

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. W. Reith

**Retrospektive Analyse medikamentöser und interventioneller Therapie des
ischämischen Schlaganfalls mit Mediahauptstammverschluss
unter Betrachtung historischer Kollektive**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von Duygu Müller

geb. Arslantepe

geb. am: 10.05.1990

in Bad Saulgau

Tag der Promotion: 01. September 2025

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Sergiu Groppa

Widmung

Diese Dissertation wird in Liebe meiner Familie und meinem Ehemann gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.2	Summary.....	2
2	Einleitung	4
2.1	Klassifizierung und Definition des Schlaganfalls.....	4
2.1.1	Ischämischer Schlaganfall	4
2.1.2	Nicht-ischämischer Schlaganfall	5
2.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	5
2.3	Arterielle Versorgung des Gehirns.....	6
2.3.1	Arterien des vorderen Stromgebietes.....	6
2.3.1.1	Anatomie der Arteria cerebri media (ACM).....	7
2.3.2	Arterien des hinteren Stromgebietes.....	8
2.4	Risikofaktoren.....	9
2.5	Pathophysiologie.....	9
2.6	Das Mediasyndrom.....	10
2.7	Der maligne Mediainfarkt.....	10
2.8	Diagnostik.....	11
2.8.1	Klinisch-neurologische Diagnostik.....	11
2.8.2	Apparative Diagnostik	12
2.9	Schlaganfalltherapie	13
2.9.1	Stroke Unit.....	13
2.9.2	Therapie	14
2.9.2.1	Basistherapie.....	14
2.9.2.2	Spezifische Therapie.....	15
2.10	Intravenöse Lysetherapie	16
2.10.1	Kriterien der intravenösen Lysetherapie	16

2.10.2	Absolute Kontraindikationen	16
2.10.3	Relative Kontraindikationen	17
2.11	Fibrinolytika	18
2.11.1	rt-PA	18
2.12	Mechanische Rekanalisation	19
2.12.1	Komplikationen einer mechanischen Rekanalisation	19
2.13	Mechanische Reperfusionstechniken.....	19
2.14	Sekundärprophylaxe	23
2.15	Diagnose, prophylaktische Maßnahmen und Therapie möglicher Rekrudeszenz...	24
2.16	Rehabilitation.....	24
2.17	Fragestellung der Arbeit	24
3	Material und Methodik.....	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Datenbank	27
3.2.1	Präinterventionelle Datensätze.....	27
3.2.2	Interventions-Datensätze.....	27
3.2.3	Postinterventionelle Datensätze	27
3.3	Neurologischer Befund.....	28
3.3.1	Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).....	28
3.3.2	Die modified Rankin Scale (mRS)	29
3.4	Statistische Datenanalyse.....	29
3.5	Ethik der Studie	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Deskriptive Statistik des Kollektivs.....	31
4.1.1	Übersicht der zu vergleichenden Kollektive.....	31
4.1.2	Demographische Daten des Gesamtkollektivs.....	32
4.1.3	Demographische Daten der Kontrollgruppe	33

4.1.4	Demographische Daten der Interventionsgruppe.....	33
4.1.5	Angewandte Therapie der jeweiligen Gruppe	34
4.1.6	Symptom-onset-to-Door-Zeit	35
4.1.7	Door-to-CT-Zeit	35
4.1.8	Risikofaktoren und Komorbiditäten des Gesamtkollektivs	36
4.1.8.1	Vergleich Risikofaktoren 1	36
4.1.8.2	Vergleich Risikofaktoren 2	37
4.1.9	Erfasste Laborparameter	38
4.1.10	Angemeldete Rehabilitationsphasen.....	39
4.1.11	Mittelwerte des NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie deren Entlassung aus dem Klinikum im Vergleich	40
4.1.12	Mittelwerte des mRS bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie deren Entlassung aus dem Klinikum im Vergleich	41
4.1.13	Das klinische Outcome	42
5	Diskussion	44
5.1	Ergebnisdiskussion	44
5.1.1	Allgemeine Parameter.....	44
5.1.2	Zeitmanagement in der prähospitalen Zeit	45
5.1.3	Begleiterkrankungen	46
5.1.4	Laborparameter	47
5.1.5	Patientenoutcome	48
5.2	Studienkritik und Limitationen zum Zeitpunkt der Datenerfassung	49
5.3	Resümee.....	49
6	Literaturverzeichnis.....	51
7	Anhang	62
7.1	Die NIH Stroke Scale	62
7.2	Die modified Rankin Scale	63
8	Abkürzungsverzeichnis	64

9	Abbildungsverzeichnis	65
10	Tabellenverzeichnis	66
11	Danksagung	67
12	Lebenslauf	68

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Der Schlaganfall ist global betrachtet die zweithäufigste Todesursache und zählt zu den bedeutendsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen. Er wird definiert als das plötzliche Auftreten eines fokal-neurologischen Defizits. Entscheidende Faktoren, um mögliche Beeinträchtigungen des Patienten durch Behinderungen so gering wie möglich zu halten, sind die Wahl der richtigen Therapie sowie eine rasche Therapieeinleitung. Die etablierte intravenöse Lysetherapie durch rt-PA war lange Zeit die einzig zugelassene Therapie, um innerhalb eines Zeitfenster von 3 Stunden eine Reperfusion im Zielgefäß zu erreichen. Dieses Zeitfenster konnte für die intravenöse Lyse zum späteren Zeitpunkt auf 4,5 Stunden erweitert werden (Lees et al., 2010). Schließlich gelang es im Jahr 2015 durch große randomisierte Studien die Effektivität der bis dahin noch umstrittenen endovaskulären Therapie mit einem Zeitfenster von bis zu 6 Stunden zu beweisen, welches dann im Jahr 2018 letztlich auf 24 Stunden ausgedehnt werden konnte (Nogueira et al., 2018).

Methoden

Die vorliegende Arbeit, die ein retrospektives Studiendesign hat, befasst sich mit dem Vergleich der intravenösen Lysetherapie (medikamentöse Therapie) und dem Bridging-Konzept (endovaskuläre Therapie) bei einem Mediahauptstammverschluss. Die Besonderheit dieser Arbeit liegt in der Betrachtung zweier Dekaden mit dem Ziel herauszufinden, welche Therapiemaßnahme das klinisch bessere Outcome liefert. Hierfür wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 47 Patienten erhoben, wobei die Daten der Kontrollgruppe (n=22) aus den Jahren 2005-2008 und die Daten der Interventionsgruppe (n=25) aus den Jahren 2015-2017 stammen. Um das Outcome beider Gruppen zu ermitteln und zu einem späteren Zeitpunkt miteinander zu vergleichen, wurde auf zwei bekannte Skalen zurückgegriffen, die modifizierte Rankin Skala (mRS) und die National Institut of Health Stroke Skala (NIHSS). Dabei wurden jeweils die Werte bei der Ankunft und der Entlassung der Patienten im Klinikum erhoben. Außerdem wurden noch die Komorbiditäten, Laborparameter und Risikofaktoren zwischen beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Die Datenauswertung dieser Arbeit ergab statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des CRP-Werts ($p=0,001$), des mRS-Ankunfts-Werts ($p=0,031$) sowie den Symptom-onset-to-Door Zeiten ($p=0,0001$). Zudem resultiert aus dieser Arbeit, dass die endovaskuläre Therapie in Form des Bridging-Konzeptes zu einem besseren Patientenoutcome ($mRS \leq 2$) als die intravenöse

Lysetherapie führt. Dieses Ergebnis ist mit den Ergebnissen großer Studien konform. Allerdings ist durch das retrospektive Design dieser Arbeit und der äußerst geringen Anzahl an Probanden das Ergebnis kritisch zu betrachten.

Resümee

Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass eine intravenöse Lysetherapie in Kombination mit einer mechanischen Thrombektomie (Bridging-Konzept) zu einem weitaus besseren klinischen Outcome der Patienten führt als ausschließlich die intravenöse Lysetherapie.

Mehrfach konnte sich auch durch diverse Studien die endovaskuläre Therapie als eine evidenzbasierte Therapie bei vorwiegend schwer betroffenen Schlaganfallpatienten und Großgefäßverschlüssen (LVO) beweisen. Jedoch stellt diese Therapie im Vergleich zur intravenösen Lysetherapie ein weitaus komplexeres katheterbasiertes Verfahren dar, sodass die therapeutische Effektivität nur mit hohen technischen Anforderungen vollständig entfaltet werden kann und nur in vorgesehene Versorgungsstrukturen mit neurointerventioneller Kompetenz (Stroke-Units) durchgeführt werden sollte.

1.2 Summary

Background

Stroke is the second most common cause of death globally and is one of the leading causes of morbidity and mortality for adults. It is defined as the sudden onset of a focal neurological deficit. Decisive factors in minimizing the patient's potential disability are the choice of the right therapy and rapid initiation of treatment. For a long time, the established intravenous lysis therapy using rt-PA was the only approved therapy for achieving reperfusion in the target vessel within a time window of 4.5 hours. Finally, in 2015, large randomized studies succeeded in proving the effectiveness of endovascular therapy with an extended time window of up to 6 hours, which had been controversial until then.

Methods

The present study, which has a retrospective study design, deals with the comparison of intravenous lysis therapy (drug therapy) and the bridging concept (endovascular therapy) in cases of medial main trunk occlusion. The special feature of this study is the observation of two decades with the aim of finding out which therapeutic measure provides the clinically better outcome. For this purpose, the data of a total of 47 patients were collected retrospectively, with the data of the control group (n=22) coming from the years 2005-2008 and the data of the intervention group (n=25) from the years 2015-2017. Two well-known scales, the modified Rankin Scale (mRS) and the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), were used to determine the outcome of both groups and compare them at a later date. In each case, the values

were recorded on arrival and discharge of the patients at the hospital. In addition, comorbidities, laboratory parameters and risk factors were compared between the two groups.

Results

The data analysis of this study revealed statistically significant differences with regard to the CRP value ($p=0.001$), the mRS arrival value ($p=0.031$) and the symptom-onset-to-door times ($p=0.0001$). In addition, this study shows that endovascular therapy in the form of the bridging concept leads to a better patient outcome ($mRS \leq 2$) than intravenous lysis therapy. This result is consistent with the results of large studies. However, due to the retrospective design of this study and the extremely small number of subjects, the result must be viewed critically.

Summary

The above results show that intravenous lysis therapy in combination with mechanical thrombectomy (bridging concept) leads to a far better clinical outcome for patients than intravenous lysis therapy alone. Various studies have also repeatedly shown that endovascular therapy is an evidence-based therapy for predominantly severely affected stroke patients and large vessel occlusions (LVO). However, compared to intravenous lysis therapy, this therapy is a far more complex catheter-based procedure, meaning that the therapeutic effectiveness can only be fully developed with high technical requirements and should only be carried out in designated care structures with neurointerventional expertise (stroke units).

