mit der Etablierung der mechanischen Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall eröffnet sich die Möglichkeit, gewonnenes Thrombusmaterial nicht nur makroskopisch sondern auch mikroskopisch zu begutachten. Die histopathologische Aufbereitung erfährt zunehmende klinische Bedeutung, da sie wichtige und wertvolle Informationen auch zur Klärung der Ursache des Schlaganfalls liefern kann (SPORNS et al., 2017).

2.4.1 Übersichts- und Spezialfärbungen

Nach vorangegangener Haltbarmachung von Gewebebestandteilen bestehen verschiedene Möglichkeiten zur mikroskopischen Untersuchung des Präparates. Mit Hilfe der Übersichtsfärbungen können Veränderungen des Gewebes und z.B. pathologische Gewebe und Nekrosen sichtbar gemacht werden, Spezialfärbungen hingegen ermöglichen eine Färbung spezifischer Zell- oder Gewebebestandteile. Routinefärbungen basieren auf elektrostatischen Wechselwirkungen, so besteht eine Wechselwirkung zwischen basischen Farbstoffen und sauren Gewebsbestandteilen (z.B. Hämatoxylin Farbstoff) sowie in umgekehrter Form zwischen sauren Farbstoffen und basischen Gewebsbestandteilen (z.B. Eosin Farbstoff). Saure bzw. basophile Strukturen färben sich blau, während basische bzw. azidophile Strukturen rot erscheinen (ULFIG, 2011). Detaillierte Informationen über die in der vorliegenden Studie verwendeten Färbemethoden siehe Tabelle 8.

| | Färbemethode | Anwendung |
|----------------------------|---|---|
| <i>Übersichtsfärbungen</i> | Hämatoxylin-Eosin (HE) | Histopathologische Übersichtsfärbung (exemplarisch blau: z.B. Zellkerne/Bakterien, rot: z.B. Erythrozyten/Zytoplasma) |
| | Giemsa | Zytopathologische Übersichtsfärbung, Differenzierung Blutbestandteile |
| <i>Spezialfärbungen</i> | Elastica-van-Gieson (EvG) | Darstellung von Veränderungen des Bindegewebes |
| | Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS-Reaktion) | Nachweis von Polysacchariden, Glykoproteinen, Muzinen oder Glykolipiden |
| | Ladewig | Kollagenfasern und elastische Fasern |
| | Gomori | Darstellung retikulärer Fasern |
| | Berliner-Blau-Reaktion (Fe) | Nachweis von Eisen |
| | Naphthol-AS-D-Chloracetatesterase (CAE) | Neutrophile Granulozyten |
| | Gram | Darstellung von grampositiven bzw. gramnegativen Bakterien |

Tabelle 8: Übersicht der verwendeten Färbemethoden in der Studie

2.4.2 Immunhistologie

Mit Hilfe von Antikörpern lassen sich verschiedene Strukturen identifizieren und lokalisieren. Es kommt zu einer Reaktion zwischen den Antigenen (ein Protein dient z.B. als Antigen) und den Antikörpern, die mit Hilfe einer immunhistologischen Färbung sichtbar gemacht werden kann. Hierbei wird unterschieden zwischen einer direkten und einer indirekten Nachweismethode: Bei dem direkten Verfahren werden die für die Farbreaktion verantwortlichen Markermoleküle (z.B. ein fluoreszierender Farbstoff) direkt an den Antikörper geheftet. Im Gegensatz dazu kommen bei der indirekten Methode zwei Antikörper zum Einsatz, wobei der Sekundärantikörper mit einem Markermolekül gekoppelt wird und zum Nachweis des Primärantikörpers dient. Tabelle 9 zeigt die am Universitätsklinikum des Saarlandes verwendeten immunhistochemischen Marker im Rahmen der histopathologischen Begutachtung geborgener Thromben beim ischämischen Schlaganfall.

| Immunhistochemischer Marker | Vorkommen |
|------------------------------------|---|
| CD3 | T-Lymphozyten |
| CD8 | Zytotoxische T-Lymphozyten |
| CD20 | B-Lymphozyten |
| CD34 | Endothelzellen, Hämatopoetische Stammzellen |
| CD68 | Monozyten, Makrophagen |

Tabelle 9: Übersicht der verwendeten Immunhistochemischen Marker in der Studie

2.5 Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Bisher gibt es nur wenige Studien, die im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalles Thromben hinsichtlich ihrer Zusammensetzung untersuchen und in einem nächsten Schritt den möglichen Einfluss auf die bildgebenden Verfahren, die Akuttherapie und die Sekundärprophylaxe beleuchten (DE MEYER et al., 2017; MARDER et al., 2006).

In der vorliegenden Studie soll der Fokus sowohl auf Gefäßverschlüsse der vorderen als auch der hinteren Zirkulation gelegt werden. Hierbei werden vor allem folgende Fragestellungen beleuchtet:

1. Ist die Studienpopulation hinsichtlich demographischer Parameter (z.B. Alters- und Geschlechterverteilung), dem zugrundeliegenden Risikoprofil und in Bezug auf die Infarkt- Basisparameter (z.B. Lokalisation des Gefäßverschlusses, NIHSS prä- und postinterventionell) repräsentativ für eine Schlaganfallstudie?
2. Lässt sich ein Zusammenhang zwischen der neuropathologischen Diagnose und der Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien herstellen? Kann die neuropathologisch detektierte Thrombusmorphologie Hinweise auf die klinische Schlaganfallursache bieten?
3. Hat die Thrombuszusammensetzung einen Einfluss auf den CT-grafischen Bildbefund?
4. Beeinflusst die Thrombuszusammensetzung den Interventionsverlauf und das angiographische Ergebnis (mTICI)?

3. Material und Methode

Die vorliegende Arbeit wurde am 15.07.2019 von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (BU 151/19) genehmigt und als retrospektive Studie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (Saar) durchgeführt.

3.1 Patientenkollektiv

Als primäres Einschlusskriterium galt ein ischämischer Schlaganfall im vorderen (A. carotis interna und ihre Abgänge) bzw. hinteren Stromgebiet (A. basilaris), der durch eine mechanische Rekanalisation therapiert wurde. 287 Patienten erfüllten im Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich Juni 2019 am Universitätsklinikum des Saarlandes dieses Kriterium. In die endgültige Auswertung wurden davon diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen der Thrombektomie neuropathologisch analysierbare Thromben aus den hirnersorgenden Gefäßen geborgen werden konnten. Insgesamt erfüllten 203 Patienten diese Kriterien.

3.2 Datenerhebung

Zunächst erfolgte die Dokumentation aller Patienten, die im Studienzeitraum eine mechanische Rekanalisation in der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des UKS erhielten und das primäre Einschlusskriterium (siehe 3.1) erfüllten.

Mit Hilfe des Klinikinformationssystems „SAP“ (SAP SE, Walldorf) wurden zahlreiche demographische Daten (Geschlecht, Geburtsdatum) sowie klinische Parameter der Patienten erfasst. Hierzu wurden die elektronische Patientenakte sowie der IQS88-Bogen (Bogen zur Erfassung wesentlicher Informationen zum Schlaganfall bei Aufnahme im Universitätsklinikum des Saarlandes) ausgewertet. Zu den akquirierten Daten zählten:

- Informationen zum Schlaganfall:
 - Wann ereignete sich der Schlaganfall (Datum)?
 - Wie viel Zeit verging zwischen Symptombeginn und Ankunft am Universitätsklinikum (in Minuten)?
 - Handelte es sich um einen „Wake-up-Stroke“? Wenn ja, wann wurde der Patient zuletzt gesund gesehen (Uhrzeit)?
 - Wurde der Patient lysiert? Wenn ja, wie viele Minuten nach Symptombeginn und mit welcher Dosierung?
 - Welche Ursache des Schlaganfalls gemäß TOAST-Kriterien wurde durch die behandelnden Neurologen angenommen?

- Laborparameter:
 - Aufnahme-Hämatokrit (in Prozent)
 - C-Reaktives Protein, CRP (in mg/l)
 - Leukozyten Anzahl (10^9 pro l)
 - Harnsäure (in mg/dl, bis max. einschließlich Tag 7 nach Schlaganfallereignis)
- Bestehendes Tumorleiden (ja/nein, wenn ja: welches)
- Vormedikation:
 - Keine
 - Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS)
 - Duale Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS und Clopidogrel)
 - Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar)
 - Direkte orale Antikoagulantien (z.B. Rivaroxaban)
 - Sonstige (z.B. Niedermolekulares Heparin)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren (ja/nein):
 - Bereits erlittener Schlaganfall
 - Rauchen
 - Arterielle Hypertonie
 - Koronare Herzkrankheit
 - Diabetes mellitus
 - Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie
 - Vorhofflimmern
 - Hyperurikämie/Gicht
- mRS-Score bei Aufnahme (IQS88-Bogen) und bei Entlassung (Rekonstruktion aus dem stationären Entlassbrief)
- sowie der NIHSS präinterventionell sowie postinterventionell (erster erhobener NIHSS postinterventionell auf Stroke-Unit), sofern dieser nicht aus dem Interventionsbefund eruierbar war.

Für die radiologische Datenakquise und -auswertung wurde das Programm Sectra PACS („Picture Archiving and Communication System“; SECTRA AB, Linköping, Schweden) verwendet. Zunächst erfolgte im initial bei Patientenaufnahme durchgeführten cCT (dünnschichtig 0,5 mm, nativ ohne Kontrastmittel) die Messung der Dichte im thrombosierte Gefäß (vorzugsweise zentral im Thrombus) mit einer definierten ROI-Größe von 4 mm^2 . Im Anschluss wurde selbige Messung im kontralateralen Gefäß vorgenommen, sofern der Verschluss im vorderen Stromgebiet lokalisiert war. Daneben wurde die Dichte im dorsalen Anteil des Sinus sagittalis superior erfasst (s. Abb. 11).

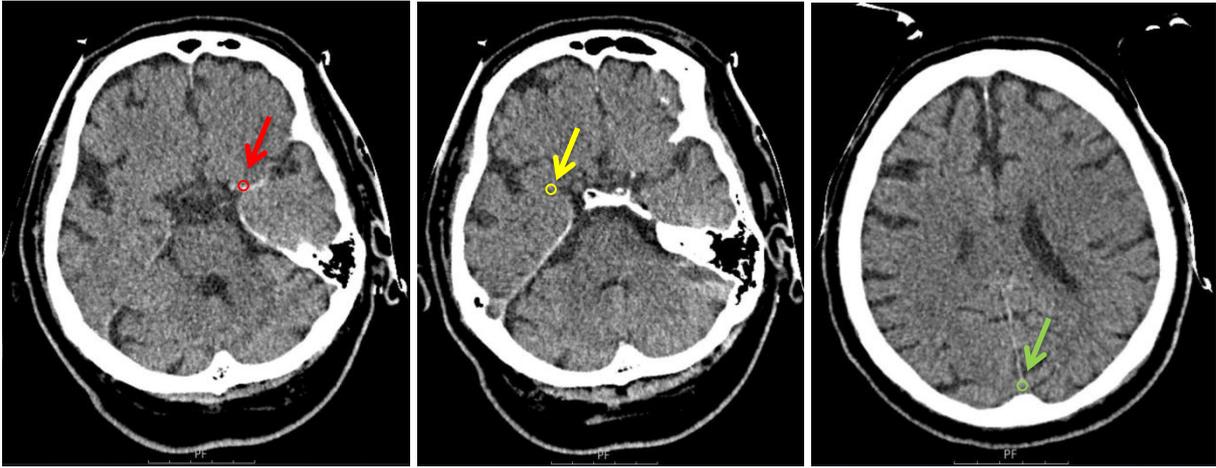


Abbildung 11: Dichtemessung innerhalb des verschlossenen Gefäßes (roter Kreis), innerhalb des kontralateralen Gefäßes (gelber Kreis) sowie im distalen Anteil des Sinus sagittalis superior (grüner Kreis) (natives CCT)

Weiterhin wurden angiographische Daten aus den zugrundeliegenden Befunden der mechanischen Rekanalisation gewonnen. Hierzu zählte die Dokumentation

- des thrombosierte Gefäßes sowie
- des mTICI Scores prä- und postinterventionell und ggf. NIHSS postinterventionell (sofern erhoben),
- die Zeit der Flusswiederherstellung (vergangene Zeit in Minuten zwischen Symptombeginn und letzter Bildserie nach Bergung des Thrombus)
- die Dauer der Intervention (Zeit in Minuten zwischen Leistenpunktion und -verschluss; waren die Zeiten nicht aus dem radiologischen Befund eruiert, wurde der Interventionsbogen zu Rate gezogen. Wurde auch hier keine Zeit erfasst, erfolgte eine annäherungsweise zeitliche Rekonstruktion [1. Serie der hirnersorgenden Gefäße minus 10 min als Beginn, letzte Serie der hirnersorgenden Gefäße plus 5 min als Ende der Intervention]),
- des verwendeten Materials während der Intervention (Schleusen, Mikrokatheter und -drähte, Aspirationskatheter und Stentretreiver sowie Stents; hier erfolgte ein Abgleich mit den Interventionsbögen) und
- der Anzahl und Art der Interventionsdurchgänge.

Im letzten Schritt erfolgte die retrospektive Auswertung der gewonnenen Thromben auf Grundlage der neuropathologischen Befunde. Da zum Studienzeitpunkt noch kein einheitliches histopathologisches Befundungsschema und somit keine Vergleichbarkeit der Ergebnisse vorlag, wurden die gewonnenen Thromben in Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes nachträglich erneut mit Hilfe eines standardisierten Bogens (s. Abb. 12) manuell aus-

gewertet. Das standardisierte Protokoll umfasste die Färbungen HE, PAS, EvG, Ladewig, Gomori, Giemsa, CAE, Fe und Gram sowie die immunhistochemischen Marker CD3, CD8, CD20, CD34 und CD68. In die Datenerhebung floss dabei der mengenmäßig rote bzw. weiße Anteil am Thrombus in Prozent ein. Die Erfassung der Monozyten und Granulozyten erfolgte hierbei über eine Quantifizierung in „keine“, „wenig“ ($\leq 20\%$), „mäßig“ (30-40%) und „viel“ ($\geq 50\%$). Erfasst wurden weiterhin die Menge an Fibrin („kein“, „wenig“, „mäßig“, „viel“) sowie das Vorhandensein von Endothelzellen (ja/nein) und Siderophagen (ja/nein) und – falls vorhanden – von Bakterien (ja/nein). Darüber hinaus wurde eine mögliche Mineralisation und Fibroblasteneinsprossung (jeweils ja/nein) festgehalten. Immunhistochemisch wurde besonderes Augenmerk auf CD3, CD8, CD20 und CD68 (Monozyten und Makrophagen) gelegt und ebenfalls quantifiziert in „keine“, „wenige“, „mäßige“, „viele“. Ausnahme bildeten hierbei die Makrophagen, die mit ja/nein quantifiziert wurden. Zeigten sich im geborgenen Thrombus Fremdmaterial, wurde auch dies dokumentiert (ja/nein). Zuletzt erfolgte die Zuordnung der asservierten Thromben hinsichtlich ihrer Entstehungsart in Abscheidungsthromben, Gerinnungsthromben und gemischte Thromben. In wenigen Fällen konnte aus der Dokumentation nicht entnommen werden, welcher Morphologie der Thrombus zugeordnet werden kann, sodass dieser der Kategorie „nicht näher bezeichnet“ zugeteilt wurde. Für die histopathologische Begutachtung wurde ein Olympus BX50 Mikroskop verwendet.

| | |
|----------------------|--------------------------------|
| Pat.-Name: | |
| Geburtsdatum: | Datum der Nachbefundung: _____ |
| Fallnummer: | |

| | | Anmerkungen |
|--|---|---|
| Roter Anteil Thrombus | _____ % | |
| Weißer Anteil Thrombus | _____ % | |
| Mineralisation | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Fibroblasteneinsprossung | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Fremdmaterial | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Fibrin | | |
| - im roten Anteil des Thrombus | Keins <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| - im weißen Anteil des Thrombus | Keins <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| Granulozyten im weißen Anteil des Thrombus (Chloracetatesterase) | Keine <input type="checkbox"/> Wenige <input type="checkbox"/> Mäßige <input type="checkbox"/> Viele <input type="checkbox"/> | |
| Siderophagen | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| Bakterien | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | |
| CD3 | Kein <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| CD8 | _____ %, entsprechend Kein <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| CD20 | Kein <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| CD34 (Endothelzellen) | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> | Einzelne Endothelzellen <input type="checkbox"/> Endothelzellen durchsetzt <input type="checkbox"/> Part. Endothellzellüberzug <input type="checkbox"/> |
| CD68 (Monozyten) | Kein <input type="checkbox"/> Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |
| CD68 (Makrophagen Abräumreaktion) | Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Wenn Ja: Wenig <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Viel <input type="checkbox"/> | |

Diagnose:

Abbildung 12: Protokoll zur histopathologischen Begutachtung der Thromben

3.3 Statistische Analyse

Die zu erfassenden Parameter wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengetragen. Mit Hilfe des Statistikpakets SAS für Windows Version 9.4 (SAS Institute Inc., North Carolina) erfolgten die statistischen Auswertungen in Kooperation mit der Firma StaBiL (Statistische und Biometrische Lösungen, Zweibrücken) und dem Medizinphysiker der Neuroradiologie Dr. rer. nat. Martin Backens

Alle Studienvariablen wurden deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden mit n (Größe der Stichprobe), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Qualitative Variablen wurden durch Häufigkeiten und Prozentsätze ausgedrückt.