2 Einleitung

2.1 Klassifizierung und Definition des Schlaganfalls

Durch die World Health Organisation (WHO) wird der Schlaganfall als ein Krankheitsbild definiert, bei dem klinische Anzeichen einer fokalen beziehungsweise globalen Funktionsstörung des Gehirns abrupt auftreten, die Symptomatik über einen Zeitraum von 24 Stunden anhält, letale Folgen haben kann und eine vaskuläre Ursache zugrunde liegt (Peppen & Mehrholz, 2004). Für diesen plötzlichen Funktionsausfall der Hirnfunktion kommen unterschiedliche Ursachen in Betracht, wodurch sich verschiedene Typen des Schlaganfalls ergeben:

- ischämische
- hämorrhagische
- nicht näher bezeichnete Insulte (Diener et al., 2004).

Diese Subtypen zeichnen sich durch eine Störung der Durchblutung und infolgedessen eine Unterversorgung der Hirnareale mit Sauerstoff aus. Diese Prozesse führen wiederum zum Absterben von Neuronen und demnach zum Verlust zerebraler Funktionen.

2.1.1 Ischämischer Schlaganfall

Mit einem Anteil von 80 % ist der ischämische Schlaganfall die am häufigsten auftretende Form von Schlaganfällen. Dabei kommt es zum Verschluss einer hirnversorgenden Arterie. Infolgedessen kommt es zu einer Ischämie in dem von dieser Arterie versorgten Hirnareal und weiterhin zur Nekrose des Parenchyms. Innerhalb dieser Gruppe lassen sich anhand der Ätiologie weitere Subtypen voneinander unterscheiden. Die von Adams et al. 1992 angefertigte TOAST-Skala (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) beschreibt folgende fünf Unterpunkte (Adams et al., 1993; Diener et al., 2004):

- **arterielle Makroangiopathie**
Nachweis einer Stenose $\geq 50\%$ oder einer Okklusion von hirnversorgenden Arterien
- **arterielle Mikroangiopathie**
Infarkt mit einem lakunären Syndrom und fehlende Anzeichen einer kortikalen Störung. Lakunäre Infarkte mit einem Durchmesser unter 1,5cm sind mit Hilfe einer CCT nachweisbar.
- **kardiale Embolien**
Diagnostischer Nachweis eines kardioembolischen Hintergrundes (z.B. Vorhofflimmern)

- **andere Ursachen**

Durch zusätzliche Untersuchungen erbrachter Nachweis einer Erkrankung anderer Definition (z.B. Vaskulitis)

- **unklare Ätiologie**

2.1.2 Nicht-ischämischer Schlaganfall

Ein hämorrhagischer Insult tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 15 % auf. Dazu zählen die intrazerebralen Blutungen (ICB) und die Subarachnoidalblutungen (SAB). Sie können sowohl spontan auftreten, oder durch ein Schädel-Hirn-Trauma verursacht werden. Die häufigste Ursache einer SAB sind Rupturen von Aneurysmen und vaskuläre Malformationen. Ferner wird durch die Einblutung in die Hirnsubstanz eine Beschädigung des angrenzenden Hirnparenchyms verursacht. Verschiedene Ursachen können eine ICB auslösen. Beispiele dafür sind hypertensive Entgleisungen, Amyloidangiopathien, hämatologische Erkrankungen (Leberfunktionsstörung), arteriovenöse Malformationen, Hirntumore oder iatrogen (Antikoagulation) (Ch. C. Eschenfelder, J. A. Zeller, 2006; Diener et al., 2004; Berlit, 2013). Eine SAB wird häufig durch ein SHT, rupturiertes Aneurysma oder arteriovenöse Malformationen verursacht (Diener et al., 2004).

2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Der Schlaganfall zählt global, insbesondere in den westlichen Nationen, zu der am häufigsten auftretenden Erkrankung. In der Bundesrepublik werden jährlich bis zu 262.000 neu auftretende Fälle dokumentiert. Dabei liegt die Anzahl der Fälle, bei denen der Insult erstmals aufgetreten ist, bei circa 196.000 (Heuschmann et al., 2010). Nach Angaben des statistischen Bundesamts befindet sich der Schlaganfall mit einem Prozentsatz von 2,3 und einer Anzahl von 20.387 Todesfällen auf Position acht der häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2012). Weiterhin gehört der Schlaganfall zu den führenden Ursachen für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Folglich steigt mit einem höheren Alter auch die Inzidenz eines Schlaganfalls. Durch den demographischen Wandel und die damit zusammenhängende, steigende Zahl älterer Menschen, kann eine zukünftige Zunahme der Schlaganfallpatienten prognostiziert werden. Mit Hilfe moderner Therapiestandards ist es gelungen, die Mortalität in den vergangenen Jahren zu verringern. Auf Grundlage des Erlanger Schlaganfallregisters ist der Großteil (78 %) aller Schlaganfälle auf eine ischämische, 13 % auf intrazerebrale und 4 % auf subarachnoidale Ursachen zurückzuführen, wohingegen 9 % einer unklaren Ursache zuzuordnen sind. Innerhalb des ersten

Jahres nach einem Schlaganfall leiden 65 % der Patienten an stark ausgeprägten kognitiven Behinderungen und sind auf Pflege im Alltag angewiesen (Veltkamp et al., 2012).

2.3 Arterielle Versorgung des Gehirns

Aufgrund spezifischer Symptomatiken eines vom Schlaganfall betroffenen Gebietes, setzt eine erfolgreiche Diagnostik bei einem Schlaganfall ein hohes Maß an anatomischen und physiologischen Kenntnissen voraus. Grundsätzlich findet die arterielle Versorgung des Gehirns durch die vier paarig angelegten Arterien, die Arteriae carotides (ACI) und die Arteriae vertebrales, statt. Das Stromgebiet dieser Gefäße vereint sich an der Schädelbasis durch einen anastomosierenden Kreislauf zum sogenannten Circulus arteriosus cerebri (Willisii) (Trepel, 2022). Weiterhin wird zwischen dem vorderen und dem hinteren Stromgebiet unterschieden. Unter das vordere Stromgebiet werden die Gefäße subsummiert, die von der Blutversorgung der ACI abhängig sind. Zum hinteren Stromgebiet gehören hingegen die Hirngefäße, die von den Vertebralgefäßen versorgt werden (Yilmaz, 2012).

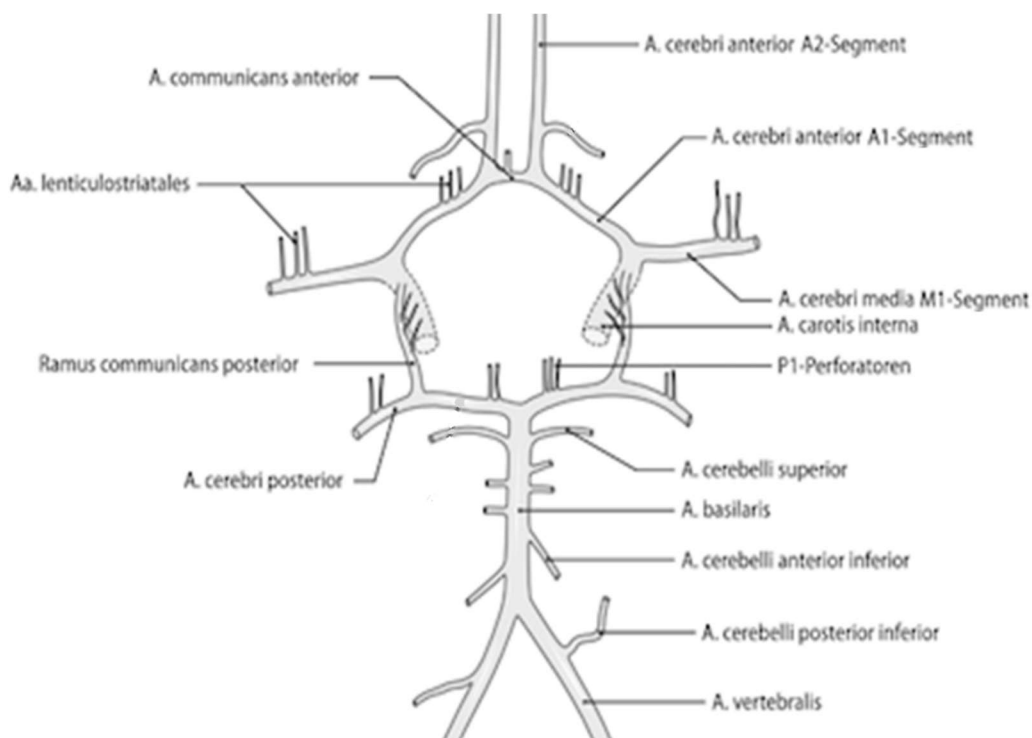


Abbildung 1: Darstellung des Circulus Arteriosus Willisii, modifiziert nach: (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011) - mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature BV

2.3.1 Arterien des vorderen Stromgebietes

Die Gefäße des vorderen Stromgebietes inkludieren die Aa. carotis communis (ACC). Die rechte ACC entspringt aus dem Truncus brachiocephalicus, während der Ursprung der linken ACC unmittelbar im Aortenbogen liegt. Die ACC unterteilt sich in der Regel auf Höhe des

vierten zervikalen Wirbelkörpers in die A. carotis externa (ACE) und in die A. carotis interna (ACI). Die ACE versorgt überwiegend die Bereiche der Kopf- und Halsweichteile, sowie die Dura mater. Die ACI ist für die Versorgung der beiden großen Gehirnhemisphären zuständig. Daneben ist die A. cerebri anterior (ACA) und der oben bereits erwähnte Circulus arteriosus cerebi Bestandteil des vorderen Stromgebietes (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011). Hinsichtlich dessen, dass sich der Kern dieser Arbeit auf Ischämien im Stromgebiet A. cerebri media (ACM) konzentriert, wird ihr anatomischer Aufbau im folgenden Abschnitt eingehend dargestellt.

2.3.1.1 Anatomie der Arteria cerebri media (ACM)

Die A. cerebri media stellt den kräftigsten Ast der A. carotis interna (ACI) dar und versorgt den überwiegenden Anteil des motorischen und sensorischen Kortex. Im Media-Territorium der dominanten Hirnhemisphäre befindet sich außerdem das Zentrum der Sprachproduktion. Die Zentren der kognitiven Prozesse sind allerdings in beiden Hemisphären lokalisiert. Bedingt durch ihren außerordentlich funktionellen Einfluss, äußert sich nahezu jeder Verschluss ihres Hauptstammes (M1-Segment) symptomatisch (Jansen & Brückmann, 2011). In der Literatur wird häufig zwischen vier Segmenten der ACM differenziert:

- Das M1-Segment, auch Pars sphenoidalis genannt, stellt das stärkste Segment der ACM dar. Es reicht von der Karotisbifurkation bis zur sylvischen Fissur. Es verläuft weiter zwischen den oberflächlichen Strukturen des Temporal- sowie Frontallappens, bis hin zum Limen insulae. Auf dieser Strecke befindet sich der Hauptstamm, direkt unter der vorderen Substantia perforata. Die Media-Perforatoren, Aa. lenticulostriatales mediales und laterales, die A. temporopolaris und die A. temporalis anterior sind drei Äste des M1-Segmentes.
- Das M2-Segment (Pars insularis) umfasst alle Äste hinter der Bifurkation oder Trifurkation. Diese spalten sich in insgesamt in acht weitere Äste auf und verteilen die Zirkumferenzarterien bis hin zum Frontal- und Temporallappen.
- Ausgehend vom M3-Segment (operculäres Segment), verlaufen Äste entlang des Operculums.
- Am M4-Segment (kortikales Segment) befinden sich an der Konvexität gelegene Endäste (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011).

Im vorderen Stromgebiet sind circa 75 % aller Infarkte lokalisiert (Diener et al., 2004).

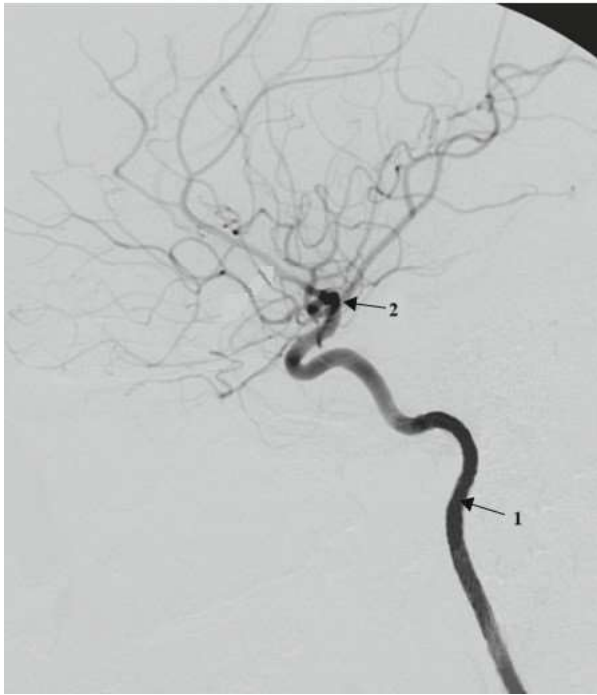


Abbildung 2: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der A. cerebri media in lateraler Ansicht. 1) A. carotis interna, 2) A. cerebri media modifiziert nach: (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011) - mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature BV

2.3.2 Arterien des hinteren Stromgebietes

Unter dem vertebrobasilären Stromgebiet werden die Aa. vertebrales (VA), bestehend aus fünf Segmenten, sowie die A. basilaris (BA) mit ihren Ästen zusammengefasst. Durch den Abgang der VA aus der A. subclavia bildet sich das erste Segment (V0). Das extraossäre Segment (V1) erstreckt sich vom V0-Segment bis hin zum Eintritt in das Foramen transversum des sechsten Halswirbelkörpers (HWK). Von hier aus hat das V2-Segment einen superioren Verlauf durch die Foraminae, vom sechsten bis zum dritten HWK, um dann von den Foramina transversaria des Axis und schließlich des Atlas zu enden. Das V3-Segment, die sogenannte Atlasschlinge, reicht vom obersten Rand des transversalen Foramen vom Atlas bis zur Passage der Dura am Foramen magnum. Der Pars intracranialis (Segment V4 der VA) beschreibt den Abschnitt mit intraduralem Gang bis zur Junktionsstelle der unpaaren A. basilaris und gibt Äste, wie die A. cerebelli posterior inferior (PICA), für das Cerebellum ab (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011). Die A. basilaris führt präpontin zwischen Pons und Clivus in superiorer Richtung zur interpedunkulären Zisterne. Ausgehend von diesem Punkt, teilt sich die BA in die zwei Aa. cerebri posteriores (PCA, terminale Äste). Derweil verteilt sie ihre Perforatoren, die A. cerebelli anterior inferior (AICA) und die A. cerebelli superior (SCA) für Pons und Mesenzephalon. Die Blutversorgung des Kleinhirns wird durch die PICA, AICA und SCA sichergestellt. Die PCAs geben Perforatorengefäße zum Mittelhirn und Thalamus ab und sind

für die Blutversorgung inferiorer Anteile der Temporallappen, sowie der Occipitallappen zuständig (J. Linn, M. Wiesmann & Brückmann, 2011).

2.4 Risikofaktoren

Allgemein werden die nicht beeinflussbaren von den beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden. Nicht zu beeinflussende Risikofaktoren sind primär das Alter und das Geschlecht. Mit Beginn des 55. Lebensjahres besteht ein doppeltes Risiko für jede folgende Dekade. Männer, einer jeden Altersgruppe, haben ein 24-30 % höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Eine Ausnahme gilt bei Patienten über 85 Jahre. Innerhalb dieser Patientengruppe überwiegen die Frauen aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung. Auch eine genetische Prädisposition zählt zu den nicht beeinflussbaren Faktoren. Demnach ist das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um 1,9 % höher, wenn ein Verwandter ersten Grades bereits zuvor an einem Schlaganfall (Hacke, 2019). Zu den beeinflussbaren Faktoren zählt vor allem die arterielle Hypertonie. Ein erhöhter systolischer, oder diastolischer Wert sind hierbei gleichermaßen riskant. Eine unzureichende therapeutische Einstellung des Blutdrucks nach einem Insult, kann einen wiederholten Schlaganfall verursachen. Entsprechend dem Schweregrad der Hypertonie und dem Lebensalter, besteht ein bis zu 2-10-fach erhöhtes Risiko. Auch ein Diabetes mellitus ist ein wichtiger beeinflussbarer Risikofaktor. Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung haben ein mehrfach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Das regelmäßige Konsumieren von Nikotin, Herzrhythmusstörungen, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und hochgradige Stenosen der A. carotis sind weitere Faktoren, die einen Insult hervorrufen können (Lehrner et al., 2010).

2.5 Pathophysiologie

Der Ausdruck „Time is Brain“ weist auf die enorme Bedeutung des Zeitfensters, in dem die Therapieeinleitung bei einem ischämischen Insult stattfinden soll, hin. Die Tatsache, dass Neuronen einen glucose- und sauerstoffabhängigen Stoffwechsel haben, hinterlässt insbesondere bei ischämischen Ereignissen irreversible Schäden, beziehungsweise lösen diese den Zelltod aus. Eine zerebrale Hypoxie und Hypoglykämie entwickeln sich durch eine unterbrochene Blutzufuhr. Dieser Prozess begünstigt einen ischämischen Zustand und ist schließlich für die Nekrose verantwortlich (Rodrigo et al., 2013). Bei dem von der Ischämie betroffenen Zone (Infarktkern) ist die Durchblutung um 10-25 % verringert. Nervenzellen sind hier bereits nach kurzer Zeit vom irreversiblen Zelltod betroffen. Der unmittelbar an die zentrale Nekrosezone angrenzende Gewebereich nennt sich Penumbra. Durch eine noch intakte Kollateralversorgung im frühen Stadium der Ischämie, sind dieses Areal und die sich darin

befindlichen Neuronen bei einer rechtzeitigen therapeutischen Maßnahme, im Sinne einer Reperfusion, vor einem irreversiblen Infarkt geschützt (Deb et al., 2010). Bei persistierender Perfusionsstörung sind sekundäre Schädigungen der Penumbra zu erwarten. Findet eine kontinuierliche Perfusionsstörung statt, tritt die irreversible Zerstörung der Penumbra innerhalb eines 24 stündigen-Zeitfensters ein (Reitmeir & Hermann, 2010).

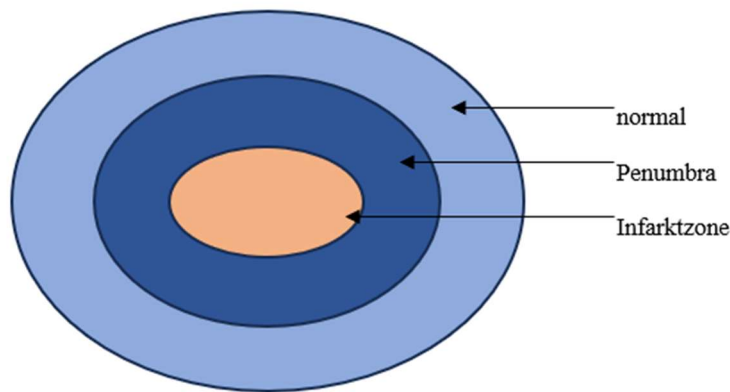


Abbildung 3: Schematische Darstellung der ischämischen Penumbra

2.6 Das Mediasyndrom

Bei einem akuten Infarkt im Territorium der A. cerebri media bildet sich eine kontralaterale, brachiofazial ausgeprägte Hemiparese und Hemihypästhesie. Für die Entstehung eines solchen Insults ist eine Unterversorgung in den Zonen der Großhirnrinde (Cortex cerebri) und der Capsula interna verantwortlich. Darüber hinaus ist eine Blickwendung zur ipsilateralen Seite zu beobachten. Bei einer beeinträchtigten Sehbahn kommt es zusätzlich zu einem kontralateralen Gesichtsfeldausfall (Skotom) oder zu dem Verlust der visuellen Wahrnehmung in einem Quadranten des Gesichtsfeldes (Quadrantenanopsie). Ein Infarkt in der dominanten Hirnhemisphäre ist zudem durch eine Aphasie gekennzeichnet. Das Neglect-Syndrom ist eine weitere Störung, die sich durch eine reduzierte Aufmerksamkeit gekennzeichnet ist. Die Betroffenen nehmen eine Vernachlässigung der kontralateralen Körper- und Raumhälfte wahr (Trepel, 2011; Diener et al., 2004).

2.7 Der maligne Mediainfarkt

Ein maligner Mediainfarkt entwickelt sich bei circa 10 % aller Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und stellt mit einer Letalität von 70 % unter einer konservativen Therapie eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung dar (Schoene et al., 2023). Der Hintergrund der Entstehung ist ein großflächiger Infarkt im Media-Versorgungsgebiet, bei dem über 50 % des Media-Territoriums betroffen sind (Vahedi et al., 2007). Eine derartige

Hirninfarzierung entsteht häufig bedingt durch einen proximalen Verschluss der ACM oder der distalen ACI und dem damit in Verbindung stehenden, unzureichenden Blutfluss (Park & Hwang, 2013). Durch die immense Ausdehnung des Infarktes, erreicht die Ödematisierung, innerhalb des zweiten bis fünften Tages nach Symptombeginn, ihr Maximum (Jüttler et al., 2007). Dadurch entwickelt sich ein Mediainfarkt begleitet von einem massiven Anstieg des intrakraniellen Drucks. Insbesondere steigt bei jungen Patienten der Hirndruck deutlich schneller an, da sie ein geringfügigeres Reservoir für die Hirnschwellung haben (Hacke et al., 1999; Hufschmidt et al., 2013). Klinisch zeigen sich vor allem eine progressive Bewusstlosigkeit bis hin zu komatösen Zuständen sowie eine Dilatation der Pupillen (Park & Hwang, 2013). Die Entwicklung des Hirnödems bestimmt dabei den weiteren klinischen Verlauf. In der neuroradiologischen Diagnostik sind raumfordernde Anzeichen in Form einer Mittellinienverlagerung der betroffenen Hirnhemisphäre zur unbeschädigten Seite, zu den komprimierten Seitenventrikeln und zu den verstrichenen Sulci zu erkennen (Hacke et al., 1999). Aufgrund der raumfordernden Wirkung und der damit einhergehenden Kompression, ist die Schädigung der noch nicht betroffenen Anteile des Hirnparenchyms möglich. Der erhöhte Hirndruck führt außerdem zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) und einer Durchblutungsstörung der Hirnareale. Somit besteht das Risiko weiterführender Schäden durch erneut auftretende Ischämien (Park & Hwang, 2013). Bei einer weiteren Zunahme der Hirnschwellung besteht die Gefahr der Herniation von Hirnanteilen durch die Incisura tentorii (Tentoriumschlitz) und einer Kompression des Hirnstamms. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem malignen, raumfordernden Mediainfarkt ist selbst beim Ausschöpfen fortgeschrittener Therapiemaßnahmen (Kraniotomie) äußerst gering. Die Mortalitätsrate liegt bei bis zu 80 % (Hacke et al., 1999).