Als statistische Testverfahren kamen der X^2 -Test bzw. der Exakte Test nach Fisher zum Einsatz sowie der Mann-Whitney-U-Test. Wenn der p-Wert des Exakten Tests von Fisher nicht berechnet werden konnte, wurde stattdessen der durch Monte-Carlo-Schätzung erhaltene p-Wert angegeben.

Mittels univariater Analyse wurde zunächst der Einfluss potentiell relevanter prädiktiver Faktoren auf die abhängige Variable bewertet. Faktoren, die im univariaten Modell auf einem 5%-Niveau signifikant waren, wurden mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse weiter analysiert. Zur Bestimmung der besten Untergruppe der prädiktiven Faktoren im multiplen Regressionsmodell wurde eine Rückwärtselimination angewandt. Das Regressionsmodell wurde entsprechend der abhängigen Variable ausgewählt (binäres Ergebnis - logistische Regression; kategoriales Ergebnis - multinomiale logistische Regression). Quantitative abhängige Variablen wurden durch Median-Split dichotomisiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

Von 287 Patienten erfüllten im Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich Juni 2019 insgesamt 203 Patienten die Einschlusskriterien. Bei den verbliebenen 84 Patienten lag kein aus der Thrombektomie gewonnenes Thrombusmaterial vor, sodass keine neuropathologische Auswertung erfolgen konnte.

Demographische Daten

Von 203 Patienten waren 98 männlichen (48,3%) und 105 weiblichen (51,7%) Geschlechtes. Das Alter der zugrundeliegenden Studienpopulation betrug 20,4 – 93,4 Jahre. Das mittlere Alter war $74,2 \pm 13,61$, das mediane Alter 77,9 Jahre (s. Abb. 13).

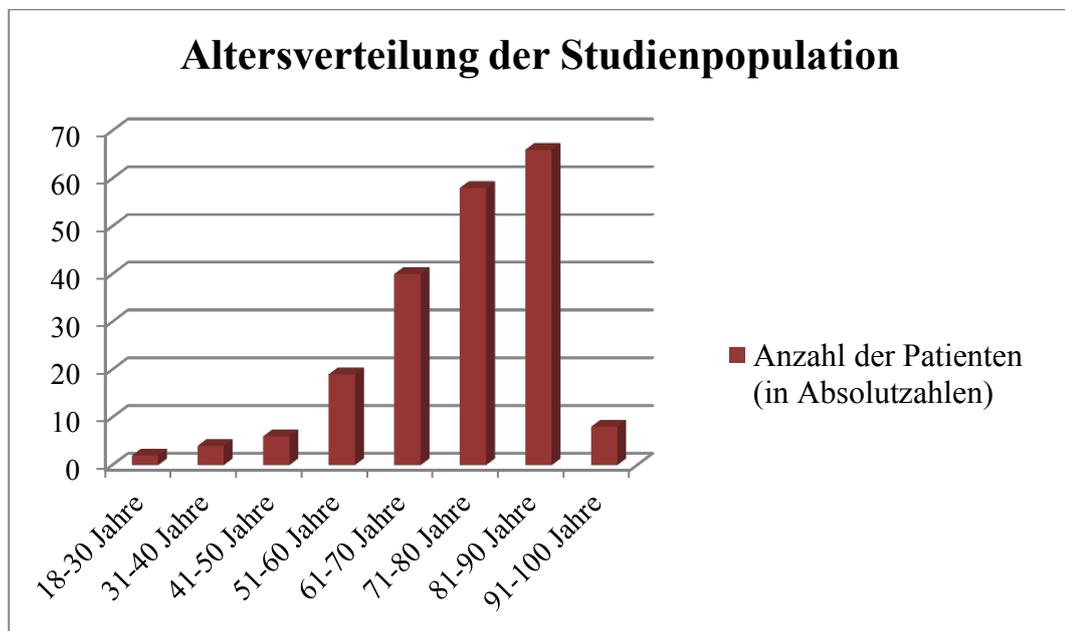


Abbildung 13: Altersverteilung der Studienpopulation

Risikofaktoren

75,4% der betroffenen Patienten erlitten erstmalig einen Schlaganfall, wohingegen 24,6% der betroffenen Patienten bereits mindestens einen Schlaganfall in der Vergangenheit erlebten.

Der am häufigsten detektierte Risikofaktor stellte eine arterielle Hypertonie dar und konnte bei 78,8% der Patienten gefunden werden. Zweithäufigster Risikofaktor stellte Vorhofflimmern mit 49,3% der Fälle dar. 20,2% der Studienpopulation wiesen im Risikoprofil einen Diabetes mellitus auf und 12,3% der Patienten waren zum Ereigniszeitpunkt aktiver Raucher bzw. wiesen eine langjährige Raucheranamnese auf (s. Abb. 14). Im Rahmen der Erhebung fiel neben den klassischen mit

Schlaganfall assoziierten Risikofaktoren eine Häufung an Patienten mit gesicherter Hyperurikämie/Gicht bzw. zum Zeitpunkt des Schlaganfalls pathologisch erhöhten Harnsäurewerten auf (22,2% der Patienten). Weitere 11,3% der Patientenpopulation konnten hinsichtlich eines Hyperurikämie/Gicht Risikoprofils nicht evaluiert werden aufgrund fehlender Angaben im Arztbrief bzw. einer fehlenden Bestimmung des Harnsäurespiegels im Labor innerhalb von sieben Tagen nach Schlaganfallereignis.

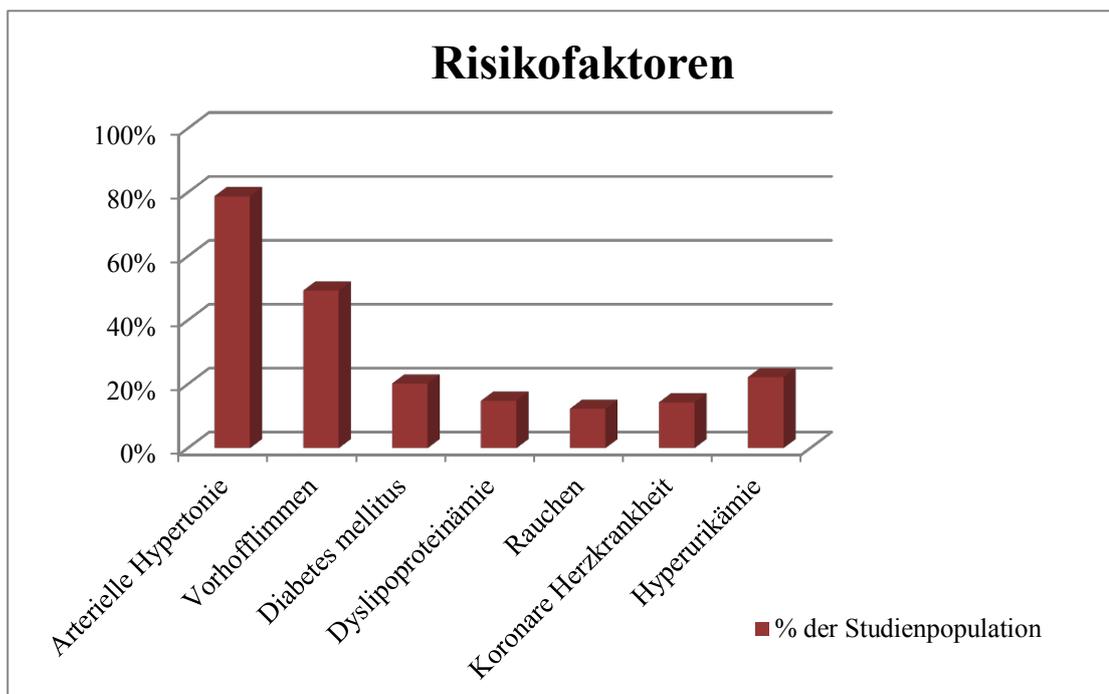


Abbildung 14: Risikoprofil der Studienteilnehmer

Vormedikation

49,3% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls gerinnungshemmende Medikamente (z.B. ASS oder Direkte orale Antikoagulantien) ein. Am häufigsten war hierbei die einfache Thrombozytenaggregationshemmung vertreten in 24,1% der Fälle, gefolgt von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) mit 10,3% (s. Tab. 10).

| Gerinnungshemmende Vormedikation | Total N=203 |
|--|-------------|
| Einfache Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS) | 49 (24,1 %) |
| Duale Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS und Clopidogrel) | 3 (1,5 %) |
| Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) | 18 (8,9 %) |
| Direkte orale Antikoagulantien (z.B. Rivaroxaban) | 21 (10,3 %) |

| Gerinnungshemmende Vormedikation | <i>Total N=203</i> |
|--|--------------------|
| Sonstiges (z.B. niedermolekulares Heparin) | 6 (3,0 %) |
| Kombination aus einfacher Thrombozytenaggregationshemmung und DOAK | 2 (1,0 %) |
| Kombination aus dualer Thrombozytenaggregationshemmung und DOAK | 1 (0,5 %) |

Tabelle 10: Gerinnungshemmende Vormedikation der Studienpopulation

Infarkt-Basisparameter

Bei 15,3% der Schlaganfälle handelte es sich um „wake-up-strokes“. Bei weiteren 5,4% der Fälle konnte aufgrund fehlender Informationen retrospektiv nicht abschließend geklärt werden, ob ein „wake-up-stroke“ vorlag.

Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Klinik nach Symptombeginn betrug $186,0 \pm 165,4$ Minuten (Median 147 Minuten; Min-Max 0-940 Minuten). Ausgeschlossen hiervon sind drei Patienten, die eine „time to door“ Zeit von über 24 Stunden aufweisen und zu einer deutlichen Verzerrung der Auswertung führen würden. In zwei dieser Fälle liegt ein sehr langes Zeitfenster vor aufgrund des fremdanamnestisch angegebenen Zeitpunktes, an dem der Patient das letzte Mal gesund gesehen worden sei. In einem dritten Fall erfolgte die Zuverlegung eines Patienten mit primären Schlaganfallereignis im Ausland sowie sekundärem Großgefäßverschluss. Die geringste Zeit mit 0 Minuten erhielten Patienten mit innerklinischem Schlaganfallereignis (UKS).

Gemäß der TOAST-Kriterien (s. Kapitel 2.3.3) konnten klinisch 50,2% der Schlaganfälle kardioembolischen Ereignissen zugeordnet werden. In 27,1% der Fälle konnte die Ursache nicht final geklärt werden und in 18,2% der Fälle stellte sich eine Makroangiopathie als Ursache heraus (s. Abb. 15). In zwei Fällen konnte die Ursache des Schlaganfalles weder dem IQS88-Bogen noch dem Arztbrief entnommen werden.

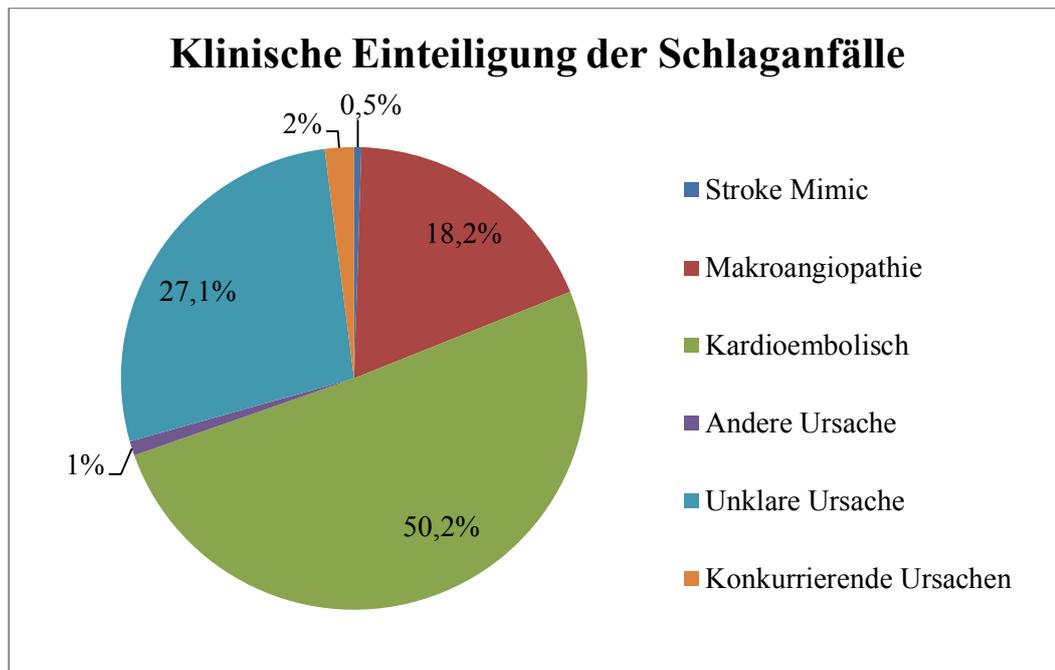


Abbildung 15: Klinische Einteilung der Schlaganfälle gemäß TOAST-Kriterien

Labor

Die Laborwerte wurden entsprechend dem vorgegebenen alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiches des Universitätsklinikums des Saarlandes als „normal“ oder „abnormal“ klassifiziert, wobei „abnormal“ sowohl Werte unter- als auch oberhalb des Referenzwertes zusammenfasst.

In 55,2% der Fälle lagen pathologische Werte des Hämatokrits vor. 51,7% der Patienten hatten ein pathologisches CRP (C-reaktives Protein) und weitere 38,4% der Patienten eine pathologische Leukozytenanzahl.