2.8 Diagnostik

Im Zuge der diagnostischen Maßnahmen eines zerebralen Insults differenziert sich die akute Notfalldiagnostik von der fortführenden Zusatzdiagnostik in der subakuten Phase (Ringelstein & Nabavi, 2007).

2.8.1 Klinisch-neurologische Diagnostik

Bedingt durch die akut-diagnostischen Maßnahmen, wird eine rasche Schlaganfalldiagnostik ermöglicht und somit primäre Therapieansätze bestimmbar. Wichtig sind eine Erhebung des neurologischen Befundes des Patienten und die Stabilisierung des allgemeinen Zustandes. Zu einem späteren Zeitpunkt kann die Ursache des Schlaganfalls durch weiterführende Diagnostik

festgestellt und prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden (Diener et al., 2004; Ringelstein & Nabavi, 2007).

Neben der Notfalldiagnostik ist eine ausführliche Anamnese des Betroffenen, sowie die Erfassung der Vitalparameter (Puls, Körpertemperatur, Atemfrequenz, Blutdruck) erforderlich. Der Blutzuckerspiegel, die Auswertung eines Elektrokardiogramms (EKG), die Überwachung der Sauerstoffsättigung und ein Blutbild sind weitere diagnostische Schritte. Im Rahmen der Anamnese ist eine explizite Ermittlung des Symptomeintritts von Bedeutung. Hinsichtlich einer möglichen intravenösen Lysetherapie ist daher die bereits vergangene zeitliche Spanne seit Symptomeintritt ein entscheidender Faktor. Ebenso wird der neurologische Status durch eine ausführliche neurologische Untersuchung erhoben. Diese Untersuchung umfasst neben der Prüfung des Sprachvermögens, der Koordination und Orientierung, des Sehvermögens und der Reflexe zusätzlich die Kontrolle der Motorik und Vigilanz. Entsprechend der klinischen Symptomatik lässt sich bereits vor der Bildgebung das vermutlich betroffene Areal eingrenzen (Diener et al., 2004). Neben den bereits erwähnten Untersuchungen werden weitere Skalen zur Ermittlung des neurologischen Status hinzugezogen. Im klinischen Alltag etabliert sich die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und die modified Rankin Scale (mRS). Eine ausführliche Erläuterung zu diesem Thema erfolgt in Kapitel drei (Material und Methodik). Sind die erwähnten Maßnahmen abgeschlossen, muss eine Differenzialdiagnostik durchgeführt werden. Beispiele dafür sind Schädel-Hirn-Trauma (SHT), raumfordernde Veränderungen (Tumore), Meningitiden, Epilepsie oder subarachnoidale Blutungen aufgrund zerebraler Aneurysmen (Diener et al., 2004). Ist von einem Apoplex auszugehen, ist die hämorrhagische Ursache von der ischämischen abzugrenzen. Je nach Ursache findet im Anschluss die Auswahl der Intervention statt. Da eine ausschließlich klinische Untersuchung keine ausreichenden Rückschlüsse ermöglicht, ist abschließend eine bildgebende Diagnostik unbedingt erforderlich (Thomalla et al., 2009).

2.8.2 Apparative Diagnostik

Für die weitere Planung der Therapie ist eine zerebrale Bildgebung zwingend durchzuführen, da durch eine ausschließlich klinische Symptomatik keinerlei Rückschlüsse auf die Lokalisation des Insults gezogen werden kann. Das am weitesten verbreitete und zügige Verfahren ist die kraniale Computertomographie (cCT). Mit Hilfe dieser bildgebenden Technik, können typische Infarkt-Frühzeichen, wie zum Beispiel eine Hypodensität im Parenchym, verstrichene Sulci und ein hyperdenses Mediazeichen, abhängig vom Kollateralfloss nach Symptomeintritt, dargestellt werden. Eine cCT dient demnach dem Ausschluss einer Blutung, welche die Ursache des neurologischen Defizits darstellt. Diese ist in der

Computertomographie unmittelbar erkennbar und zeigt sich mit einer hohen Sensitivität als ein hyperdenses Areal. Bei einem Nichtvorhandensein eines Infarktfrühzeichens und des Ausschlusses einer Blutung, ist der klinische Befund für die Indikationsstellung der Therapie ausreichend (Hennerici & Kern et al., 2017). Eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) kommt in der Klinik aufgrund mangelnder Verfügbarkeit, hoher Kosten und einem erhöhten Zeitmanagement äußerst selten zum Einsatz. Vorzugsweise findet eine cMRT Einsatz bei Patienten mit einem Symptombeginn über 4,5 Stunden, bei einem nicht eindeutigen Symptombeginn, bei einem klinischen Verdacht auf eine Durchblutungsstörung im vertebrobasilären Gebiet und um Stroke Mimics ausschließen zu können (Förster et al., 2012). Bei einer stark ausgeprägten, klinischen Symptomatik und dem Verdacht auf eine Large vessel occlusion (LVO), beispielsweise im Karotis-T, M1- und M2-Segment und in der A. basilaris, ist bei Patienten mit einer Indikation für eine mechanische Thrombektomie neben der Nativaufnahme, eine weiterführende Darstellung der intrakraniellen Gefäße, zum Beispiel durch eine CT-Angiographie, durchzuführen. Auch bei einer gering ausgeprägteren, klinischen Symptomatik und dem Verdacht auf eine transitorisch ischämische Attacke (TIA), ist eine vollständige Diagnostik mit cerebraler Gefäßdarstellung zu empfehlen (Hennerici & Kern et al., 2017).

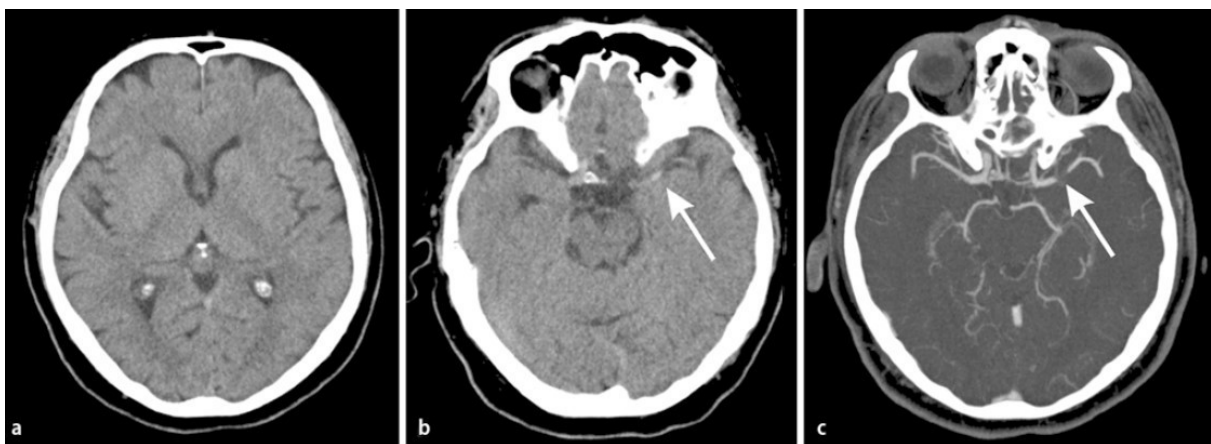


Abbildung 4: Bildgebung: cCT sowie CTA mit einer akuten rechtsseitigen Aphasie und Hemiplegie. a und b: Ausschlussdiagnostik einer intracerebralen Hämorrhagie und Infarktdemarkierung. b: Ischämiefrühzeichen als hyperdenses Mediazeichen durch die in c vorhandene Kontrastmittelaussparung in der CTA (Yilmaz et al., 2012) - mit freundlicher Genehmigung (Springer Verlag)

2.9 Schlaganfalltherapie

2.9.1 Stroke Unit

Grundsätzlich sollte die Behandlung von Patienten mit einem Schlaganfall in spezialisierten Einrichtungen mit angebundener Stroke Unit erfolgen. Stroke Unit beschreibt eine Station,

deren spezialisierter Schwerpunkt in der Schlaganfalltherapie verankert ist. Sie wird in der Bundesrepublik nach den Qualitätsstandards der Deutschen Schlaganfallgesellschaft geleitet. Durch eine Aufstellung von spezialisiertem Fachpersonal, bestehend aus Ärzten, Pflegeern und Therapeuten, ist durch eine Stroke Unit eine Limitierung der Mortalität und Pflegebedürftigkeit der Patienten, unabhängig vom Alter, dem Geschlecht und der Ätiologie der Patienten, realisierbar (Langhorne & Ramachandra, 2020). Dieses Konzept umfasst die Früherkennung und präklinische Notfallversorgung, die rasche Verlegung der Patienten in zuständige Zentren, neuroradiologische und apparative Sofortmaßnahmen, gegebenenfalls die Erwägung einer intensivmedizinischen Versorgung, die Verlegung des Patienten auf eine allgemeine Station mit unterschiedlichen Disziplinen und abschließend Überweisung in Einrichtungen zur Rehabilitation (Ringleb & Köhrmann, 2022).

2.9.2 Therapie

Im Allgemeinen besteht die Therapie eines Schlaganfallpatienten aus fünf Säulen:

- Allgemeine Basistherapie des akuten Schlaganfalls
- Spezifische Intervention
- Sekundärprophylaxe
- Diagnose, prophylaktische Maßnahmen und Therapie möglicher Rekrudeszenz
- Rehabilitation

2.9.2.1 Basistherapie

Die Basistherapie besteht in der Erhebung eines neurologischen Befundes und der konstanten Überwachung gewisser Vitalparameter, wie zum Beispiel der Kerntemperatur, des Glucosespiegels und der Sauerstoffsättigung im Blut. Bei akut schwer betroffenen Patienten ist eine Freihaltung der Atemwege und eine ergänzende Sauerstoffzufuhr vorzunehmen. Hypertensive Blutdruckwerte sollten in der akuten Phase nicht therapiert werden, sofern keine prekären Blutdruckgrenzen erreicht werden. Ein leicht erhöhter arterieller Blutdruckwert ist insbesondere in den ersten Tagen nach dem Apoplex wünschenswert, weshalb eine Kontraindikation für Antihypertonika, wie zum Beispiel Nifedipin besteht. Bei Patienten mit bereits vorhandener Hypertonie werden ein systolischer Wert von 180 mmHg und ein diastolischer Wert von 100-105 mmHg angestrebt. Ist in der Patientenanamnese keine Hypertonie verzeichnet, sollten Werte über 160-180/90-100 mmHg nicht überschritten werden. Im Weiteren wird eine kontinuierliche Kontrolle des Glucosespiegels und des

Elektrolythaushalts empfohlen, um gegebenenfalls Anpassungen zu veranlassen (Veltkamp et al., 2012, Ringleb et al., 2022).