4.2 Thromben

4.2.1 Lokalisation des Gefäßverschlusses

Die meisten Gefäßverschlüsse waren mit 89,7% im vorderen Stromgebiet lokalisiert. Hiervon wurden die meisten Thromben linkshirnig geborgen (57,7% linkshirnig vs. 42,3% rechtshirnig). Die häufigste Verschlusslokalisation innerhalb der A. cerebri media stellte das M1-Segment dar (s. Tab. 11).

| <i>Lokalisation des Gefäßverschlusses</i> | <i>Total N=203</i> |
|---|--------------------|
| A. carotis interna | |
| Extrakranielle A. carotis interna | 25 (12,3 %) |
| Intrakranielle A. carotis interna (außer Carotis-T) | 10 (4,9 %) |
| Carotis-T | 48 (23,6 %) |
| A. cerebri media | |
| M1-Segment | 93 (45,8 %) |
| M2-Segment | 39 (19,2 %) |
| M3-Segment | 2 (1,0 %) |
| A. cerebri anterior | |
| A1-Segment | 1 (0,5 %) |
| A2-Segment | 4 (2,0 %) |
| A3-Segment | 1 (0,5 %) |
| A. basilaris | 21 (10,3 %) |

Tabelle 11: Häufigkeit der Gefäßverschlüsse nach Gefäßlokalisierung

4.2.2 Thrombuseigenschaften nach radiologischen und histopathologischen Gesichtspunkten

Thrombusdichte

Die mittlere Thrombusdichte betrug $56,3 \pm 8,5$ HU, die mediane Thrombusdichte 56,5 HU (Min-Max: 35,0-79,0 HU). Die mittlere Dichte des kontralateralen Gefäßes betrug $43,2 \pm 5,16$ HU, die mediane Dichte 43,0 HU (Min-Max: 31,0-62,0 HU), sofern ein Verschluss im vorderen Stromgebiet vorlag. Im Sinus sagittalis superior ließ sich eine mittlere Dichte von $43,4 \pm 6,34$ HU erfassen sowie eine mediane Dichte von 42,5 HU (Min-Max: 27,0-63,0 HU).

Thrombuszusammensetzung

Das asservierte Thrombusmaterial bestand aus durchschnittlich $51,7 \pm 23,35$ % rotem Anteil (Min-Max: 0,0 – 100,0%) und zu $48,3 \pm 23,35$ % weißem Anteil (Min-Max: 0,0 – 100,0%). Der Fibrinanteil im roten Thrombus war quantitativ mit 36,5% viel und mit weiteren 24,1% mäßig oft vertreten. Im weißen Thrombus war der Fibrinanteil mit 24,6% viel vertreten, mit 20,2% mäßig und mit 27,6% wenig. CAE konnte quantitativ viel in 57,1% der Thromben nachgewiesen werden sowie mäßig in

25,1% der Fälle. Endothelzellen ließen sich in 69,5% der Fälle nachweisen. In 3 Fällen zeigten sich im Thrombusmaterial Bakterien (1,5%) (für weitere Informationen s. Tab. 12).

Immunhistochemisch zeigte sich in 35,0% der Fälle viel CD3 und in 31,5% mäßig CD3. CD8 war vor allem wenig vertreten mit 37,4% der Fälle, gefolgt von mäßig mit 31,5%. CD20 konnte quantitativ am meisten in mäßiger Anzahl nachgewiesen werden (42,4%). Monozyten (CD68) zeigten sich am häufigsten quantitativ mäßig vertreten (35,5% der Fälle). Makrophagen ließen sich in 25,6% der Fälle nachweisen, in weiteren 2% der Fälle konnte aufgrund fehlender Färbung kein Nachweis erfolgen. In 26,6% der Fälle ließ sich Fremdmaterial innerhalb der geborgenen Thromben nachweisen (weitere Informationen siehe Tab. 12). Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns konnte in einigen wenigen Fällen nicht auf die archivierten Proben zugegriffen werden.

| | Mittelwert ± SD | Median (Min – Max) | Fehlend |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------|
| Roter Anteil im Thrombus (%) | 51,7 ± 23,35 | 60,0 (0,0 – 100,0) | 2 (1,0%) |
| Weißer Anteil im Thrombus (%) | 48,3 ± 23,35 | 40,0 (0,0 – 100,0) | 2 (1,0%) |

| | Kein | Wenig | Mäßig | Viel | Fehlend |
|--|--|--------------|--------------|-------------|----------------|
| Fibrinanteil im roten Thrombus (%) | 38 (18,7%) | 41 (20,2%) | 49 (24,1%) | 74 (36,5%) | 1 (0,5%) |
| Fibrinanteil im weißen Thrombus (%) | 55 (27,1%) | 56 (27,6%) | 41 (20,2%) | 50 (24,6%) | 1 (0,5%) |
| CAE | 3 (1,5%) | 32 (15,8%) | 51 (25,1%) | 116 (57,1%) | 1 (0,5%) |
| CD3 | 11 (5,4%) | 56 (27,6%) | 64 (31,5%) | 71 (35,0%) | 1 (0,5%) |
| CD8 | 10 (4,9%) | 76 (37,4%) | 64 (31,5%) | 50 (24,6%) | 3 (1,5%) |
| CD20 | 12 (5,9%) | 66 (32,5%) | 86 (42,4%) | 39 (19,2%) | - |
| CD68 (Monozyten) | 12 (5,9%) | 64 (31,5%) | 72 (35,5%) | 51 (25,1%) | 4 (2,0%) |
| CD68 (Makrophagen) | Ja: 52 (25,6%) Nein: 147 (72,4%) Fehlend: 4 (2,0%) | | | | |

| | Ja | Nein | Fehlend |
|-----------------------|-------------|-------------|----------------|
| Mineralisation | 1 (0,5%) | 202 (99,5%) | - |
| Fibroblasten | 5 (2,5%) | 198 (97,5%) | - |
| Endothelzellen | 141 (69,5%) | 60 (29,6%) | 2 (1,0%) |
| Siderophagen | 9 (4,4%) | 193 (95,1%) | 1 (0,5%) |
| Bakterien | 3 (1,5%) | 195 (96,1%) | 5 (2,5%) |
| Fremdmaterial | 54 (26,6%) | 149 (73,4%) | - |

Tabelle 12: Histopathologische Zusammensetzung der Thromben

4.2.3 Histopathologische Diagnose

Von 203 ausgewerteten Thromben konnten 57,1% Abscheidungsthromben zugeordnet werden und weitere 25,1% gemischten Thromben. Gerinnungsthromben lagen in 12,3% der Fälle vor. Bakterien wurden in 0,5% der Thromben ursächlich als neuropathologische Diagnose gewertet (s. Abb. 16).

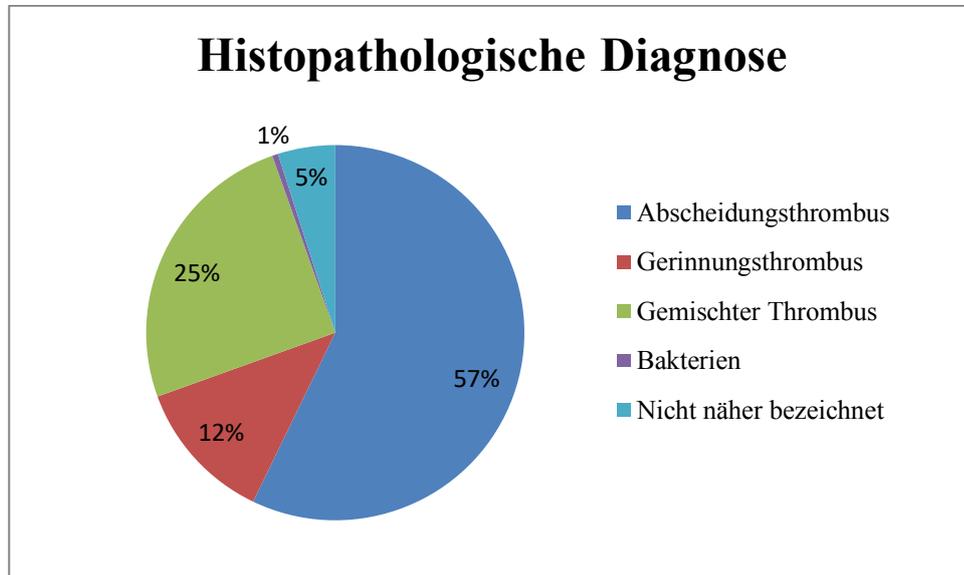


Abbildung 16: Neuropathologische Diagnose der mikroskopierten Thromben

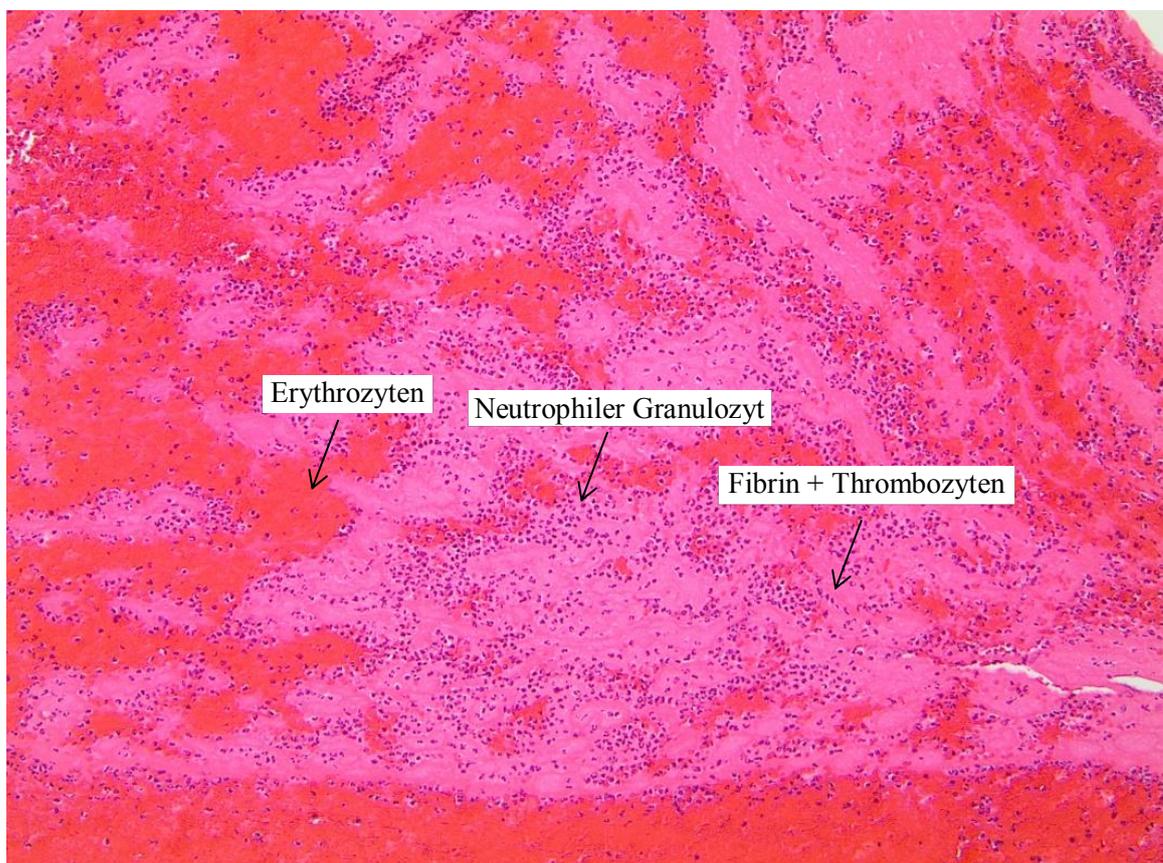


Abbildung 17: Ausschnitt eines Abscheidungsthrombus (HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung)

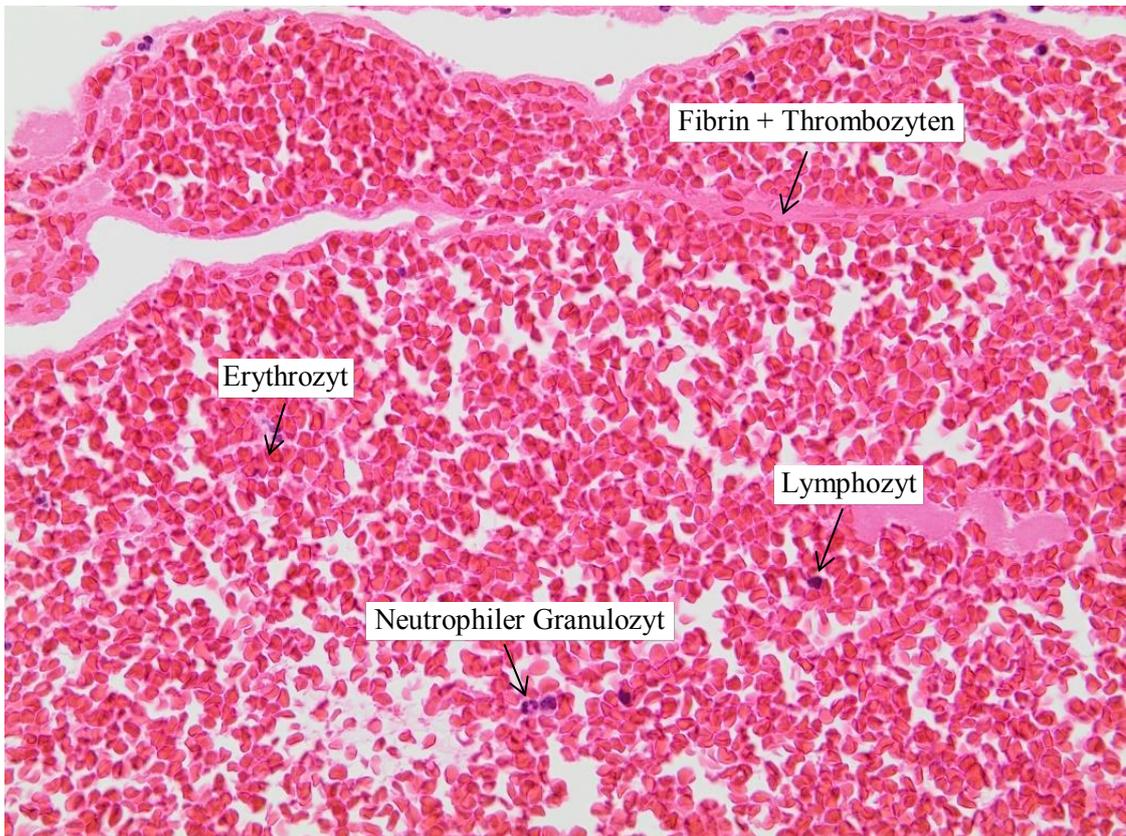


Abbildung 18: Ausschnitt eines Gerinnungsthrombus (HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung)

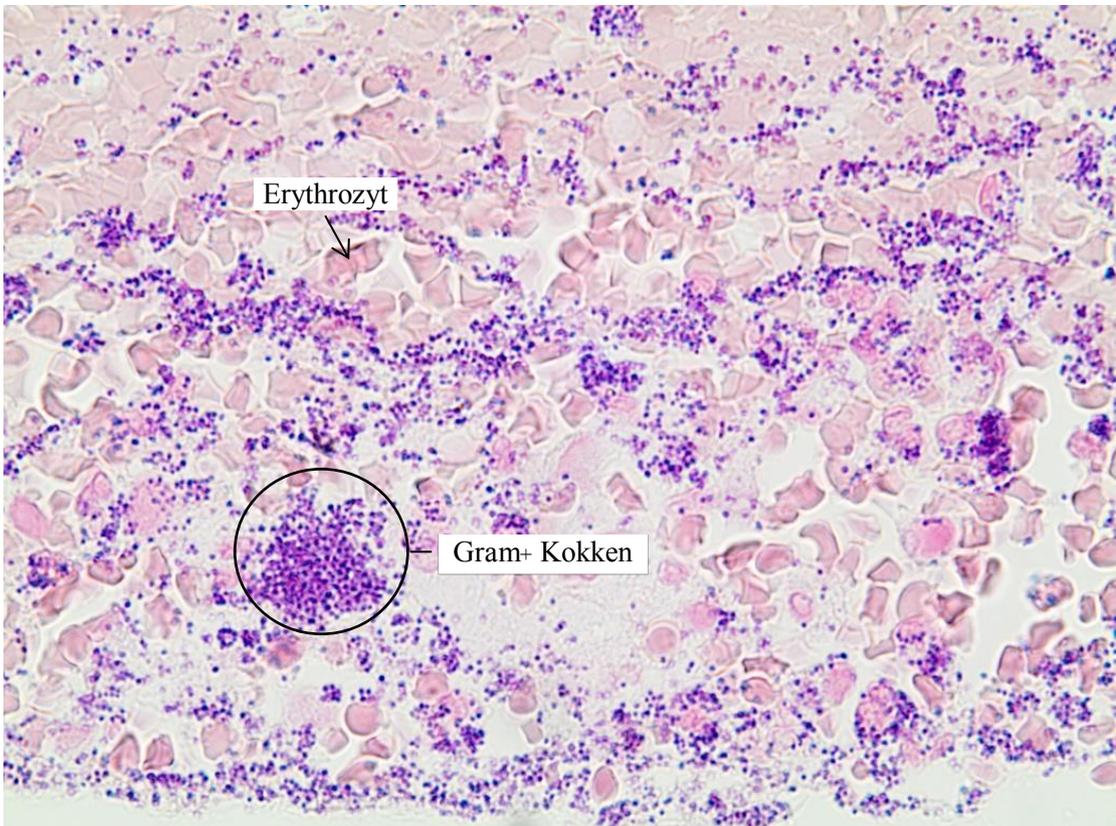


Abbildung 19: Thrombus mit Bakterien (Gram- und Kernechtrot-Färbung, 1000-fache Vergrößerung)

4.3 Intravenöse Lysetherapie

36,5% der Patienten erhielten neben einer mechanischen Rekanalisation eine intravenöse Lysetherapie. Die durchschnittliche Zeitspanne von Symptombeginn bis zum Beginn einer intravenösen Lysetherapie betrug $140,22 \pm 88,97$ Minuten (Median 115 Minuten, Min-Max 26,0-506,0). Die durchschnittlich verabreichte Dosis betrug hierbei $70,2 \pm 12,64$ mg. In einem Fall konnte die verabreichte Lysemenge nicht erhoben werden, da im Rahmen der Sekundärverlegung keine Dokumentation zur extern durchgeführten Lysetherapie zum Studienzeitpunkt vorgelegen hat. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lysetherapie und der Thrombuszusammensetzung detektiert werden. Interventionell konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an notwendigen Manövern und einer stattgehabten Lysetherapie festgestellt werden ($p = 0,5354$).

4.4 Mechanische Thrombektomie

Die durchschnittliche Zeit von Ereignis bis zur Flusswiederherstellung (also der Eröffnung des zugrundeliegenden Gefäßverschlusses) betrug unter den Patienten mit eindeutigem Symptombeginn ($n = 143$) durchschnittlich $345,3 \pm 295,37$ Minuten (Median 262,0; Min-Max 77,0-1.900,0). Die reine Interventionsdauer betrug im Durchschnitt $46,4 \pm 31,1$ Minuten (Median 35,0; Min-Max 14,0-209,0).

Betrachtet man die ausgewerteten mechanischen Rekanalisationen, wurden in 18,7% der Fälle reine Aspirations-Manöver angewandt, in 58,1% kombinierte Stentretreiver-Aspirations-Manöver und in weiteren 22,7% sowohl kombinierte Stentretreiver-Aspirations-Manöver als auch reine Aspirations-Manöver (s. Abb. 20). Insgesamt wurden durchschnittlich $1,9 \pm 1,37$ Manöver (Median 1,0; Min – Max 1,0 – 6,0) durchgeführt. Hierbei wurden durchschnittlich $1,2 \pm 1,02$ kombinierte Stentretreiver-Aspirations-Manöver (Median 1,0; Min – Max 0,0 – 6,0) angewandt sowie durchschnittlich $0,7 \pm 1,03$ Aspirationsmanöver (Median 0,0; Min – Max 0,0 – 5,0). In einem Fall konnte retrospektiv aus dem angiographischen Befund nicht rekonstruiert werden, welche Anzahl jeweils an Aspirations- bzw. kombinierten Manövern durchgeführt wurde.

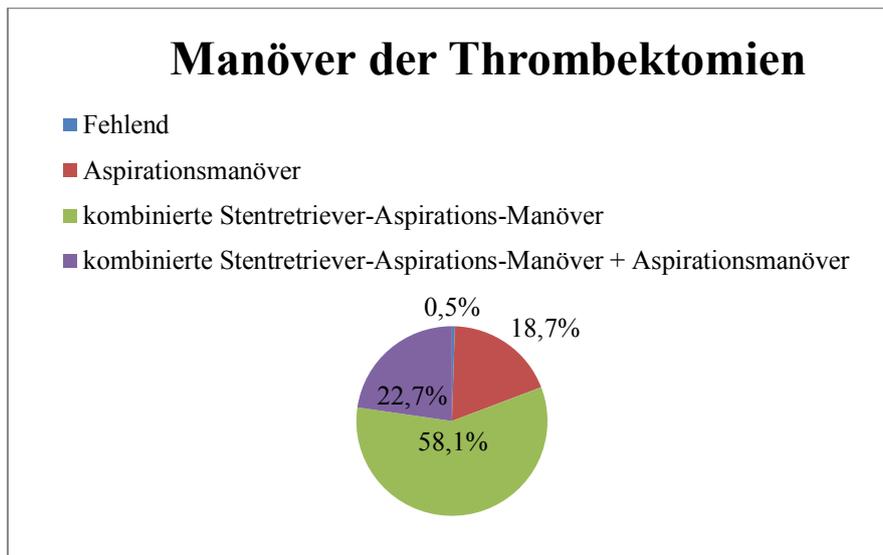


Abbildung 20: Durchgeführte Manöver während der mechanischen Rekanalisationen in Prozent

4.4.1 Interventionsmaterial

In 98,5% der mechanischen Rekanalisationen kamen Sofia-Intermediärkatheter (s. auch Kapitel 2.3.8.3 Endovaskuläre Rekanalisationstherapie) zum Einsatz, in 7,4% der Interventionen wurde alternativ oder zusätzlich das Thrombektomiekatheter Penumbra System® MAX™ (Firma Penumbra, Kalifornien, USA) verwendet. Ein weiterer eingesetzter Katheter stellte in 4,9% der Thrombektomien der Penumbra ACE™ Katheter zur Aspiration (Firma Penumbra, Kalifornien, USA) dar.

In 68,0% der Thrombektomien kamen Solitaire Stentretreiver (s. auch Kapitel 2.3.8.3. Endovaskuläre Rekanalisationstherapie) zum Einsatz. In einem Fall wurde neben einem Solitaire Stentretreiver ein ERIC® Stentretreiversystem (Firma MicroVention Terumo, Kalifornien, USA) verwendet. In 4,4% kam zusätzlich oder alternativ ein pRESET Stentretreiver (Firma Phenox, Bochum, Deutschland) zum Einsatz und in 16,3% der Thrombektomien ein EMBOTRAP®II Revaskularisierungssystem (Firma Cerenovus/Johnson&Johnson Kalifornien, USA).

4.4.2 Interventionsergebnisse

mTICI-Score

In 97,5% der Interventionen konnte eine Verbesserung der Durchblutung und somit eine Verbesserung des mTICI-Scores durch die Rekanalisation des entsprechenden Gefäßverschlusses erzielt werden. In 4 Fällen (entspricht 2,0%) konnte keine Verbesserung erreicht werden, in einem Fall verschlechterte sich der mTICI-Score nach der Thrombektomie (entspricht 0,5%). Insgesamt konnte in

über 95% der Interventionen eine erfolgreiche Rekanalisation mit einem mTICI-Ergebnis von 2b oder 3 erzielt werden (s. Abb. 21).

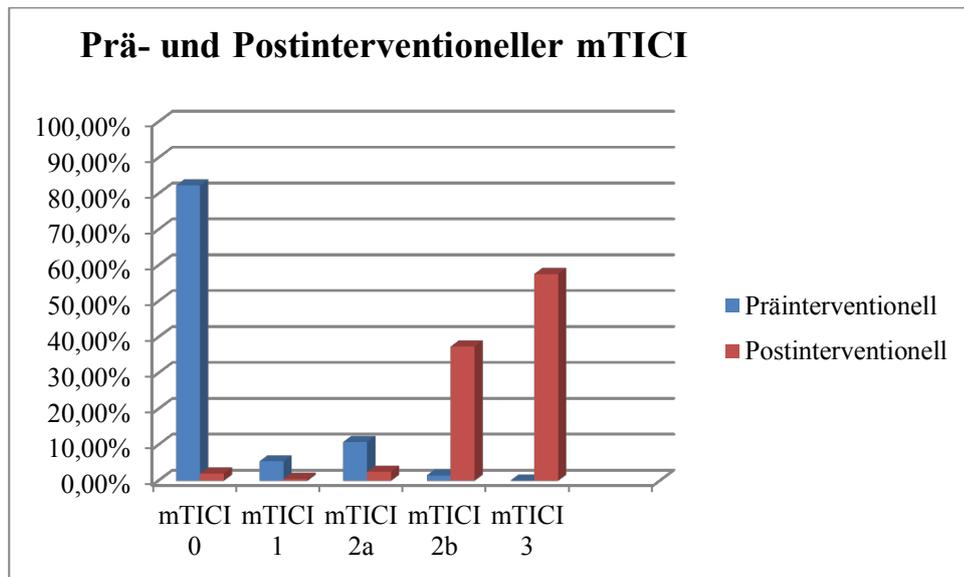


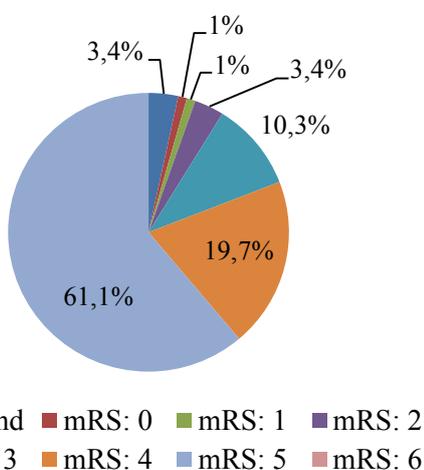
Abbildung 21: mTICI-Score prä- und postinterventionell im Vergleich

4.5 Klinisches Outcome/Subgruppenanalyse

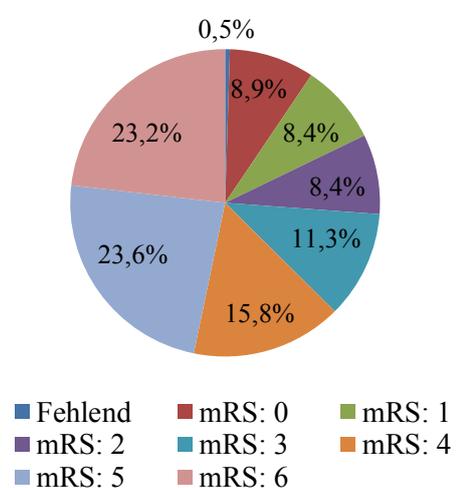
Modifizierte Rankin Skala (mRS)

Zum Entlasszeitpunkt konnte bei 43,3% der behandelten Patienten das Ausmaß der Behinderung im Rahmen des Schlaganfalles verbessert werden. Keine wesentliche Verbesserung wurde bei 22,2% der Patienten erreicht und in 30,5% der Fälle verschlechterte sich das behindernde Defizit. In acht Fällen konnte kein mRS-Score der Dokumentation entnommen werden.

Präinterventioneller mRS



mRS bei Entlassung



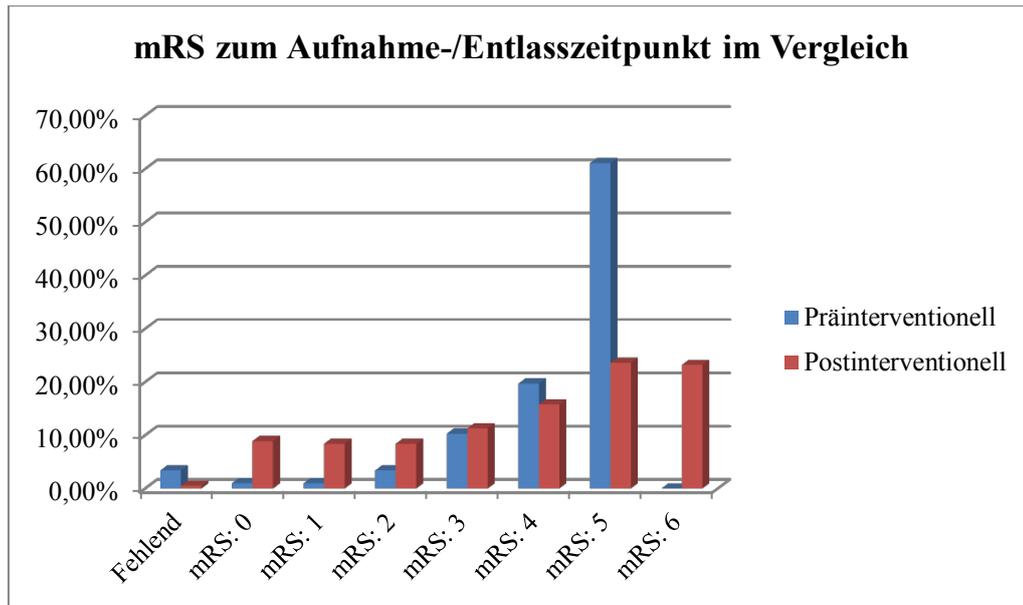


Abbildung 22: mRS-Score vor mechanischer Rekanalisation und zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

mRS 0: keine Symptome, mRS 1: keine wesentlichen Funktionseinschränkungen, mRS 2: geringgradige Funktionseinschränkungen, mRS 3: mäßiggradige Funktionseinschränkungen, mRS 4: mittelschwere Funktionseinschränkungen, mRS 5: schwere Funktionseinschränkungen, mRS 6: Tod

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der präinterventionelle NIHSS (n = 202, in einem Fall lag retrospektiv kein präinterventioneller NIHSS vor) betrug $17,2 \pm 9,6$ (Median 16; Min-Max 0-40). Der erste postinterventionell erhobene NIHSS konnte nur in 171 Fällen der Dokumentation entnommen werden und betrug $20,6 \pm 14,3$ (Median 17; Min-Max 0-40). Betrachtet man die Patienten, bei denen sowohl ein prä- als auch postinterventioneller NIHSS vorliegt, konnte in 41,8% eine Verbesserung erzielt werden, in 14,1% der Fälle keine Veränderung und in 44,1% der Fälle eine Verschlechterung. Eine Subgruppenanalyse der Patienten, die postinterventionell weder intubiert/beatmet waren noch einen unbekanntem NIHSS aufwiesen (n = 118), zeigt präinterventionell einen durchschnittlichen NIHSS von $13,9 \pm 6,3$ (Median 14; Min-Max 0-28) und postinterventionell einen NIHSS von $11,9 \pm 7,1$ (Median 12,5; Min-Max 0-30). Eine Verbesserung konnte in 60,2% der Fälle erzielt werden. In 8,5% der Fälle konnte keine Verbesserung erreicht werden, in 31,3% liegt eine Verschlechterung vor.