2.9.2.2 Spezifische Therapie

Im Anschluss an die Basistherapie folgt die spezifische Therapie. Hierunter wird die Rekanalisation des betroffenen Stromgebietes durch Thrombolyse und Thrombektomie verstanden. Die standardisierte Prozedur beinhaltet eine medikamentöse Beseitigung einer Gefäßokklusion durch das Thrombolytikum recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Durch seinen fibrinolytischen Wirkmechanismus bewirkt ein medikamentöser Einsatz von rt-PA eine effiziente Auflösung des thrombotischen Materials. Der Aufbau und die wesentliche Funktion vom rt-PA wird in Kapitel 2.11.1 ausführlich beschrieben. Eine systemische Lysetherapie mit rt-PA kann auch innerhalb eines Zeitfensters zwischen 4,5 Stunden und 6 Stunden durchgeführt werden. Diese ist dann allerdings als individueller Heilungsversuch zu betrachten. Außerdem besteht für die Lysetherapie keine obere Altersgrenze (Ringleb et al., 2016). Eine rt-PA-Gabe sollte nach den Zulassungskriterien ausschließlich durch einen neurologischen Intensivmediziner durchgeführt werden (Veltkamp et al., 2012). Mögliche Komplikationen, wie zum Beispiel Blutungen oder ein angioneurotisches Ödem, sollten dem Behandler bei der Gabe von rt-PA bekannt sein (Ringleb et al., 2016). Die Kontraindikationen für eine intravenöse Lyse sind in Kapitel 2.10 zusammengefasst. Die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten (INR < 1,7) und direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), wodurch ein geringes Blutungsrisiko besteht, ist bei einer physiologischen Gerinnung und unauffälligen Nierenparametern nach den DGN-Leitlinien jedoch keine Kontraindikation. Die durch die Bildgebung diagnostizierbaren Ischämiefrühzeichen, wie zum Beispiel das hyperdense Mediazeichen oder eine Gewebshypodensität, können prognostisch betrachtet eine eher ungünstige Rolle spielen, jedoch haben diese Befunde für die Indikationsstellung für eine Lyse Therapie keine Bedeutung (Ringleb et al., 2016). Die mechanische Thrombektomie (MTE) hingegen stellt ein deutlich invasiveres Verfahren zur Lysetherapie dar. Bei einem ischämischen Schlaganfall, einem klinisch relevanten neurologischen Defizit und einer LVO wird empfohlen, innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden (Symptombeginn bis zur Gefäßpunktion), die endovaskuläre Therapie durchzuführen, um ein verbessertes funktionelles Ergebnis zu erreichen. Laut der DGN-Leitlinien soll im Vorfeld eine intravenöse Lysetherapie innerhalb eines Zeitraums < 4,5 Stunden und ausgeschlossenen Kontraindikationen durchgeführt werden (Ringleb et al., 2016). Das beschriebene Verfahren wird als Bridging-Konzept bezeichnet, das in kleineren Krankenhäusern mit einer Stroke Unit (Regionale Stroke Unit, RSU) durchgeführt wird. Dabei werden die Patienten nach Ankunft in der RSU nach Indikationsstellung systemisch

lysiert und anschließend für die MET in ein nahegelegenes neurovaskuläres Zentrum (NVZ) transportiert (Kodankandath et al., 2016). Durch den Zeitverlust bis zur rekanalisierenden Maßnahme, ist mit einem schlechteren Outcome zu rechnen (Pfefferkorn et al., 2010). Liegen für eine intravenöse Lysetherapie Kontraindikationen vor, so ist die mechanische Thrombektomie als die First-Line-Therapie anzusehen, bei der ebenfalls keine obere Altersgrenze angegeben wird. Die beschriebene Methode findet häufig in Intubationsnarkose (ITN), seltener in Sedierung statt. Sie kann bei nachweislich rettbarem und teilweise auch bei demarkiertem Gewebe eingesetzt werden (Ringleb et al., 2016).

2.10 Intravenöse Lysetherapie

Bei einem Schlaganfall gilt die intravenöse Lysetherapie als die einzig zugelassene Kausaltherapie mit dem Ziel, das von dem Thrombus beziehungsweise Embolus betroffene Gefäß zu rekanalisieren. Für die Thrombolyse steht der Arzneistoff Alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) zur Verfügung (Actilyse®), welcher gentechnisch hergestellt wird. Gemäß den Herstellerangaben sollte zunächst mit einer Dosierung von 0,9 mg rt-PA/kg Körpergewicht, 10 % der gesamten Dosis als Bolus abgegeben werden. Weitere 90 % werden anschließend innerhalb von 60 Minuten als Infusion verabreicht (maximale Dosis 90 mg) (Boehringer Ingelheim, Fachinformation Actilyse, 2013).

Je später die intravenöse Lysetherapie durchgeführt wird, desto wichtiger ist die Beachtung folgender Zulassungskriterien.

2.10.1 Kriterien der intravenösen Lysetherapie

Die neurologische Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg unterscheidet im Rahmen des internen Protokolls zwischen den absoluten und relativen Kontraindikationen einer intravenösen Lysetherapie.

2.10.2 Absolute Kontraindikationen

- Zeitfenster seit Beginn der Symptomatik > 4,5 Stunden
- Geburt in den letzten 10 Tagen
- Bakteriell bedingte Endokarditis, Perikarditis, Meningitis
- Schwere Lebererkrankung, akute Pankreatitis
- Persistierende gastrointestinale Ulzera, oder Varizen im Ösophagus
- Aneurysmen (arteriell, intrakraniell)
- Arteriovenöse Malformationen
- Unbehandelter Blutdruck systolisch > 185 mmHg/ diastolisch > 110 mmHg

- Symptome einer SAB oder ICB
- Eine im cCT oder MRT sichtbare Hirnblutung
- Bekannte Hirnblutung in der Anamnese
- Intrakranielle / intraspinale Operation in den letzten 3 Monaten
- Manifestierte oder vor Kurzem geschehene schwere Blutung
- Phenprocoumoneinnahme bei einem INR-Wert $> 1,7$
- Orale Antikoagulantien in den letzten 48 Stunden (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Ausgeprägte Blutgerinnungsstörung in den letzten 6 Monaten

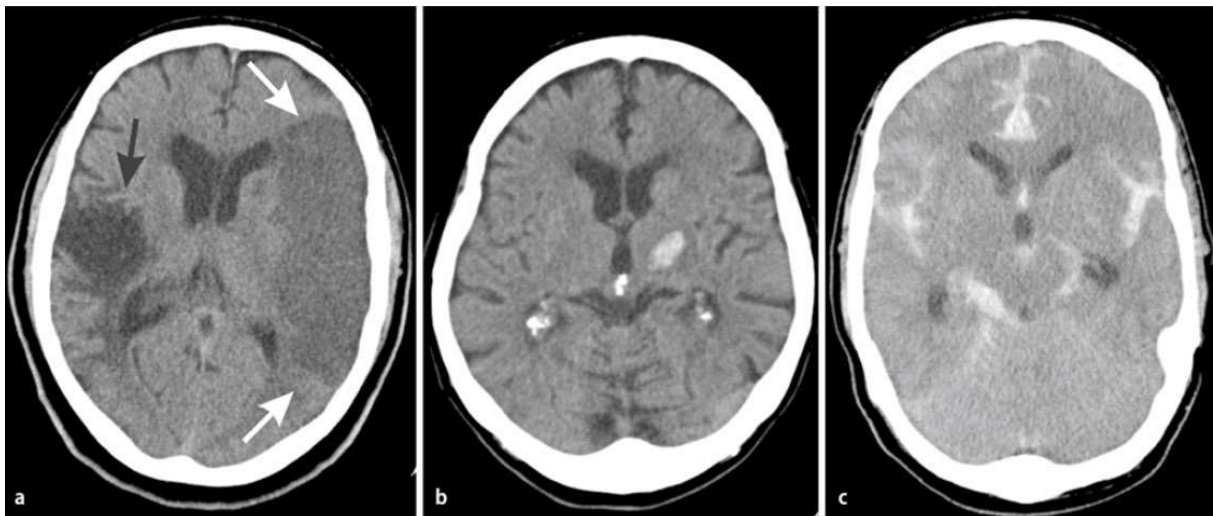


Abbildung 5: Kontraindikationen einer i.v. Lysetherapie im cCT. a: Infarktdemarkierung (weißer Pfeil) im linken Medialstromgebiet sowie ein alter Hirninfarkt (schwarzer Pfeil) im rechten Medialstromgebiet. b: ICB in der Stammganglienregion. c: SAB (Yilmaz et al., 2012 - mit freundlicher Genehmigung (Springer Verlag))

2.10.3 Relative Kontraindikationen

- Unklares Zeitfenster / Wake-up-Stroke
- Alter < 18 Jahre oder > 80 Jahre
- Schweres Mediasyndrom
- Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$
- Gabe von Heparin < 48 Stunden und eine erhöhte partielle Thromboplastinzeit
- Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl
- Schlaganfall in den letzten 3 Monaten
- Schwaches neurologisches Defizit oder eine schnelle Besserung
- Krampfanfall zu Beginn der Symptome
- Große Operation oder schweres traumatisches Ereignis in den letzten 3 Monaten

- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko
- SHT innerhalb der letzten 3 Monate
- Diabetes Mellitus und bekannter Schlaganfall in der Anamnese
- Reanimation in den letzten 10 Tagen
- Gefäßpunktion bei nicht zu komprimierenden Gefäßen

2.11 Fibrinolytika

Die endogenen Prozesse der Fibrinolyse laufen zeitgleich mit der Fibrinbildung ab. Durch Endothelzellen werden die körpereigenen Enzyme, Tissue Plasminogen Activator (t-PA) und Urokinase, abgesondert. Durch eine Komplexbildung mit Fibrin kommt es zu einer Aktivierung der Bildung des Vorläuferproteins Plasminogen zum Plasmin. Letzteres besitzt die Eigenschaft der Fibrinspaltung und setzt somit die Thrombolyse in Gang (Aktories et al., 2005).

2.11.1 rt-PA

Tissue Plasminogen Activator (t-PA), ist ein proteolytisch wirkendes Enzym (Serinprotease) mit einer einzelkettigen Struktur und einem Molekulargewicht von 78 kDA. Eine zufriedenstellende Reinigung des menschlichen t-PAs erfolgte erstmals aus humanen Endothelzellen des humanen Uterus. Durch eine Bindung erfolgt die Spaltung vom t-PA zu zwei Polypeptidketten, wodurch eine Hälfte eine Fibrinbindung eingeht und die zweite, enzymatisch aktive Hälfte, an Plasminogen bindet, um dieses zu spalten (Madhani et al., 1993). Der thrombusspezifische Charakter des t-PAs ist auf eine lediglich im aktivierten Zustand erreichte Bindung an das Fibrin zurückzuführen. Mit einer Halbwertszeit von 3-8 Minuten durchläuft tPA den hepatischen Metabolismus und wird letztlich renal eliminiert (Berlit, 2012). Zwischenzeitlich wurde die Übertragung vom genetischen Code des t-PAs auf Escherichia coli Bakterien ermöglicht, wodurch heutzutage das rekombinante rt-PA beziehungsweise Alteplase hergestellt wird (Jansen & Brückmann, 2011). Da rt-PA eine hohe Wirksamkeit besitzt, ist es das Fibrinolytikum der Wahl bei intravenösen und intraarteriellen Lysetherapien (Berlit, 2012). Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt sollen laut Empfehlung innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn und nach ausgeschlossenen Kontraindikationen mit rt-PA systemisch lysiert werden (0,9 mg/kg Körpergewicht, maximal 90 mg, 10 % der Gesamtdosis als Bolus, 90 % anschließend durch Infusion über 60 Minuten) (Ringleb, Köhrmann, 2022).