4.6 Zusammenhang zwischen neuropathologischer Diagnose und Stroke-Klassifikation nach TOAST

| Neuropathol. Diagnose | Schlaganfallklassifikation nach TOAST-Kriterien | | | | | | | Total |
|--------------------------|---|--------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|------------|
| | Fehlend | Kein Infarkt (stroke mimic) | Athero- thrombotisch | Kardio- embolisch | Andere Ursache | Unklare Ursache | Konkurrierende Ursachen | |
| Abscheidungsthrombus | 1 0,86 50,00 | 0 0,00 0,00 | 17 14,66 45,95 | 60 51,72 58,82 | 2 1,72 100,00 | 33 28,45 60,00 | 3 2,59 75,00 | 116 |
| Gerinnungsthrombus | 0 0,00 0,00 | 1 4,00 100,00 | 6 24,00 16,22 | 9 36,00 8,82 | 0 0,00 0,00 | 9 36,00 16,36 | 0 0,00 0,00 | 25 |
| Gemischter Thrombus | 1 1,96 50,00 | 0 0,00 0,00 | 14 27,45 37,84 | 25 49,02 24,51 | 0 0,00 0,00 | 10 19,61 18,18 | 1 1,96 25,00 | 51 |
| Bakterien | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 1 100,00 0,98 | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 1 |
| Nicht näher bezeichnet | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 0 0,00 0,00 | 7 70,00 6,86 | 0 0,00 0,00 | 3 30,00 5,45 | 0 0,00 0,00 | 10 |
| Total | 2 | 1 | 37 | 102 | 2 | 55 | 4 | 203 |

Tabelle 13: Bivariate Analyse zwischen neuropathologischer Diagnose und Schlaganfallklassifikation nach TOAST-Kriterien

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der neuropathologischen Diagnose und der Stroke-Klassifikation nach TOAST nachgewiesen werden (Monte carlo p-Wert = 0,4580).

4.7 Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf die Stroke-Klassifikation nach TOAST-Kriterien bzw. auf die neuropathologische Diagnose

Stroke-Klassifikation nach TOAST-Kriterien

Eine univariate multinominale logistische Regressionsanalyse zum Prüfen des Einflusses verschiedener Thrombusbestandteile auf die Stroke-Klassifikation ergab keine signifikanten Faktoren.

Als häufigste Ursache eines Schlaganfalles konnte ein kardioembolisches Ereignis retrospektiv detektiert werden. Nach Durchführung einer univariaten binären logistischen Regressionsanalyse für die dichotomisierte Variable „kardioembolisch“ (ja/nein) zeigte sich „Roter Thrombus (%)“ in der Thrombuszusammensetzung als einziger signifikant ($p = 0,0432$). Das Odds Verhältnis wird auf

0,988 (95%KI: 0,976-1,000) geschätzt. Steigt der rote Anteil am Thrombusmaterial um einen Prozentpunkt, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines kardioembolischen Infarkts um den Faktor 0,988 (also um 1,2%) ab.

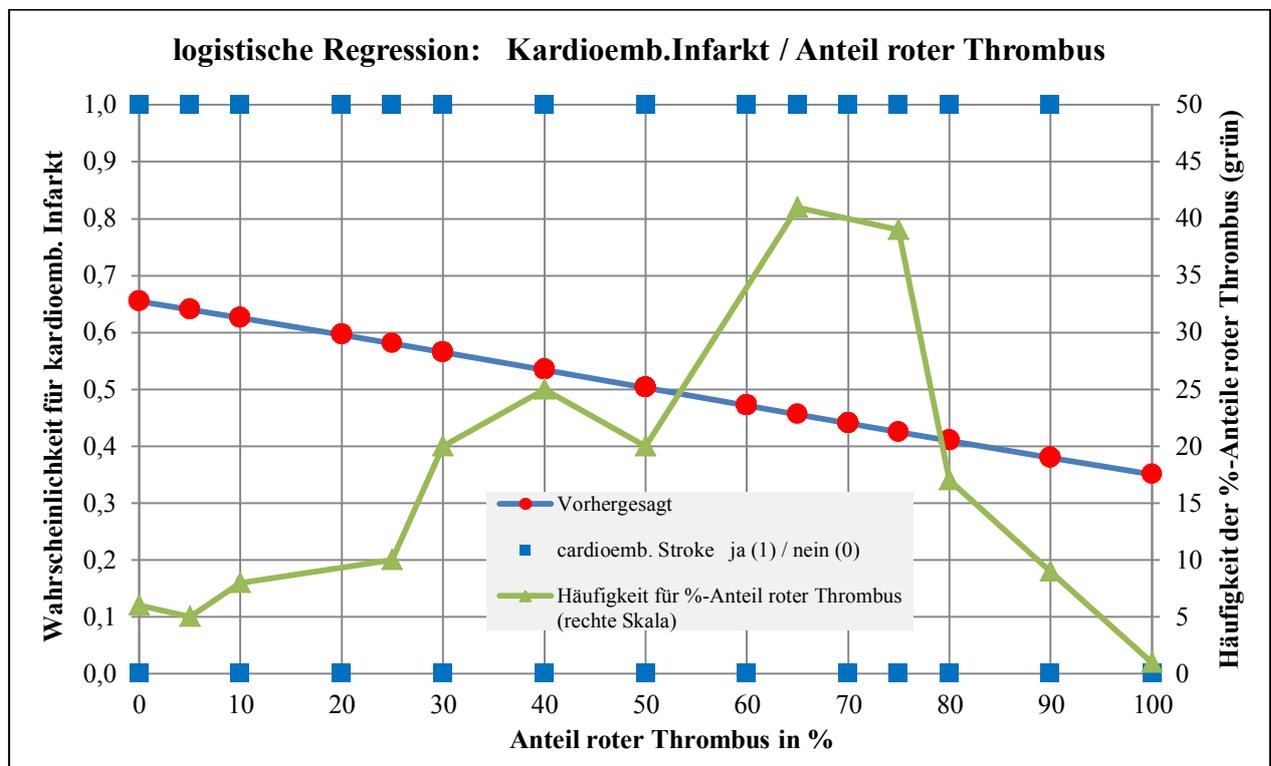


Abbildung 23: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur dichotomisierten Variable „Kardioembolie“

Für die zweithäufigste Ursache nach TOAST-Kriterien (unklare Ursache) ergab sich kein statistisch signifikanter Parameter in der Thrombuszusammensetzung.

Neuropathologische Diagnose

Die häufigste neuropathologische Diagnose stellten Abscheidungsthromben (57,1%) dar. Für die Diagnose „Abscheidungsthrombus“ zeigten sich die Faktoren „Roter Thrombus (%)“, „Fibrin im roten Thrombus“, Endothelzellen“ sowie „CD68 Makrophagen“ statistisch signifikant (s. Tab. 14).

| Faktor | Abscheidungsthrombus (ja/nein) N (p-Wert) |
|--------------------------|--|
| Roter Thrombus (%) | 201 (<0,001) |
| Fibrin im Roten Thrombus | 202 (0,0032) |

| | |
|------------------|--------------|
| Endothelzellen | 201 (0,0060) |
| CD68 Makrophagen | 199 (0,0033) |

Tabelle 14: Auszug der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse des Zusammenhanges zwischen Thrombuszusammensetzung und Neuropathologischer Diagnose „Abscheidungsthrombus“

4.8 Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf den CT-grafischen Bildbefund

Für die Auswertung der Thrombusdichte wurde ein Median-Split von 56,5 HU festgelegt. Im Rahmen einer univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten sich „Roter Thrombus (%)“ ($p < 0,0001$) sowie „Endothelzellen“ ($p = 0,0344$) statistisch signifikant.

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der im CCT gemessenen Thrombusdichte und dem Hämatokrit gezeigt werden (Pearson's Korrelationskoeffizient = 0,19, N= 124).

4.9 Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf die mechanische Rekanalisation

Einfluss auf die Anzahl der Manöver

Die Anzahl der Manöver wurde mit Hilfe eines Median-Split von 1 dichotomisiert. Im Rahmen einer univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich lediglich der Anteil an Fibrin im roten Thrombus als statistisch signifikant ($p = 0,0371$).

Einfluss auf das angiographische Ergebnis (mTICI)

Zunächst erfolgte die Berechnung des Δ mTICI durch die Subtraktion des präinterventionellen mTICI-Scores vom postinterventionellen mTICI-Score. Eine anschließend durchgeführte univariate logistische Regressionsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

4.10 Fremdmaterial/Subgruppenanalyse

In 54 Fällen (26,6%) wurde histopathologisch Fremdmaterial nachgewiesen. Ein genauer Blick auf die interventionell angewandten Manöver zeigten das Vorkommen sowohl bei reinen Aspirationsverfahren als auch bei kombinierten Stentretreiver-Aspirations-Manövern. Detaillierte Analysen hinsichtlich der Art des Fremdmaterials wurden in dieser Studie nicht vorgenommen.

5. Diskussion

Mit Einführung der intravenösen Lysetherapie vor über 25 Jahren wurde ein erster Meilenstein in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles gesetzt (GROUP, 1995; HACKE et al., 1995). Durch die Etablierung von Stroke Units in den 90er Jahren konnte die Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland weiter verbessert werden. Maßgeblich revolutioniert wurde die akute Schlaganfalltherapie durch die Einführung endovaskulärer Behandlungsmethoden. Nach einem ersten Rückschlag 2013 durch die Veröffentlichung dreier Studien, die der mechanischen Rekanalisation keinen Vorteil gegenüber der intravenösen Lysetherapie zuschrieben, zeigte sich jedoch, dass veraltete Behandlungsmethoden angewandt worden waren (BRODERICK et al., 2013; CICCONE et al., 2013; KIDWELL et al., 2013). Mit Publikation der MR-CLEAN Studie (sowie der vier weiteren Studien EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT und SWIFT PRIME, die nach Zwischenanalyse der MR-CLEAN Studie jedoch abgebrochen wurden) konnte 2015 der eindeutige Nutzen der endovaskulären Therapie sowie ein besseres klinisches Outcome nachgewiesen werden (BERKHEMER et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015; GOYAL et al., 2015; JOVIN et al., 2015; SAVER et al., 2015).

Alleine in Deutschland ereignen sich jedes Jahr ca. 262.000 Schlaganfälle (Stand 2008) (HEUSCHMANN et al., 2010). Aktuellere Studien zeigen, dass zunehmend auch jüngere Patienten von einem Schlaganfall betroffen sind (EKKER et al., 2018; FEIGIN et al., 2014). Die Erkrankung stellt nicht nur medizinisch sondern auch gesellschaftlich, sozioökonomisch und vor allem für das Individuum selbst eine besondere Herausforderung dar, weshalb eine stetige Forschung zur Verbesserung der Schlaganfallprophylaxe, -therapie und -rehabilitation unabdingbar ist.

Die Ergebnisse der 203 Patienten umfassenden retrospektiven Studie aus dem Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich Juni 2019 werden im Folgenden unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage diskutiert.

5.1 Methodendiskussion

Die wohl größte Limitation der zugrundeliegenden Studie stellt das retrospektive Studiendesign dar. In die Auswertung flossen Dokumentationen und Befunde vieler verschiedener Ärzte ein. Dies hatte zur Konsequenz, dass in wenigen Fällen nicht alle Fragen ausreichend beantwortet werden konnten, sodass fehlende Parameter – sofern möglich – aus den vorhandenen Daten rekonstruiert werden mussten. Trotz sorgfältiger Recherchearbeit kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass vereinzelte Parameter wie z.B. Dauermedikation oder Begleiterkrankungen nicht immer vollständig erfasst wurden, weil diese bei Aufnahme des Patienten nicht bekannt waren. Insgesamt kann jedoch durch die Verwendung standardisierter Bögen zur Erfassung wichtiger Informationen zum Schlagan-

fall (IQS88-Bogen, s. Kapitel 3.2) von einer guten Qualität der erhobenen Daten ausgegangen werden.

Ferner wurden die mechanischen Rekanalisationen durch unterschiedliche Neuroradiologen durchgeführt, die jedoch über langjährige interventionelle Erfahrung verfügen (Oberärzte bzw. Chefarzt). Hierdurch konnte eine vergleichbar hohe Qualität der Interventionen und entsprechend der radiologischen Befunde sichergestellt werden. Nicht beachtet wurde in dieser Studie der Einfluss etwaiger periinterventioneller Komplikationen (z.B. ein schwieriger Zugangsweg oder anatomischen Varianten) auf die erhobenen Parameter wie z.B. die Interventionsdauer. Studien zeigen zum Beispiel, dass ein schwieriger transfemoraler Zugangsweg zu einer verlängerten Interventionsdauer, einer niedrigeren Rekanalisationsrate und einem schlechteren Outcome führt (ALVERNE et al., 2020).

Ein weiteres Problem in dieser Studie stellten Sekundärverlegungen zur mechanischen Rekanalisation dar. In einigen Fällen wurde die auswärtige CT-Bildgebung nur temporär gespeichert, sodass zum Studierenerhebungszeitpunkt kein auswertbares präinterventionelles CCT vorlag. In anderen Fällen lag bei initial externer Bildgebung kein dünnschichtiges CCT vor und/oder Patienten erhielten eine erneute CCT Bildgebung in domo nach stattgehabter externer Kontrastmittelgabe, sodass keine Dichtemessungen erfolgen konnten. Aus diesem Grund konnte von den insgesamt 203 Patienten lediglich bei 124 Patienten eine Dichtemessung innerhalb des Thrombus vorgenommen werden.

Weitere limitierende Faktoren stellten die Asservierung der gewonnenen Thromben sowie die neuropathologische Auswertung dar. Insgesamt konnten von den 287 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2018 bis einschließlich Juni 2019 die Einschlusskriterien erfüllten, nur 203 Patienten mit Thrombusmaterial in die Studie eingeschlossen werden. Da verschiedene Neuroradiologen mit wechselndem medizinisch-technisch-radiologischen Personal die Interventionen durchführten, kann retrospektiv nicht sicher nachvollzogen werden, ob jeweils das gesamte geborgene Thrombusmaterial oder nur Anteile dessen asserviert wurden. Dies könnte potenziell Auswirkungen auf die Thrombusanalyse haben. Eine sichere Bestimmung des Thrombusvolumens konnte ebenfalls nicht durchgeführt werden. Daneben stellt die händische Nachauswertung der Thromben im Vergleich zu einer maschinellen Auswertung grundsätzlich ein mögliches Fehlerpotential dar. Um dem entgegenzuwirken, wurde ein standardisierter Auswertungsbogen erstellt (siehe Kapitel 3.2) und jegliche Auswertung gemeinsam mit dem Klinikdirektor des Instituts für Neuropathologie des UKS durchgeführt. In wenigen Fällen ließen sich zudem einzelne Färbungen im Archiv nicht finden.

Die Erhebung des NIHSS unmittelbar nach der Intervention stellt kein optimales Instrument zur Evaluation des klinischen Erfolges dar. Nicht selten werden Patienten postinterventionell intubiert und

beatmet auf eine Intensivstation verlegt, oftmals bedingt durch sekundäre Komplikationen wie beispielsweise eine vorangegangene Aspiration. Dementsprechend hoch fällt die Bewertung des NIHSS aus, ohne dass ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem Interventionserfolg oder dem echten klinischen Outcome besteht. Subgruppenanalysen ohne intubierte Patienten zeigen realistischere Ergebnisse. Nicht zuletzt muss beachtet werden, dass auch die Erhebung des mRS zum Entlasszeitpunkt als ein Maß des Interventionserfolges/Patientenoutcomes einen limitierenden Faktor darstellt, da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichem neurologischen Status entlassen werden. Dementsprechend spiegelt der mRS zum Entlasszeitpunkt nicht zwingend das reelle bzw. potentielle neurologische Outcome wider. Um ein realistischeres und vergleichbareres Ergebnis zu erzielen, wäre eine Erhebung des mRS und NIHSS nach Absolvieren der Rehabilitationsmaßnahmen zum Zeitpunkt des finalen Entlassens in das häusliche Umfeld oder ein standardisiertes Follow-up nach 90 Tagen im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns ein denkbarer Lösungsansatz.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Studienpopulation, zugrundeliegendes Risikoprofil und Infarkt-Basisparameter

Demographische Parameter

Zahlreiche Studien belegen, dass Frauen häufiger als Männer von Schlaganfällen betroffen sind. Die altersspezifische Schlaganfallrate ist bei Männern höher, jedoch erleiden insgesamt mehr Frauen einen Schlaganfall durch ihre längere Lebenserwartung und durch eine höhere Schlaganfallinzidenz im fortgeschrittenen Alter (REEVES et al., 2008; ROY-O'REILLY, MCCULLOUGH, 2018). In der vorliegenden Studie zeigt sich ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis an weiblichen und männlichen Patienten (48,3% männliche vs. 51,7% weibliche Patienten). Verglichen mit den deutschlandweit gesammelten Daten zu klinischen Aspekten und mechanischen Rekanalisationen in 2019, zeigt sich in zugrundeliegender Studie ein ähnlicher Altersdurchschnitt von $74,2 \pm 13,61$ Jahren (vs. 74 ± 13 Jahre) und eine ähnliche Geschlechterverteilung (53,9% weibliches Geschlecht) (ROHDE et al., 2021). Nähere Auswertungen bezüglich alters- und geschlechtsspezifischer Verteilung wurden nicht vorgenommen.

Risikoprofil

Die in zahlreichen großen Studien aufgezeigten Risikofaktoren für Schlaganfälle konnten auch in der vorliegenden Studie aufgezeigt werden (O'DONNELL et al., 2016; O'DONNELL et al., 2010). Etwa jeder zweite Patient litt zum Zeitpunkt des Schlaganfalles unter Vorhofflimmern, wobei sich die An-

zahl an Patienten mit Thromboembolieprophylaxe in der Vormedikation deutlich niedriger darstellte. Dies kann einerseits dem retrospektiven Studiendesign geschuldet sein (unbekannte Vormedikation zum Aufnahmezeitpunkt) oder der Tatsache, dass das Vorhofflimmern im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erstmalig detektiert wurde. Eine weitere mögliche These ist, dass bei den Patienten bis zum Schlaganfallereignis eine niedrige Risikoeinschätzung hinsichtlich des Thromboembolierisikos vorlag, sodass keine Prophylaxe etabliert wurde. Ein möglicher Ansatz zur Prävention eines Schlaganfalles stellt die kontinuierliche (Re-)Evaluation des Risikoprofiles hinsichtlich eines Thromboembolierisikos dar mit ggf. frühzeitiger Etablierung einer Prophylaxe.

Neben den klassischen Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle zeigte sich eine Häufung an Patienten mit dokumentierter Hyperurikämie/Gicht bzw. pathologischen Serumharnsäurespiegeln zum Zeitpunkt des Schlaganfalles. Aktuelle Studien sehen einen Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. ischämischen Schlaganfällen (PADDA et al., 2021), jedoch wird der Einfluss des Harnsäurewertes weiterhin kontrovers diskutiert. In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 16 Studien, die insgesamt 238.449 Patienten umfasste, zeigte sich sowohl ein signifikant höheres Risiko in Bezug auf die Schlaganfallinzidenz als auch auf die Mortalität (KIM et al., 2009). In der vorliegenden Studie konnte lediglich eine Häufung des Krankheitsbildes detektiert werden, jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hyperurikämie/Gicht und der Thrombuszusammensetzung. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Bestimmung des Serumharnsäurespiegels nicht standardmäßig Teil der Routinelabordiagnostik am UKS ist und somit das untersuchte Patientenkollektiv niedriger war (n = 180). Weitere – ggf. prospektive Studien – mit größerem Patientenkollektiv scheinen nützlich, auch um die Frage zu klären, ob einem erhöhten Harnsäurewert als möglichem Risikofaktor mehr Bedeutung in der Prävention gewidmet werden sollte.

Der Einfluss eines erhöhten C-reaktiven Proteins auf das Schlaganfallrisiko ist Gegenstand vieler Studien. Eine zwölf Studien umfassende Metaanalyse konnte ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle bei erhöhten CRP-Werten nachweisen (ZHOU et al., 2016). Eine weitere 60 Studien umfassende Metaanalyse (beinhaltet 16 Studien bezüglich Assoziation CRP und kardiovaskulären Erkrankungen, 19 Studien bezüglich Assoziation CRP und Schlaganfall sowie 25 Studien bezüglich Assoziation CRP und Koronare Herzkrankheit) bestätigte ebenfalls den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Spiegeln und zunehmenden kardiovaskulären Ereignissen (YANG et al., 2021). Auch in der vorliegenden Studie zeigten sich in 51,7% der Fälle pathologisch erhöhte CRP-Serumspiegel. Ob ein erhöhter CRP-Wert einen möglichen Vorhersagewert für ein individuell erhöhtes Schlaganfallrisiko in der Zukunft darstellt, bleibt weiterhin offen (BOS et al., 2006).

Bei einigen Patienten zeigten sich außerdem pathologische Leukozyten-Werte, die bis auf wenige Fälle erhöht waren. Es wird vermutet, dass Leukozyten aktiv an der Entstehung eines Infarktes beteiligt sind, in der ischämischen Hirnregion proinflammatorische Faktoren freisetzen (JAYARAJ et al., 2019) und zu einem entzündlichen Gewebeschaden bei Schlaganfällen beitragen. Auch zeigten Studien, dass Leukozyten eine Verschlimmerung der ischämischen Hirnverletzung nach einem Schlaganfall verursachen können (*zitiert nach* (TSAI et al., 2010)). Zudem wurde nachgewiesen, dass die Leukozytose einen Marker für die Entzündungsreaktion nach einem Schlaganfall darstellt (JAYARAJ et al., 2019).

Schlaganfall-Basisparameter

Die meisten Thromben wurden aus dem vorderen Stromgebiet geborgen, hierbei zeigten sich besonders häufig linkshirnige Gefäßverschlüsse (57,7% linkshirnig vs. 42,3% rechtshirnig). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie von Foerch et al., bei der ebenfalls eine Häufung an linkshirnigen Infarkten im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalles beobachtet wurde (55,6% linkshirnig vs. 44,4% rechtshirnig). Grund sei möglicherweise eine bewusstere Wahrnehmung von linkshirnigen Schlaganfallsymptomen, die bei der Mehrzahl an Patienten mit schwerwiegenderen Funktionseinbußen einhergehen (z.B. der Verlust der Sprache oder der Funktionsunfähigkeit der dominanten Hand) (FOERCH et al., 2005). Andere Studien diskutieren die These einer anatomischen Prädilektion durch eine erhöhte hämodynamische Belastung und Wandschädigung der linken A. carotis interna (RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ et al., 2003). Vergleichbar mit weiteren Studien zeigten sich die Verschlüsse am häufigsten innerhalb des M1-Segmentes der A. cerebri media (45,8% vs. 55%) (NOGUEIRA et al., 2023).

Bei 15,3% der Schlaganfälle handelte es sich um „wake-up-strokes“. Verglichen mit anderen Studien zeigt sich, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von „wake-up-strokes“ unterschiedlich ausfällt. Marler et al. zeigten in einer Studie 1989, dass etwa 28% aller ischämischer Schlaganfälle während des Schlafes stattfinden (MARLER et al., 1989). Andere Studien zeigten geringere und der vorliegenden Studie damit ähnlichere Quoten von beispielsweise 18,6% (BORNSTEIN et al., 1999) oder 14,3% (MACKEY et al., 2011). Ein Grund hierfür könnten die in den letzten Jahren zunehmend verbesserten Kommunikationsmittel sein, sodass eine nähere (fremdanamnestic) Eingrenzung, wann der Patient zuletzt gesund gesehen wurde, und eine bessere Einschätzung des Symptombeginns, möglich sind.

Betrachtet man die Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen im Krankenhaus sowie die Zeit von Symptombeginn bis zur Flusswiederherstellung erscheinen diese sehr lang. Wie unter Kapitel 4.4

dargelegt, enthält diese Auswertung drei Patienten mit einer Zeitspanne von über 24 Stunden. In zwei dieser Fälle liegt ein sehr langes Zeitfenster vor aufgrund des fremdanamnestisch angegebenen Zeitpunktes, an dem der Patient das letzte Mal gesund gesehen worden sei. In einem dritten Fall erfolgte die Zuverlegung eines Patienten mit primärem Schlaganfallereignis im Ausland sowie sekundärem Großgefäßverschluss. Ohne diese drei Patienten ergibt sich eine mit der Praxis deutlich mehr in Einklang zu bringende Zeitspanne von etwa $186 \pm 165,4$ Minuten von Symptombeginn bis zum Eintreffen im UKS. Grundsätzlich gilt es zu bedenken, dass viele Faktoren – von Erkennen eines Schlaganfallereignisses über die Alarmierung des Rettungsdienstes bis zum Transport – zu einer verlängerten Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Eintreffen in einem Krankenhaus führen können. Daneben versorgen große Neurozentren nicht nur Patienten aus dem unmittelbaren Einzugsgebiet, sondern auch bzw. vor allem Patienten mit schwerem neurologischen Defizit. Nicht selten wird hierfür ein verlängerter Anfahrtsweg in Kauf genommen. Auch werden oftmals Patienten mit großen Gefäßverschlüssen aus kleineren Krankenhäusern ohne Möglichkeit zur mechanischen Rekanalisation dem UKS mittels Rettungsdienst boden- oder luftgebunden zuverlegt. Aufgrund eines relativ großen Einzugsgebietes können hierdurch deutlich prolongierte Zeiten bis zur Rekanalisation nicht immer verhindert werden.

5.2.2 Neuropathologische Diagnose/Thrombusmorphologie und Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien

Mit Einführung der endovaskulären Versorgung mittels mechanischer Thrombektomie ergab sich die Möglichkeit, geborgenes Thrombusmaterial histopathologisch zu begutachten. Ein Blick auf eine 134 Studien umfassende systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass vor allem konventionelle histopathologische Untersuchungsmethoden zur Analyse der Thrombuszusammensetzung genutzt werden (Durchführung histopathologischer Untersuchung bei insgesamt 108 der 134 Studien, hierbei in 101 Studien konventionelle histopathologische Untersuchung, in 45 Studien immunhistochemische Untersuchungen und in 6 Studien elektronenmikroskopische Untersuchungen). In 33 Studien wurden die asservierten Thromben u.a. mikroskopisch oder maschinell ausgewertet. Zu den am häufigsten verwendeten konventionellen Färbemethoden zählten u.a. H&E, Martius Scarlet Blue und Elastica van Gieson. Im Fokus der meisten Studien steht vor allem die Frage nach dem Vorhandensein von roten und weißen Blutkörperchen, Thrombozyten und Fibrin (ALIENA-VALERO et al., 2021). In der zugrundeliegenden Studie wurden nicht nur Übersichtsfärbungen, sondern auch zahlreiche Spezialfärbungen und immunhistochemische Verfahren verwendet, um eine möglichst genaue Zuordnung der

Thromben hinsichtlich ihrer Morphologie (v.a. Einteilung in Abscheidungsthrombus, Gerinnungsthrombus oder gemischten Thrombus) zu ermöglichen.

Gemäß TOAST-Klassifikation wurden die meisten ischämischen Schlaganfälle klinisch auf kardioembolische Ursachen zurückgeführt (50,2%), in 27,1% der Fälle konnte die Ursache nicht abschließend geklärt werden. Betrachtet man das Risikoprofil der Patienten und den Nachweis eines neu detektierten Vorhofflimmerns bei 49,3%, scheint dies nicht verwunderlich (s. Kapitel 5.2.1). Verglichen mit anderen Studien erscheint die Anzahl kardioembolisch bedingter Schlaganfälle jedoch hoch: Eine 65 Studien umfassende Metaanalyse (Daten von 1993 bis 2015) zeigte als Ursache der ischämischen Schlaganfälle in ca. 22% der Fälle ein kardioembolisches Ereignis ursächlich und in weiteren 26% der Fälle konnte die Ursache nicht abschließend geklärt werden (ORNELLO et al., 2018). Eine mögliche Ursache dieser Entwicklung könnte auf der einen Seite das steigende kardiovaskuläre Risikoprofil sein (BUŁDAK, 2022; YUSUF et al., 2001), auf der anderen Seite wird im Rahmen der Abklärung der Schlaganfallursache eine zunehmende Umfelddiagnostik hinsichtlich eines möglichen kardioembolischen Ereignisses durchgeführt (z.B. mittels Langzeit-EKG, Herz-Echokardiographie oder Transösophagealer Echokardiographie). Es ist anzunehmen, dass hierdurch bei mehr Patienten kardiale Risikofaktoren detektiert werden. Unterstrichen werden kann diese These durch eine Studie von Pagola et al., die unter 264 Patienten mit ischämischem Schlaganfall unklarer Ursache nach TOAST-Kriterien nach weiterführender Abklärung in weiteren 23,1% ein paroxysmales Vorhofflimmern feststellen konnte (PAGOLA et al., 2020).

Morphologisch konnten die meisten Thromben Abscheidungsthromben („weißer Thrombus“) zugeordnet werden. Unter Berücksichtigung des theoretischen Entstehungsortes von Abscheidungsthromben innerhalb von Arterien oder des Herzens und der am häufigsten nachgewiesenen Schlaganfallursache „Kardioembolie“ können klinisch Rückschlüsse gezogen werden, dass bei Vorliegen eines Abscheidungsthrombus häufig ein kardioembolisches Ereignis ursächlich sein kann. Statistisch konnte in der vorliegenden Studie jedoch kein Zusammenhang zwischen der neuropathologischen Diagnose (Abscheidungsthrombus, Gerinnungsthrombus oder gemischter Thrombus) und der Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien nachgewiesen werden.

Verschiedene Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Anzahl roter Blutzellen in kardioembolisch bedingten Thromben bereits kontrovers diskutiert. Boeckh-Behrens et al. kamen in einem Vergleich kardioembolisch vs. nicht-kardioembolisch verursachter Schlaganfälle zu dem Ergebnis, dass kardioembolische Thromben weniger reich an roten Blutzellen sind (38.3% vs. 52.7%; $p=0.003$), ähnliche Ergebnisse konnten auch Niesten et al. und Maekawa et al. aufzeigen

(BOECKH-BEHRENS et al., 2016; MAEKAWA et al., 2018; NIESTEN et al., 2014). Im Gegensatz dazu zeigt die Studie von Shin et al. ein erhöhtes Vorkommen roter Blutzellen in kardioembolisch verursachten Thromben (38% bei Kardioembolie vs. 23% bei Makroangiopathie und 26% bei unklarer Ursache) (SHIN et al., 2018). Unterstützt werden kann diese These durch eine weitere Studie, die jedoch nur eine Studienpopulation von 37 Patienten umfasst (KIM et al., 2015). In vorliegender Studie konnte bei der histopathologischen Begutachtung der Thromben nicht nur ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen rotem Thrombus (%) und kardioembolisch verursachter Thromben ($p = 0,0432$) nachgewiesen werden. Vielmehr ergab sich, dass bei zunehmendem roten Anteil am Thrombusmaterial die relative Wahrscheinlichkeit sinkt ein kardioembolisch bedingter Schlaganfall zu sein.