2.12 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation wird bei sogenannten Großgefäßverschlüssen (large vessel occlusion (LVO)) in neurovaskulären Zentren ergänzend oder alternativ zur intravenösen Lyse durchgeführt. Um 1990 herum wurden in klinischen Studien erste endovaskuläre Methoden durch verschiedene Thrombolytika untersucht. Die PROACT-Studie (1999) hat gezeigt, dass durch das intraarteriell applizierte Lysat Pro-Urokinase, im Gegensatz zu Heparin, innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden, ein signifikant besseres klinisches Ergebnis erzielt werden konnte (Furlan et al., 1999). Zu einem späteren Zeitpunkt wurde der pharmakologische Aspekt durch mechanische Konzepte, die eine erhöhte Rekanalisationsrate zeigten, abgelöst (Khatri et al., 2008). Im Jahr 2015 wurde in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls eine neue zeitliche Epoche angebrochen. Die fünf randomisierten multizentrischen Studien MR CLEAN (Berkhemer et al., 2015), ESCAPE (Goyal et al., 2015), EXTEND-IA (Campbell et al., 2015), SWIFT-PRIME (Saver et al., 2015) und REVASCAT (Jovin et al., 2015) konnten die Therapie eines Schlaganfalls durch endovaskuläre Konzepte mit einer hohen Wirksamkeit bestätigen. Deutlich weniger Patienten litten unter Behinderungen. Zudem wurde eine Abnahme der Letalitätsrate festgestellt. Somit hat die katheterbasierte Beseitigung eines Blutgerinnsels ebenso in internationalen Leitlinien als auch in der Kombinationstherapie mit einer intravenösen Lyse eine führende Rolle in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles eingenommen (Dörfler & Forsting, 2020).

2.12.1 Komplikationen einer mechanischen Rekanalisation

Abhängig von den eingesetzten Devices, können die folgenden Komplikationen während einer mechanischen Rekanalisation auftreten: intrazerebrale Blutungen, subarachnoidale Blutungen, Perforationen oder Dissektionen eines Gefäßes, Embolien in distal gelegenen Bereichen, Vasospasmen, dislozierte Stents bis hin zu erneuten Stenosen und Hämatome an der zu punktierenden Stelle. Gefäßverletzungen sind mit 1-5 % und Embolien in distalen Territorien mit 5-9 % die häufigsten, interventionsbedingt auftretenden, Komplikationen (Behme et al., 2014; Kurre et al., 2016).

2.13 Mechanische Reperfusionstechniken

Bei den medikamentösen Therapieverfahren waren in der Durchführung und den dabei erhofften klinischen Zielen Grenzen gegeben. Demnach lag es nahe, weiterführende Behandlungstechniken zu finden, die den Ansatz verfolgten, thrombotisches Material effektiver zu beseitigen. Geeignete Devices zur mechanischen Rekanalisation sollten gut steuerbar und angiographisch gut sichtbar sein. Zudem sollte jegliche Arten von Thromben gefasst werden,

ohne periphere Gefäße zu beschädigen (Henkes et al., 2006). Somit kamen verschiedene Devices in der Anwendung zum Tragen, die nachfolgend zusammengefasst werden.

Merci Retriever

Der Merci Retriever (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) erhält im Jahr 2004 von der amerikanischen FDA (U.S. Food and Drug Administration) die Zulassung als erstes Device für eine mechanische Thrombektomie (Gobin et al., 2004; Spiotta et al., 2015). Bestehend aus einem elastischen Nitinoldraht, nimmt er in distale Richtung eine verjüngende Form an und ist mit fünf Windungen versehen. Unter angiografischer Kontrolle wird er über einen Mikrokatheter in das mit dem Thrombus verschlossene Gefäß eingeführt und distal am Thrombus platziert. Im Anschluss wird dieser durch seinen Rückzug samt des thrombotischen Materials extrahiert (Gobin et al., 2004).

Im Rahmen von weiteren Entwicklungen durch die Firma Concentric Medical, wurde der *Distal Access Catheter* eingeführt, wodurch ein sicheres Vordringen zum Zielgefäß erreicht werden konnte und somit eine verbesserte Aspiration in der Nähe des thrombotischen Materials möglich war (Jankowitz et al., 2012; Turk et al., 2013)



Abbildung 6: Retraction des Merci Retrievers nach Kontakt zum Thrombus. Durch Drehung des Retrievers wird das Fassen vom Thrombus durch Spiralen ermöglicht (Gobin et al., 2004) – mit freundlicher Genehmigung ("Wolters Kluwer Health, Inc.")

Phenox Clot Retriever

Auch der Phenox Clot Retriever gehört zu den früheren Entwicklungen der ischämischen Schlaganfalltherapie. Er besteht aus einer Bürste, die später proximal mit einem Drahtkorb kombiniert wurde. Der Bürstenkopf kann sich durch einen vorab distal des Gerinnsels gelegenen Führungskatheters entfalten. Beim Aspirationsverfahren wird die gesamte Einheit mit dem Gerinnsel durch langsame Führung proximal zurückgezogen (Jansen & Brückmann, 2011). In einer klinischen Studie (Prothmann et al., 2012) konnte in dem Zeitraum von Januar 2007 bis August 2010 nach Eingriffen mit nur diesem System eine klinische Verbesserung bei 54 % (hinsichtlich des NIHSS) der Betroffenen erreicht werden.

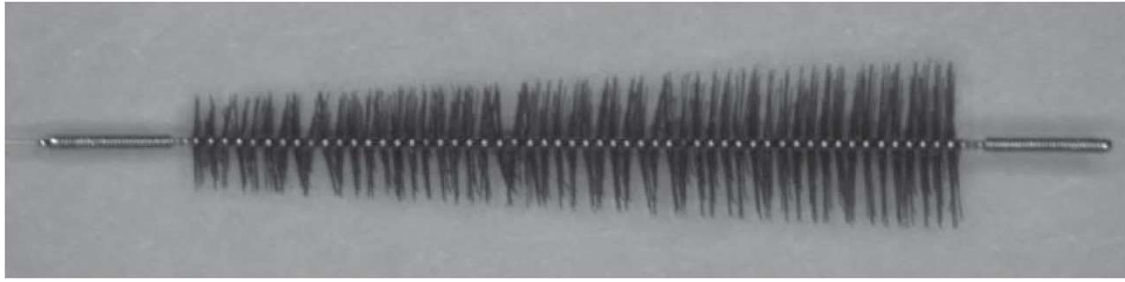


Abbildung 7: Phenox Clot Retriever (Henkes et al., 2006) – mit freundlicher Genehmigung ("Springer Nature")

Penumbra-System

Ein weiteres Device stellt das Penumbra-System dar. Es umfasst zwei Komponenten, einen Reperfusionskatheter und einen Separator. Durch die am Reperfusionskatheter distal angeschlossene Vakuumpumpe, kann auf den Thrombus ein Sog erzeugt werden. Der Separator wird anschließend durch den Reperfusionskatheter zum Thrombus navigiert und fördert die Aspiration durch wiederholtes Ein- und Ausführen, wodurch das thrombotische Material immer kleiner wird (Bose et al., 2008; Yoo et al., 2012). Durch diese Technik lag die Rekanalisationsrate zwischen 67 % und 100 %. Nach 3 Monaten zeigten zwischen 25 % und 48 % der Patienten ein besseres klinisches Outcome. Die Mortalitätsrate lag zwischen 11 % und 45 % (Psychogios et al., 2012).

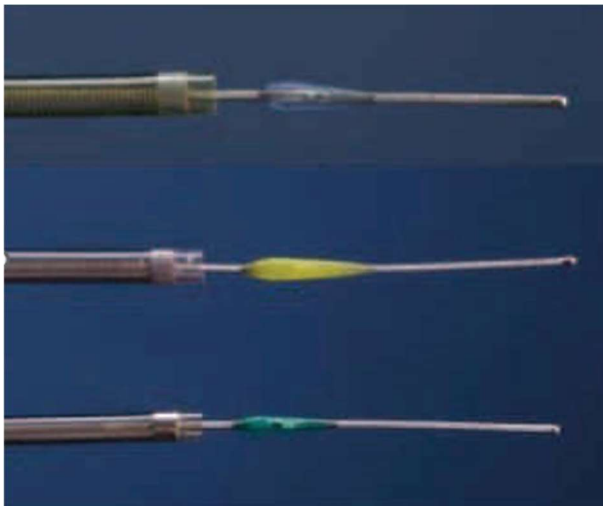


Abbildung 8: Penumbra Reperfusionskatheter und Separator (The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, 2009) – mit freundlicher Genehmigung ("Wolters Kluwer Health, Inc.")

Solitaire AB/FR-Stent-System

Das Solitaire AB/FR-System (*Nitinol-Stent*) ist selbständig expandierbar und lässt sich komplett retrahieren. Ursprünglich wurde es für stentgestützte Therapien intrakranieller Aneurysmen genutzt. 2008 wurde erstmals in der Literatur zu der Verwendung eines Solitaire-Stents zur Beseitigung eines intraarteriellen Thrombus Stellung genommen (Castaño et al., 2009). Durch die drahtgestützte Navigierung eines Mikrokatheters wird der Solitaire-Stent im Thrombus platziert und kann sich hier entfalten. Dabei sollte die Gesamtlänge des Stents an beiden Thrombusenden hinausragen. Abschließend kann der Thrombus im Gesamten zusammen mit dem Stent und Mikrokatheter beseitigt werden (Papanagiotou et al., 2010).

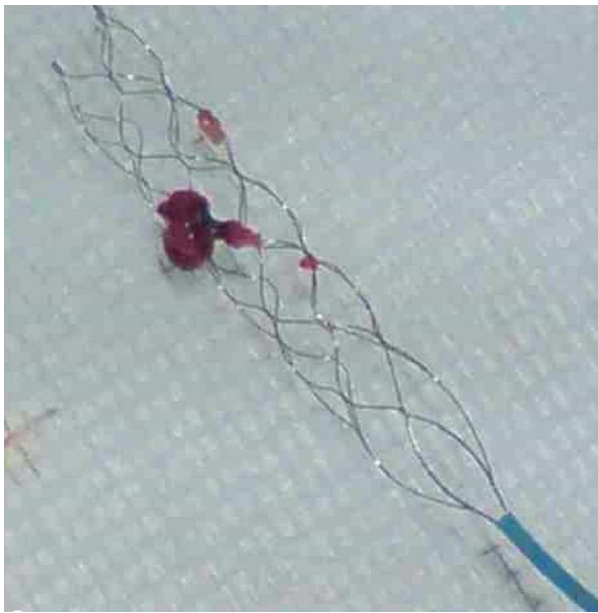


Abbildung 9: Solitaire FR Stent Retriever nach endovaskulärer Therapie (Dorn et al., 2012) – mit freundlicher Genehmigung ("Karger Publishers")

Sofia Distal Access Catheter (Sofia®)

SOFIA (*Soft torqueable catheter Optimized For Intracranial Access*) ist ein neurovaskulär einsetzbarer einlumiger Katheter mit einer spiralen Geflechtverstärkung, verbesserter Flexibilität für eine distale Navigation und prozeduraler Vielseitigkeit (Wong et al., 2016). Er ist in den Längen 125 cm und 131 cm zu erhalten. Seine Durchmesser betragen außen 6F und luminal 0,070 in. Seine Zulassung wurde im Jahr 2015 von der FDA und mit der CE-Kennzeichnung genehmigt (Simgen et al., 2021). Wong et al. untersuchten 2016 in einer retrospektiven Studie ein Gesamtkollektiv von 33 Patienten mit einer LVO. Davon zeigten 16 Patienten einen ischämischen Schlaganfall im M1-Segment, bei weiteren 5 Patienten konnte ein Schlaganfall im ACI-Territorium festgestellt werden. Die restlichen 8 Patienten hatten eine Gefäßokklusion im M2-Segment. Bei 94 % der Betroffenen war eine erfolgreiche

Revaskularisierung durch die aspirierende Unterstützung des SOFIA-Katheters in Kombination mit den Stent-Retrievern möglich. Die Eingriffe verliefen komplikationslos. Die Resultate dieser Studie unterstreichen die Sicherheit und Wirksamkeit des SOFIA Aspirationskatheters für die Schlaganfallintervention (Wong et al., 2016).

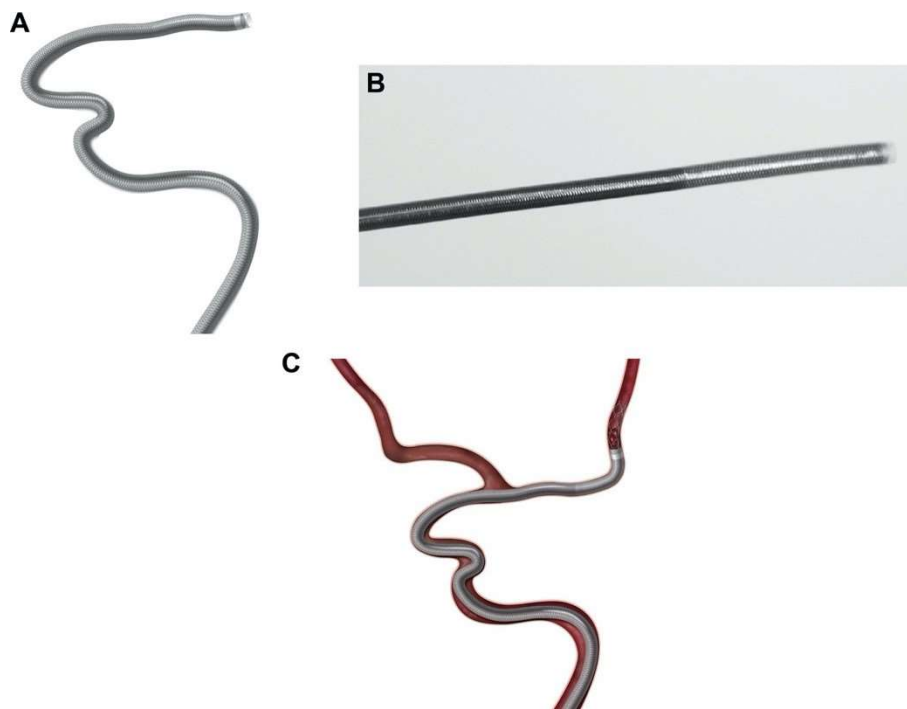


Abbildung 10: Sofia Distal Access Catheter (Shallwani et al., 2018). (A: Illustration des Katheters; B: Katheterspitze; C: Illustration des Katheters in Kombination mit dem Stent-Retriever beim Einsatz im Gefäß) – mit freundlicher Genehmigung ("Wolters Kluwer Health, Inc.")

2.14 Sekundärprophylaxe

Die nächsten Schritte in der Schlaganfalltherapie sind Teil der Sekundärprophylaxe. Darunter fallen sämtliche Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, um einen weiteren Apoplex zu vermeiden. Therapeutische Ansätze der Sekundärprophylaxe werden der Ursache entsprechend angepasst. Da innerhalb der ersten Wochen nach dem Schlaganfall das Risiko eines erneuten Insults besteht, ist ein zügiger Beginn der Sekundärprophylaxe wichtig. Insbesondere die Risikofaktoren sollten eingestellt und kontinuierlich unter Beobachtung stehen. Sofern von einem ischämischen Insult auszugehen ist, sollte eine Medikation durch den Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) in Betracht gezogen werden (Diener et al., 2004).

2.15 Diagnose, prophylaktische Maßnahmen und Therapie möglicher Rekrudeszenz

Die Prävention und Therapie eventueller Komplikationen sind wichtige Bestandteile der Schlaganfalltherapie. Eine mögliche Komplikation wäre zum Beispiel ein wiederholter Infarkt, eine drastische Erhöhung des intrakraniellen Drucks, intrakranielle Blutungen, Arrhythmien, Infektionen, wie beispielsweise Pneumonien, tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) oder pulmonale Embolien (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012; Diener et al., 2004). Eine zügige Erkennung und Behandlung dieser genannten Komplikationen ist für den Therapieerfolg und die Genesung des Patienten bedeutsam. Zudem wirkt eine möglichst schnelle Mobilisation gewissen Komplikationen entgegen (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Das Hirnödem mit Anstieg des intrakraniellen Drucks, ist eine äußerst ernstzunehmende Akutsituation mit lebensbedrohlichen Folgen (Bardutzky & Schwab, 2007).

2.16 Rehabilitation

Abschließend ist die Rehabilitation als fünfte Therapiemaßnahme zu erläutern, der eine außerordentliche Bedeutung zukommt, da der Schlaganfall häufig die Ursache für schwergradige Behinderungen darstellt und demzufolge eine nötige Pflege im Alltag der Betroffenen fordert (Hacke et al., 1999). Im Allgemeinen zählen zur Rehabilitationsphase die Physio- und Ergotherapie, Logopädie und die Neuropsychologie (Gerloff et al., 2013).

2.17 Fragestellung der Arbeit

Die Entwicklung der Schlaganfalltherapie wurde in den vergangenen Jahren mithilfe verschiedenster Methoden der medikamentösen Therapie erweitert und revolutioniert. Trotz dessen stellt die Erkrankung durch einen Schlaganfall die führende Todesursache dar. Die etablierte systemische Lysetherapie, die als einziges medikamentöses Verfahren zugelassen ist, soll bei einem Ausschluss von Kontraindikationen und innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik durchgeführt werden. Dies gilt für klinisch gering betroffene Patienten (z. B. NIHSS < 5) und klinisch schwer betroffene Patienten (z. B. NIHSS > 25). Ein ergänzendes Verfahren stellt die mechanische Rekanalisation dar. Bei einem ischämischen Schlaganfall, einem klinisch neurologischen Defizit und einer LVO, soll nach Möglichkeit innerhalb eines 6-stündigen Zeitfensters (Zeit zwischen Symptombeginn und Punktion) die mechanische Rekanalisation erfolgen, sodass eine Verbesserung des funktionellen Ergebnisses erreicht werden kann (Ringleb & Köhrmann, 2022).

Diese Arbeit befasst sich mit dem Vergleich der standardisierten medikamentösen Schlaganfalltherapie (intravenöse Lysetherapie) und der interventionellen Therapie (Bridging-Konzept), bei der jeder Patient mit einem klinischen Mediainfarkt und nachgewiesenem Verschluss im Mediahauptstamm (M1-Segment) in der neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg behandelt wurde.

Die Besonderheit liegt zum einen darin, dass die Daten der letzten zwei Dekaden erfasst wurden (2005-2008 und 2015-2017), um einen Vergleich zwischen der zu dem Zeitpunkt etablierten intravenösen Lysetherapie und der zu dem Zeitpunkt noch umstrittenen interventionellen Therapie mithilfe des Bridging-Konzepts aufzustellen. Zum anderen wurden lediglich jene Patienten in das Kollektiv aufgenommen, bei denen zum Zeitpunkt der Einlieferung in das Klinikum ein Mediahauptstammverschluss (M1-Segment) nachgewiesen wurde.

Demzufolge sollen wesentliche Vor- und Nachteile, sowie die Unterschiede beider Therapien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Risiken beschrieben und verglichen werden.

Außerdem stellen sich die Fragen:

- Wie beeinflussen individuelle Patientenparameter, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht und die Komorbiditäten das klinische Outcome der Patienten?
- Welche Rolle spielt das für diese Arbeit erfasste Zeitmanagement für das klinische Outcome?
- Gibt es eindeutige Unterschiede in beiden Gruppen hinsichtlich der Laborwerte? Falls ja, welche Auswirkungen können Laborwerte hinsichtlich des Outcomes haben?
- Zeigen die Populationen in Bezug auf das Outcome signifikante Unterschiede und welche Rolle könnte dabei die jeweilige Therapie spielen?

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die Erhebung der für diese Arbeit in Frage kommenden Daten, erfolgte retrospektiv und unter elektronischer Nutzung des klinikinternen Informationssystems SAP. Zunächst wurde dafür die SAP-Datenbank auf die Diagnosen Schlaganfall und Mediainfarkt innerhalb der Jahre 2005-2008 (Kontrollgruppe) und 2015-2017 (Interventionsgruppe) durchsucht. Anschließend wurden die hierbei erreichten Ergebnisse weiter selektiert, indem nur jene Patienten mit einem M1-Verschluss der ACM ausgewählt wurden.