Nebenbefundlich ließ sich in 26,6% der Thromben Fremdmaterial nachweisen, das histopathologisch am ehesten Bestandteilen der verwendeten Interventionsmaterialien zugeordnet werden konnte. Im Verdacht steht hierbei Polytetrafluoethylen (PTFE) ausgehend von interventionell verwendeten Kathetern (ABBASI et al., 2021; DAHL et al., 2022). Bisweilen ist jedoch insbesondere nicht geklärt, welcher Mechanismus ursächlich ist und welche Konsequenzen aus dem in den Körper eingebrachten Fremdmaterial resultieren.

5.2.3 Thrombuszusammensetzung und Einfluss auf den CT-Befund

Im Vergleich zu vielen anderen Studien erfolgte die Messung der Thrombusdichte in dünn-schichtigen CT-Aufnahmen, da hier ein hyperdenses Mediazeichen mit einer höheren Sensitivität nachgewiesen werden kann (KIM et al., 2005). Ähnlich verschiedener Studien, die bei Vorliegen eines hyperdensen Mediazeichens Thromben mit viel roten Zellen bergen konnten (BORGGREFE et al., 2018; LIEBESKIND et al., 2011; MAEKAWA et al., 2018), zeigte sich auch in zugrundeliegender Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombusdichte und dem histopathologischen Nachweis von rotem Thrombus.

In einigen Studien wurde der Einfluss des Hämatokrits auf cerebrale Ischämien diskutiert. So zeigten Toghi et al. in einer 432 Patienten umfassenden Studie (postmortem Autopsien), dass bei Patienten mit Hämatokrit-Werten von über 46% eine erhöhte Schlaganfallinzidenz vorlag (TOHGI et al., 1978). In der vorliegenden Studie zeigten sich in 55,2% der Fälle pathologische Hämatokrit-Werte, eine genauere Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt. Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der im CT gemessenen Thrombusdichte und dem Hämatokrit gezeigt werden.

5.2.4 Thrombuszusammensetzung und angiographisches Ergebnis

Vergleichbar mit anderen Studienergebnissen erhielt etwa ein Drittel des Patientenkollektivs nach Ausschluss von Kontraindikationen neben der mechanischen Thrombektomie eine intravenöse Lysetherapie (NOGUEIRA et al., 2023). Brinjikji et al. wiesen in einer 1430 Patienten/Thromben umfassenden Studie keine Wechselwirkung zwischen intravenöser Lysetherapie und Thrombuszusammensetzung nach. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Thrombolyse keine histologische Veränderung der Thrombuszusammensetzung zur Folge hat (BRINJIKJI et al., 2022). Diese Ergebnisse können in vorliegender Studie bestätigt werden. Ebenfalls konnte interventionell kein Einfluss auf die Anzahl notwendiger Manöver nach stattgehabter Lysetherapie festgestellt werden sowie kein Einfluss der intravenösen Lysetherapie auf die Anzahl der jeweiligen kombinierten Stentretreiver-Aspirations-Manöver ($p = 0,6256$) oder Aspirationsmanöver ($p = 0,9695$). Dies unterstreicht nochmals die These, dass eine intravenöse Lysetherapie keinen unmittelbaren Einfluss auf die Thrombuszusammensetzung und in einem zweiten Schritt Einfluss auf die Thrombektomie zu haben scheint.

Die gewählten Interventionsmanöver und die Anzahl an insgesamt notwendigen Manövern zeigen sich vergleichbar mit ähnlichen Studien. In einer Studie von Nogueira et al. auf Basis des Patientenkollektivs von Brinjikji et al. wurden in 27% der Fälle reine Aspirationsmanöver angewandt und in 43% der Fälle kombinierte Stentretreiver-Aspirations-Manöver (reine Stentretreiver-Manöver wurden in zugrundeliegender Studie nicht durchgeführt), die Anzahl an Manövern ergab ebenfalls einen Median von 1,0 (NOGUEIRA et al., 2023).

Ein Blick auf die Interventionsdauer sowie die Zeitspanne von Symptombeginn bis Reperfusion zeigt vergleichbare Ergebnisse zu anderen Studien. Prothmann et al. beschreiben eine Interventionsdauer (Leistenpunktion bis Reperfusion) von Median 40 Minuten (vs. Median 35 Minuten in vorliegender Studie) sowie eine 247-minütige (Median) Zeitspanne zwischen Symptombeginn bis Reperfusion (vs. Median 262 Minuten in vorliegender Studie) (PROTHMANN et al., 2017).

Ferner zeigen verschiedene Studien, dass Thromben mit vielen roten Blutzellen besonders zugänglich für eine intravenöse Lysetherapie sind und zu besseren Rekanalisationsraten führen, wohingegen fibrin-reiche Thromben mit einer erhöhten Anzahl an Manövern und schlechteren Lyseeigenschaften assoziiert sind (JOLUGBO, ARIËNS, 2021; NIESTEN et al., 2014; YUKI et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich interventionell der Anteil an Fibrin im roten Thrombus als statistisch signifikant ($p = 0,0371$), jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen der Thrombuszusammensetzung und dem interventionellen Outcome (mTICI) hergestellt werden.

In 97,5% der in dieser Studie eingeschlossenen mechanischen Rekanalisationen, in denen Thromben geborgen werden konnten, konnte eine Verbesserung der Durchblutung und somit ein verbesserter mTICI-Score im Vergleich zum präinterventionellen mTICI-Score erreicht werden. Mit 95% der Interventionen konnte ein Rekanalisationsergebnis mTICI 2b oder 3 erzielt werden.

Eine Bewertung dieses Ergebnis ist im Hinblick auf die zum Studienzeitpunkt geltende Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie“ und die dort empfohlenen Rekanalisationsraten von min. 75% Tici 2b/c nur eingeschränkt möglich, da die Studienpopulation nur eine Subgruppe aller behandelten Patienten darstellt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2015a).

In einem Fall verschlechterte sich der mTICI im Vergleich von post- zu präinterventionell aufgrund einer frustranen Rekanalisation; hiermit einhergehend auf mit einer klinischen Verschlechterung von präinterventionell NIHSS 10 Punkte auf postinterventionell 24 Punkte.

5.3 Fazit und Ausblick

Der Schlaganfall ist eine der führenden Ursachen für eine erworbene Behinderung und nimmt Platz zwei in der weltweiten Todesursachenstatistik ein. Die Erkrankung stellt nicht nur medizinisch, sondern auch gesellschaftlich und sozioökonomisch eine besondere Herausforderung dar. Mit Blick auf das zunehmend jüngere Patientenkollektiv, das Bevölkerungswachstum und den demografischen Wandel wird deutlich, dass sowohl in Erkennung von Risikofaktoren und Prävention sowie in Therapie und Sekundärprophylaxe stetiger Weiterentwicklungsbedarf besteht.

In der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten konnten erste Erfolge mit der Einführung der intravenösen Lysetherapie erzielt werden, maßgeblich revolutioniert wurde die Therapie jedoch mit Einführung endovaskulärer Behandlungsmethoden. Hierdurch bot sich auch erstmals die Möglichkeit, geborgene Thromben histopathologisch zu begutachten. In der zugrundeliegenden Studie konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der neuropathologischen Diagnose und der klinischen Schlaganfallursache nach TOAST-Kriterien nachgewiesen werden, jedoch deuten einzelne histopathologische Aspekte der Thrombuszusammensetzung auf eine eher zutreffende klinische Ursache hin. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der CT-grafisch gemessenen Dichte innerhalb des verschlossenen Gefäßabschnittes mit der Thrombuszusammensetzung gezeigt werden. In Hinblick auf die endovaskuläre Therapie konnte kein Einfluss der Thrombuszusammensetzung auf das Outcome (mTICI) festgestellt werden. Insgesamt unterstreichen die Studienergebnisse jedoch in der Mehrzahl der Fälle eine klinische Verbesserung nach mechanischer Rekanalisation.

Neben klassischen Risikofaktoren zeigte sich eine Häufung an Patienten mit dokumentierter Hyperurikämie/Gicht bzw. einem pathologischen Serumharnsäurespiegel zum Zeitpunkt des Schlaganfalls. Verschiedene Studien diskutieren kontrovers den Einfluss auf die Schlaganfallentstehung, bisher fand das Erkrankungsbild jedoch noch keinen Einzug in die Liste der klassischen Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls. Die vorliegenden Studiendaten untermauern jedoch die Notwendigkeit weiterer Studien zur Klärung eines möglichen Zusammenhanges und zur Evaluation, ob ggf. eine spezifische Prophylaxe etabliert werden sollte.

Weiterhin zeigten sich im Rahmen der Studie Fremdmaterialien in mehr als einem Viertel der gewonnenen Thromben, die im Verdacht stehen vom verwendeten Interventionsmaterial zu stammen. Wenige Studien beschäftigen sich aktuell mit der Thematik, weitere auch ggf. prospektive Studien in Hinblick auf die ursächlichen Materialien und mögliche (langfristige) Folgen für den Patienten sind dringend zu empfehlen.

Zusammenfassend können sowohl bildmorphologische als auch histopathologische Aspekte der Thrombuszusammensetzung Hinweise auf die Schlaganfallursache liefern, sodass eine pathologische Begutachtung der Thromben in den klinischen Alltag nach Möglichkeit integriert werden sollte. Auch bietet die histopathologische Begutachtung Ansatzpunkte für gezieltere prophylaktische Maßnahmen im Sinne einer frühzeitigen Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbasi M, Dai D, Liu Y, Fitzgerald S, Kadirvel R, Savastano LE, Cloft H, Kallmes DF, Brinjikji W (2021) Iatrogenic Foreign Materials Associated with Retrieved Clot Tissue via Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 42:1239-1249
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41
3. Aliena-Valero A, Baixauli-Martín J, Torregrosa G, Tembl JI, Salom JB (2021) Clot Composition Analysis as a Diagnostic Tool to Gain Insight into Ischemic Stroke Etiology: A Systematic Review. *J Stroke* 23:327-342
4. Alverne F, Lima FO, Rocha FA, Bandeira DA, Lucena AF, Silva HC, Lee JS, Nogueira RG (2020) Unfavorable Vascular Anatomy during Endovascular Treatment of Stroke: Challenges and Bailout Strategies. *J Stroke* 22:185-202
5. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C (1987) The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 18:545-551
6. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J (1991) Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet* 337:1521-1526
7. Bastianello S, Pierallini A, Colonnese C, Brughitta G, Angeloni U, Antonelli M, Fantozzi LM, Fieschi C, Bozzao L (1991) Hyperdense middle cerebral artery CT sign. Comparison with angiography in the acute phase of ischemic supratentorial infarction. *Neuroradiology* 33:207-211
8. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M (2016) Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 45:e391-e398
9. Bender A, Rémi J, Feddersen B, Fesl G (2018) *Kurzlehrbuch Neurologie*, 3 edn, Elsevier, Urban & Fischer Verlag).
10. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ (2015) A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:11-20
11. Böcker ea (2012) *Pathologie*, Urban & Fisher.

12. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, Schirmer L, Nguyen K, Karatas D, Poppert H (2016) Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 47:1864-1871
13. Borggrefe J, Kottlors J, Mirza M, Neuhaus V-F, Abdullayev N, Maus V, Kabbasch C, Maintz D, Mpotsaris A (2018) Differentiation of Clot Composition Using Conventional and Dual-Energy Computed Tomography. *Clinical Neuroradiology* 28:515-522
14. Bornstein NM, Gur AY, Fainstein P, Korczyn AD (1999) Stroke during Sleep: Epidemiological and Clinical Features. *Cerebrovascular Diseases* 9:320-322
15. Bos MJ, Schipper CMA, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB (2006) High Serum C-Reactive Protein Level Is Not an Independent Predictor for Stroke. *Circulation* 114:1591-1598
16. Brinjikji W, Abbasi M, Mereuta OM, Fitzgerald S, Larco JA, Dai D, Kadirvel R, Nogueira RG, Kvamme P, Layton KF, Delgado JE, Hanel RA, Pereira VM, Almekhlafi MA, Yoo AJ, Jahromi BS, Gounis MJ, Patel BM, Savastano LE, Cloft HJ, Haussen DC, Al-Bayati A, Mohammaden M, Pisani L, Rodrigues G, Thacker IC, Kayan Y, Copelan AZ, Aghaebrahim A, Sauvageau E, Demchuk AM, Bhuvu P, Soomro J, Nazari P, Cantrell DR, Puri AS, Doyle KM, Entwistle J, Kallmes DF (2022) Histological composition of retrieved emboli in acute ischemic stroke is independent of pre-thrombectomy alteplase use. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 31:106376
17. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893-903
18. Bułdak Ł (2022) Cardiovascular Diseases-A Focus on Atherosclerosis, Its Prophylaxis, Complications and Recent Advancements in Therapies. *Int J Mol Sci* 23
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfurt BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009-1018
20. Caplan L (2009) *Caplan's Stroke : A Clinical Approach. Basic pathology, anatomy and pathophysiology of stroke. , 4th edition edn).*
21. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 368:904-913
22. Dahl RH, Larsen RW, Thormann E, Benndorf G (2022) Polytetrafluoroethylene coating fragments during neuroendovascular therapy: An analysis of two damaged microguidewires. *Interv Neuroradiol* 28:16-21

23. De Meyer SF, Andersson T, Baxter B, Bendszus M, Brouwer P, Brinjikji W, Campbell BC, Costalat V, Dávalos A, Demchuk A, Dippel D, Fiehler J, Fischer U, Gilvarry M, Gounis MJ, Gralla J, Jansen O, Jovin T, Kallmes D, Khatri P, Lees KR, López-Cancio E, Majoie C, Marquering H, Narata AP, Nogueira R, Ringleb P, Siddiqui A, Szikora I, Vale D, von Kummer R, Yoo AJ, Hacke W, Liebeskind DS (2017) Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: A consensus statement on current knowledge and future directions. *Int J Stroke* 12:606-614
24. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M (1998) PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke* 29:4-11
25. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, Levine SR (2001) Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 57:474-480
26. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“, https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/ll_22_2012_akuttherapie_des_ischmischen_schlaganfalls_archiviert.pdf, Zugriff: 21.02.2021, 17:41 Uhr
27. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015a). Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie“, https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/10/030140_LL_akuter-ischaemischer-schlaganfall_final.pdf, Zugriff: 14.03.2021, 14:10 Uhr
28. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015b). Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorisch ischämischer Attacke“, https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030-133_lang_S3_Sekundaerprophylaxe_ischaemischer_Schlaganfall_2015-02_archiviert.pdf, Zugriff: 13.03.2021, 13:17 Uhr
29. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, de Leeuw F-E (2018) Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *The Lancet Neurology* 17:790-801
30. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C (2014) Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 383:245-255
31. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Berger K, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2005) Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *The Lancet* 366:392-393
32. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama* 282:2003-2011

33. Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F (1983) CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 14:756-762
34. Goldstein LB, Simel DL (2005) Is this patient having a stroke? *Jama* 293:2391-2402
35. Gomez CR (1993) Editorial: Time is brain! *J Stroke Cerebrovasc Dis* 3:1-2
36. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, Demchuk AM (2014) 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *Journal of neurointerventional surgery* 6:83-86
37. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:1019-1030
38. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32:2559-2566
39. Group TNiONDaSr-PSS (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-1587
40. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. (1995) Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama* 274:1017-1025
41. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329
42. Hacke W (2016) *Neurologie* (Berlin Heidelberg, Springer-Verlag).
43. Hankey GJ, Blacker DJ (2015) Is it a stroke? *BMJ : British Medical Journal* 350:h56
44. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD (2009) Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 40:1557-1563
45. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K, für das Kompetenznetz Schlaganfall dDSGsdSDS-H (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37:333-340

46. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D (2003) Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34:e109-137
47. Howard RS (2016) The management of ischaemic stroke. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 17:591-595
48. Jansen O, Brückmann H (2011) *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*, Georg Thieme Verlag).
49. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA (2019) Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* 16:142
50. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD (2009) Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *The Lancet Neurology* 8:345-354
51. Jolugbo P, Ariëns RAS (2021) Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 52:1131-1142
52. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296-2306
53. Kasner SE (2006) Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology* 5:603-612
54. Kettner M, Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, Roumia S, Keller I, Martens D, Kulikovski J, Manitz M, Lesmeister M, Walter S, Grunwald IQ, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2017) Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management. *Cerebrovascular Diseases* 44:338-343
55. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:914-923
56. Kim EY, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, Heo JH, Kim DI (2005) Detection of thrombus in acute ischemic stroke: value of thin-section noncontrast-computed tomography. *Stroke* 36:2745-2747
57. Kim SK, Yoon W, Kim TS, Kim HS, Heo TW, Park MS (2015) Histologic Analysis of Retrieved Clots in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Etiology and Gradient-Echo MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:1756-1762
58. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA (2009) Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 61:885-892
59. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and

national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37:1179-1183

60. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695-1703
61. Leung WCY, Teo KC, Kwok WM, Lam LHC, Choi OMY, Tse MMY, Lui WM, Tsang TC, Tsang ACO (2020) Pre-hospital stroke screening and notification of patients with reperfusion-eligible acute ischaemic stroke using modified Face Arm Speech Time test. *Hong Kong Med J* 26:479-485
62. Levi C (2009) The implementation of intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke--a scientific position statement from the National Stroke Foundation and the Stroke Society of Australasia. *Intern Med J* 39:317-324
63. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL (2011) CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke* 42:1237-1243
64. Lyden P (2017) Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 48:513-519
65. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, Flaherty ML, Woo D, Khatri P, Adeoye O, Ferioli S, Khoury JC, Hornung R, Broderick JP (2011) Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 76:1662-1667
66. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, Yamasaki M, Kobayashi K, Sano T, Mori G, Yabana T, Naito Y, Shimizu S, Miya F (2018) Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* 8:39-49
67. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, Ovbiagele B, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Vespa PM, Selco S, Rajajee V, Kim D, Sanossian N, Saver JL (2006) Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 37:2086-2093
68. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA (1989) Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 20:473-476
69. MicroVention T. In Quelle: www.microvention.com/product/sofia, Zugriff: 27.02.2024
70. Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, de Bruin PC, Mali WP, Velthuis BK (2014) Histopathologic composition of cerebral thrombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtype and thrombus attenuation. *PLoS One* 9:e88882

71. Nogueira RG, Pinheiro A, Brinjikji W, Abbasi M, Al-Bayati AR, Mohammaden MH, Souza Viana L, Ferreira F, Abdelhamid H, Bhatt NR, Kvamme P, Layton KF, Delgado Almandoz JE, Hanel RA, Mendes Pereira V, Almekhlafi MA, Yoo AJ, Jahromi BS, Gounis MJ, Patel B, Arturo Larco JL, Fitzgerald S, Mereuta OM, Doyle K, Savastano LE, Cloft HJ, Thacker IC, Kayan Y, Copelan A, Aghaebrahim A, Sauvageau E, Demchuk AM, Bhuva P, Soomro J, Nazari P, Cantrell DR, Puri AS, Entwistle J, Polley EC, Frankel MR, Kallmes DF, Haussen DC (2023) Clot composition and recanalization outcomes in mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg*
72. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112-123
73. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S (2016) Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 388:761-775
74. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Carmine CD, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S (2018) Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke* 49:814-819
75. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R, Cooper AC, Jean-Charles G (2021) Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus* 13:e18172
76. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Bustamante A, Penalba A, Pala E, Rodriguez M, De Lera Alfonso M, Arenillas JF, Cabezas JA, Moniche F, de Torres R, Montaner J, González-Alujas T, Alvarez-Sabin J, Molina CA, group tC-As (2020) Large vessel occlusion is independently associated with atrial fibrillation detection. *European Journal of Neurology* 27:1618-1624
77. Prothmann S, Schwaiger BJ, Gersing AS, Reith W, Niederstadt T, Felber A, Kurre W (2017) Acute Recanalization of Thrombo-Embolic Ischemic Stroke with pREset (ARTESp): the impact of occlusion time on clinical outcome of directly admitted and transferred patients. *J Neurointerv Surg* 9:817-822
78. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2:200-215
79. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L (2008) Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology* 7:915-926
80. Rha JH, Saver JL (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 38:967-973

81. Riede eaU-N (2017) Allgemeine und Spezielle Pathologie).
82. Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Boxtel MP, Mess WH, Lodder J, Jolles J, de Leeuw PW (2003) Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension* 42:56-60
83. Rohde S, Weber W, Berlis A, Urbach H, Reimer P, Schramm P, German Society of interventional R, minimal invasive T, German Society of Interventional R, Minimal Invasive T, the German Society of N (2021) Acute Endovascular Stroke Treatment in Germany in 2019. *Clinical Neuroradiology* 31:11-19
84. Roy-O'Reilly M, McCullough LD (2018) Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology* 159:3120-3131
85. Sacco RL (1997) Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 49:S39-S44
86. Sadeghi-Hokmabadi E, Taheraghdam A, Hashemilar M, Rikhtegar R, Mehrvar K, Mehrara M, Mirnour R, Hassasi R, Aliyar H, Farzi M, Hasaneh Tamar S (2016) Simple In-Hospital Interventions to Reduce Door-to-CT Time in Acute Stroke. *Int J Vasc Med* 2016:1656212
87. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285-2295
88. Schmid T (2015) Costs of treating cardiovascular events in Germany: a systematic literature review. *Health Economics Review* 5:27
89. Seldinger SI (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 39:368-376
90. Shin JW, Jeong HS, Kwon HJ, Song KS, Kim J (2018) High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS One* 13:e0197492
91. Simgen A, Kettner M, Webelsiep FJ, Tomori T, Mühl-Benninghaus R, Yilmaz U, Bhogal P, Laschke MW, Menger MD, Reith W, Dietrich P (2021) Solitaire Stentectomy Using a Stent-Retriever Technique in a Porcine Model. *Clinical Neuroradiology* 31:475-482
92. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, Donnarumma R, Rapp K, Sailor S (1997) Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 29:384-392
93. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, Heindel W, Jeibmann A, Niederstadt TU (2017) Ischemic Stroke. *Stroke* 48:2206-2210
94. Statista (2019). Häufigste Todesursachen weltweit im Jahr 2019, Zugriff: 23.02.2021, 15:00 Uhr

95. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M (1978) Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 9:369-374
96. Trenkler J (2008) [Acute ischemic stroke. Diagnostic imaging and interventional options]. *Radiologe* 48:457-473
97. Trepel M (2017) *Neuroanatomie, 7 edn* (München, Elsevier, Urban & Fisher).
98. Tsai N-W, Chang W-N, Shaw C-F, Jan C-R, Lu C-H (2010) Leucocyte apoptosis in patients with acute ischaemic stroke. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 37:884-888
99. Ulfig N (2011) *Kurzlehrbuch Histologie* (Stuttgart, Thieme).
100. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604-607
101. Vilela P, Rowley HA (2017) Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *European Journal of Radiology* 96:162-172
102. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (2011) *Diagnostische und interventionelle Radiologie 1edn* (Heidelberg Berlin Springer-Verlag).
103. von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K (1994) Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *American Journal of Neuroradiology* 15:9-15
104. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275-282
105. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008) Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372:1303-1309
106. Yang X, Zhang D, Zhao Y, Liu D, Li Q, Guo C, Tian G, Han M, Qie R, Huang S, Zhou Q, Zhao Y, Feng Y, Wu X, Zhang Y, Li Y, Wu Y, Cheng C, Hu D, Sun L (2021) Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens* 35:1149-1158
107. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, Sayre JW, Murayama Y, Vinuela F (2012) The Impact of Thromboemboli Histology on the Performance of a Mechanical Thrombectomy Device. *American Journal of Neuroradiology* 33:643-648
108. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S (2001) Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Circulation* 104:2855-2864
109. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Kummer Rv, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I,

- Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS (2013) Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44:2650-2663
110. Zaidi SF, Castonguay AC, Zaidat OO, Jadhav AP, Sheth SA, Haussen DC, Nguyen TN, Burgess RE, Alhajala HS, Gharaibeh K, Salahuddin H, Rao R, Oliver MJ, Jumaa MA (2025) Safety of Adjunctive Intraarterial Tenecteplase Following Mechanical Thrombectomy: The ALLY Pilot Trial. *Stroke*
111. Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K (1982) [Local fibrinolysis in basilar artery thrombosis (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 107:728-731
112. Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan Y (2016) Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 453:21-27

7. Publikationen

Medizinische Co-/Erstautorenschaften:

Traumata der Orbita

Udelhoven, A., Kettner, M. *Radiologie* 64, 189–195 (2024).

<https://doi.org/10.1007/s00117-024-01272-6>

Spinale arteriovenöse Malformationen

Udelhoven, A., Kettner, M. & Reith, W. *Radiologie* 62, 666–670 (2022).

<https://doi.org/10.1007/s00117-022-01024-4>

Nichtneoplastische Raumforderungen des Spinalkanales

Kettner, M., Udelhoven, A. *Radiologie* 61, 283–290 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s00117-021-00829-z>

8. Anhang

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Selektive Darstellung der ACI links mittels DSA (p.a.-Strahlengang)..... | 12 |
| Abbildung 2: Schemazeichnung der großen hirnversorgenden Arterien des Circulus arteriosus Willisii | 13 |
| Abbildung 3: Schemazeichnung Entstehung von Thromben unter histopathologischen Gesichtspunkten | 22 |
| Abbildung 4: Versorgungsgebiete der großen hirnversorgenden Arterien (Abbildungen mit Schnittebene auf Höhe der Stammganglien)..... | 27 |
| Abbildung 5: Notfallbildgebung bei V.a. Schlaganfall mittels kranialer CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion. CT-grafisch gesicherter M1-Verschluss der A. cerebri media links. | 32 |
| Abbildung 6: Ablauf einer mechanischen Rekanalisation mittels kombiniertem Stentretreiver-Aspirations-Manöver | 39 |
| Abbildung 7: Sofia™-Distal Access Catheter (mit freundlicher Genehmigung der Firma MicroVention Terumo)..... | 40 |
| Abbildung 8: Solitaire™ Thrombektomie-System (mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic)..... | 40 |
| Abbildung 9: Entfalteter Solitaire Stentretreiver innerhalb der A. cerebri media rechts (DSA p.a.-Aufnahme) (mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic) | 41 |
| Abbildung 10: Mechanische Rekanalisation eines Gefäßverschlusses der MCA links (M1-Segment) | 43 |
| Abbildung 11: Dichtemessung innerhalb des verschlossenen Gefäßes (roter Kreis), innerhalb des kontralateralen Gefäßes (gelber Kreis) sowie im distalen Anteil des Sinus sagittalis superior (grüner Kreis) (natives CCT) | 49 |
| Abbildung 12: Protokoll zur histopathologischen Begutachtung der Thromben..... | 51 |
| Abbildung 13: Altersverteilung der Studienpopulation..... | 53 |
| Abbildung 14: Risikoprofil der Studienteilnehmer | 54 |
| Abbildung 15: Klinische Einteilung der Schlaganfälle gemäß TOAST-Kriterien | 56 |
| Abbildung 16: Neuropathologische Diagnose der mikroskopierten Thromben | 59 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 17: Ausschnitt eines Abscheidungsthrombus (HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung) | 59 |
| Abbildung 18: Ausschnitt eines Gerinnungsthrombus (HE-Färbung, 400-fache Vergrößerung) | 60 |
| Abbildung 19: Thrombus mit Bakterien (Gram- und Kernechtrot-Färbung, 1000-fache Vergrößerung) | 60 |
| Abbildung 20: Durchgeführte Manöver während der mechanischen Rekanalisationen in Prozent | 62 |
| Abbildung 21: mTICI-Score prä- und postinterventionell im Vergleich | 63 |
| Abbildung 22: mRS-Score vor mechanischer Rekanalisation und zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. | 64 |
| Abbildung 23: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur dichotomisierten Variable „Kardioembolie“ | 66 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Auszug typischer Dichtewerte in HU, in Anlehnung an (VOGL et al., 2011)..... | 14 |
| Tabelle 2: Risiken für kardioembolische Schlaganfälle nach der TOAST-Klassifikation (ADAMS et al., 1993) | 20 |
| Tabelle 3: Übersicht wichtiger Arterien und ihrer Versorgungsgebiete sowie typischer Schlaganfallsymptome (BENDER et al., 2018; HACKE, 2016)..... | 26 |
| Tabelle 4: NIHSS zur Beurteilung des Schweregrades des Schlaganfalls; übersetzt nach (LYDEN, 2017)..... | 29 |
| Tabelle 5: Modifizierte Rankin Skala; nach (KASNER, 2006; VAN SWIETEN et al., 1988)..... | 29 |
| Tabelle 6: Absolute und relative Kontraindikationen für eine intravenöse Lyse; nach (LEVI, 2009) | 36 |
| Tabelle 7: Modifizierter TICI-Score nach Zaidat et al. (HIGASHIDA et al., 2003; ZAIDAT et al., 2013)..... | 42 |
| Tabelle 8: Übersicht der verwendeten Färbemethoden in der Studie | 44 |
| Tabelle 9: Übersicht der verwendeten Immunhistochemischen Marker in der Studie | 45 |
| Tabelle 10: Gerinnungshemmende Vormedikation der Studienpopulation | 55 |
| Tabelle 11: Häufigkeit der Gefäßverschlüsse nach Gefäßlokalisierung..... | 57 |
| Tabelle 12: Histopathologische Zusammensetzung der Thromben | 58 |
| Tabelle 13: Bivariate Analyse zwischen neuropathologischer Diagnose und Schlaganfallklassifikation nach TOAST-Kriterien | 65 |
| Tabelle 14: Auszug der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse des Zusammenhanges zwischen Thrombuszusammensetzung und Neuropathologischer Diagnose „Abscheidungsthrombus“ | 67 |

9. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas und die Einführung in die spannende Welt der Neuroradiologie. Ich danke meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Andreas Simgen für die Begleitung und stets konstruktive Zusammenarbeit. Ein großes Dankeschön gilt daneben Herrn Dr. med. Michael Kettner sowohl für seine herausragende fachliche als auch persönliche Unterstützung während meiner Promotion und darüber hinaus. Von Herzen Danke Michael!

Ich danke meinen Doktorandenkollegen Herrn Dr. med. Dominik Heider und Frau Céline Benoist für die Zusammenarbeit.

Daneben möchte ich mich bei der gesamten Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes bedanken, in der ich mich zu jeder Zeit als Doktorandin – und mittlerweile als Ärztin – herzlich aufgenommen fühle.

Ein großes Dankeschön gilt weiterhin den Mitarbeitern des Instituts für Neuropathologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Vor allem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Walter J. Schulz-Schaeffer für die Zusammenarbeit und die unzähligen gemeinsamen Arbeitsstunden danken.

Ich danke Frau Prof. Dr. Iris Burkholder sowie Herrn Dr. rer. nat. Martin Backens für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Fassbender und den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Neurologie für die Kooperation, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke meinen Freunden und Studienbegleitern für die großartige Unterstützung während des Studiums und der Promotion.

Daneben möchte ich mich bei meinem geschätzten ehemaligen Lehrer Herrn Daniel Bungard bedanken, der mich zu Schulzeiten bestärkte den Weg als Ärztin einzuschlagen.

Zum Schluss möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie – insbesondere meinen Eltern – danken, die mich stets unterstützt und den Weg hierhin ermöglicht haben. Ohne Euch wäre das Alles nicht möglich gewesen!

10. Lebenslauf

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