Mithilfe von Arztbriefen der Neurologie und Befunden der Neuroradiologie des Universitätsklinikum Homburg, konnten in einem weiteren Schritt jene Patientenfälle identifiziert werden, die ausschließlich durch eine intravenöse Lyse, welche die Therapie der Kontrollgruppe darstellte, oder durch eine Kombinationstherapie, bestehend aus einer intravenösen Lyse (Bridging-Konzept) und einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden. Letzteres war das Therapiekonzept der Interventionsgruppe. Die Patientenakten mit einer unzureichenden Dokumentation, von verstorbenen Patienten oder Patienten, die für diese Arbeit erforderlichen Parameter nicht erfüllten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Patientenwohnung	
▪ Beginn Symptomatik ▪ Absetzen Notruf (112) ▪ Eintreffen Notarzt	▪ Beginn Symptomatik ▪ Absetzen Notruf (112) ▪ Eintreffen Notarzt
Ankunft Klinikum – klinische Diagnostik	
▪ Patientenübergabe in Notaufnahme ▪ Klinisch-neurologische Untersuchung durch Neurologen ▪ mRS/NIHSS bei Ankunft ▪ Zugang legen (Blutabnahme)	▪ Patientenübergabe in Notaufnahme ▪ Klinisch-neurologische Untersuchung durch Neurologen ▪ mRS/NIHSS bei Ankunft ▪ Zugang legen (Blutabnahme)
Apparative Diagnostik	
▪ Point of care Labor ▪ Natives cCT ▪ Gefäßdarstellung durch CT-Angiographie oder Transkranielle Duplexsonographie (TCD)	▪ Point of care Labor ▪ Natives cCT ▪ Gefäßdarstellung durch CT-Angiographie (ggf. TCD)
Therapieentscheid	

▪ Ausschluss Kontraindikationen ▪ Zeitfenster ▪ Klinisches Bild eines Schlaganfalls ▪ Bestätigter Großgefäßverschluss (M1-Segment)	▪ Ausschluss Kontraindikationen ▪ Zeitfenster ▪ Klinisches Bild eines Schlaganfalls ▪ Bestätigter Großgefäßverschluss (M1-Segment/LVO)
Therapie	
▪ Intravenöse Lyse	▪ Intravenöse Lyse (Bridging) ▪ Transport in Interventionsraum (Angiographie) ▪ Mechanische Thrombektomie

Abbildung 11: Flussdiagramm zur Darstelleng einzelner Schritte bis zur Therapie in beiden Gruppen

3.2 Datenbank

3.2.1 Präinterventionelle Datensätze

Anhand der Arztbriefe wurden patientenbezogene Informationen, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht, der Symptombeginn, die Begleiterkrankungen und der neurologische Befund rekrutiert. Durch klinische Angaben wurde der NIH-Stroke- und der mRS-Score bei Aufnahme des Patienten im Klinikum ermittelt. Die zu entnehmenden Begleiterkrankungen waren unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz und Hypercholesterinämie. Zusätzlich wurde der Aufnahmezeitpunkt des Patienten im Klinikum erfasst.

3.2.2 Interventions-Datensätze

Das zeitliche Intervall zwischen dem Symptombeginn und dem Eintreffen der Patienten im Klinikum (Symptom-onset-to-Door-Zeit) sowie das Zeitintervall zwischen dem Eintreffen der Patienten im Klinikum und dem initialen CT (Doort-to-CT-Zeit) wurde bei der Durchsicht der Arzt- und Angiographiebefunde diesen entnommen. Weiterhin wurden das vom Thrombus betroffene Zielgefäß und das technische Vorgehen der Therapie aus den Befunden ersehen. Die zu entnehmenden Laborparameter beinhalteten die Anzahl der Leuko- und Thrombozyten, den CRP-, INR- sowie den Cholesterin-Wert.

3.2.3 Postinterventionelle Datensätze

In einigen Fällen wurde der postinterventionelle NIH-Stroke-Score anhand des neurologischen Befundes der Entlassbriefe rekonstruiert. Durch die ärztliche Zustandsbeschreibung der Patienten bei Entlassung aus dem Klinikum und durch die Zuhilfenahme der modified Rankin Scale konnte das klinische Outcome ermittelt werden.

Zudem wurde in Abhängigkeit des Heilungsverlaufs und Schweregrads Rehabilitationsmaßnahmen angeordnet. Hierbei sollte die Phase der Rehabilitation erfasst werden.

In der folgenden Tabelle sind alle ausgewerteten Parameter dargestellt:

Allgemeine Patientendaten	Alter Geschlecht
Risikoprofil und Komorbiditäten	Hypertonie Nikotinabusus Diabetes mellitus Hypercholesterinämie Vorhofflimmern Niereninsuffizienz
Laborwerte	INR CRP Cholesterin Leukozyten Thrombozyten
Modified Rankin Scale (mRS)	Bei Ankunft im Klinikum Bei Entlassung aus dem Klinikum
National Institute Health of Stroke Scale (NIHSS)	Bei Ankunft Bei Entlassung
Zielgefäß	M1-Segment der ACM
Therapieverfahren	Intravenöse Lyse Bridging-Konzept
Rehabilitationsphase	B/C/D
Zeiterfassung	Aufnahmezeit Symptombeginn bis initiales CT Dauer Angiographie

Tabelle 1: Erhobene Basisparameter

3.3 Neurologischer Befund

3.3.1 Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Zur Quantifizierung neurologischer Defizite wurde erstmals 1989 von Brott und Kollegen die NIH Stroke Scale entwickelt (Brott et al., 1989). Sie besteht aus 11 zu bewertenden Items. Je nach Schweregrad des neurologischen Defizits werden für jedes Item 0 bis 4 Punkte vergeben. Durch Addition der Punkte bildet sich ein Gesamtscore mit einem Minimalwert von 0

(pathologisch unauffällig), oder einem Maximalwert von 40 (Tod). Der NIHSS-Wert gibt weiterhin initial Aufschluss über den Schweregrad des Schlaganfalls und dient der Verlaufskontrolle beziehungsweise der Zustandsanalyse des Patienten.

Die Patientenuntersuchung ist in unter 10 Minuten durchführbar (Hennerici & Kern, 2017).

Eine Version der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) befindet sich im Anhang.

3.3.2 Die modified Rankin Scale (mRS)

Die Rankin Skale ist ein etabliertes, häufig eingesetztes Hilfsmittel und wurde im Jahr 1957 zur Beurteilung des Behinderungsgrads von Patienten nach zerebrovaskulären Ereignissen entwickelt (Rankin, 1957). Im Laufe der Zeit wurde die Rankin Scal weiterentwickelt, die fortan als modified Rankin Scale bekannt wurde (Bonita & Beaglehole, 1988). Die mRS hat sich bis heute als ein valider und zuverlässiger Maßstab mit klinischer Relevanz bewiesen (Banks & Marotta, 2007).

Die mRS umfasst insgesamt eine Punkteverteilung von 0 (keine Behinderungen) bis 6 (Tod) (Lees et al., 2012).

Eine Fassung der modified Rankin Scale befindet sich im Anhang.

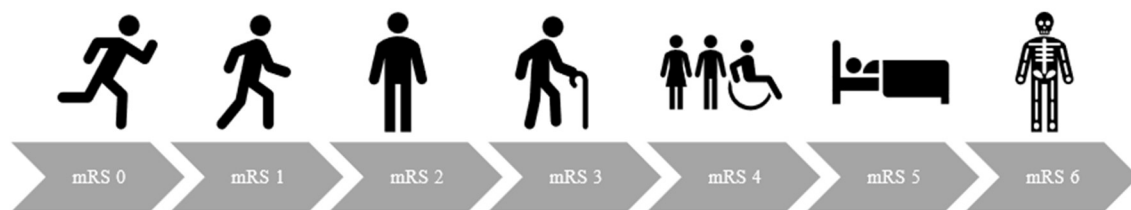


Abbildung 12: Grafik der modified Rankin Scale

3.4 Statistische Datenanalyse

Nach der Zusammenstellung aller relevanten Daten aus der Datenbank erfolgte die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten unter Anwendung von IBM SPSS® 24 (IBM, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 365.

Für die Daten wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen, das Minimum sowie das Maximum ermittelt.

Mit Hilfe etablierter Testverfahren (t-Test, Chi-Quadrat-Test nach Pearson) wurden univariate Analysen durchgeführt.

Für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

3.5 Ethik der Studie

Durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurde am 26. Juni 2020 mit dem Aktenzeichen 150/20 für diese Studie eine Genehmigung erteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs

4.1.1 Übersicht der zu vergleichenden Kollektive

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum von 526 gescreenten Patienten 47 Patienten in diese Studie integriert, von denen jeder Patient die Einschlusskriterien erfüllt.

Davon sind in die Kontrollgruppe (Zeitraum von 2005-2008) 22 Patienten eingeschlossen worden, während die Interventionsgruppe (Zeitraum von 2015-2017) 25 Patienten einschließt.

Innerhalb des relevanten Gesamtkollektivs (n=47), konnte bei jedem Patienten ein Mediahauptstammverschluss (M1-Segment) nachgewiesen werden.

Das übrige Kollektiv (n=479) konnte aufgrund fehlender Einschlusskriterien, unzureichender Dokumentation, nicht rekonstruierbarem mRS / NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie Entlassung der Patienten aus dem Klinikum und letalem Ausgang nicht eingeschlossen werden.

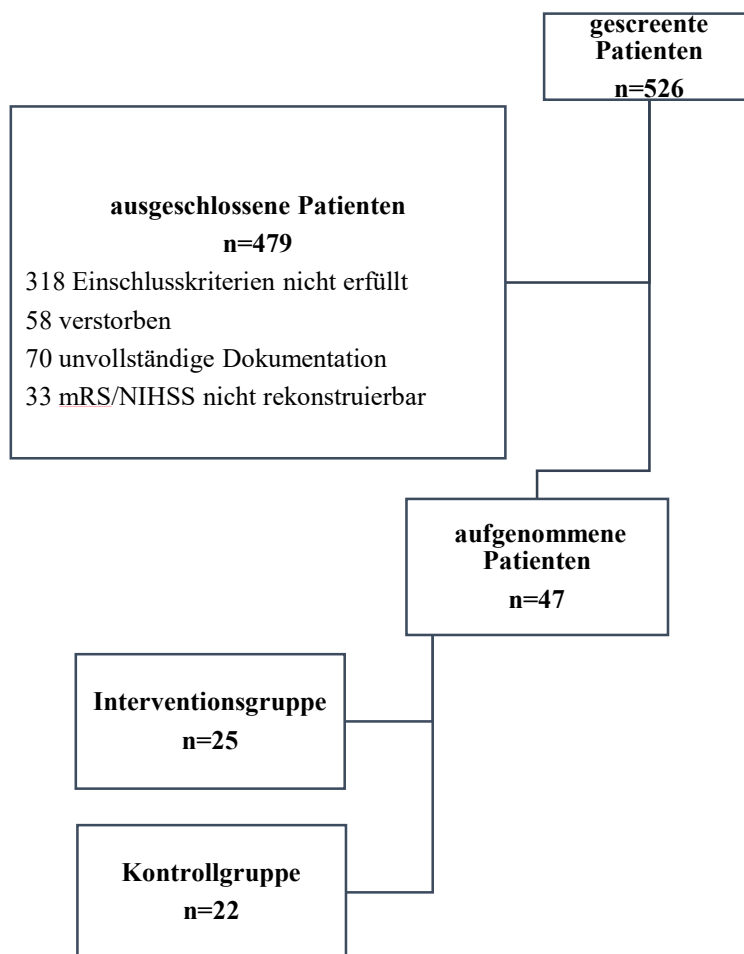


Abbildung 13: Schematische Darstellung Kollektivzusammensetzung

4.1.2 Demographische Daten des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfasste insgesamt 47 Patienten. 45 % (n=21) waren Frauen, während ein Anteil von 55 % (n=26) männlichen Geschlechts entsprach. Der älteste Patient in dieser Studie war 97 Jahre alt, während der jüngste Patient 29 Jahre alt war. Das mittlere Alter betrug 76 Jahre $\pm$ 15,7. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Gruppen konnte demnach nicht festgestellt werden ($p=0,93$).

Nachfolgend wurden die demographischen Daten graphisch veranschaulicht.

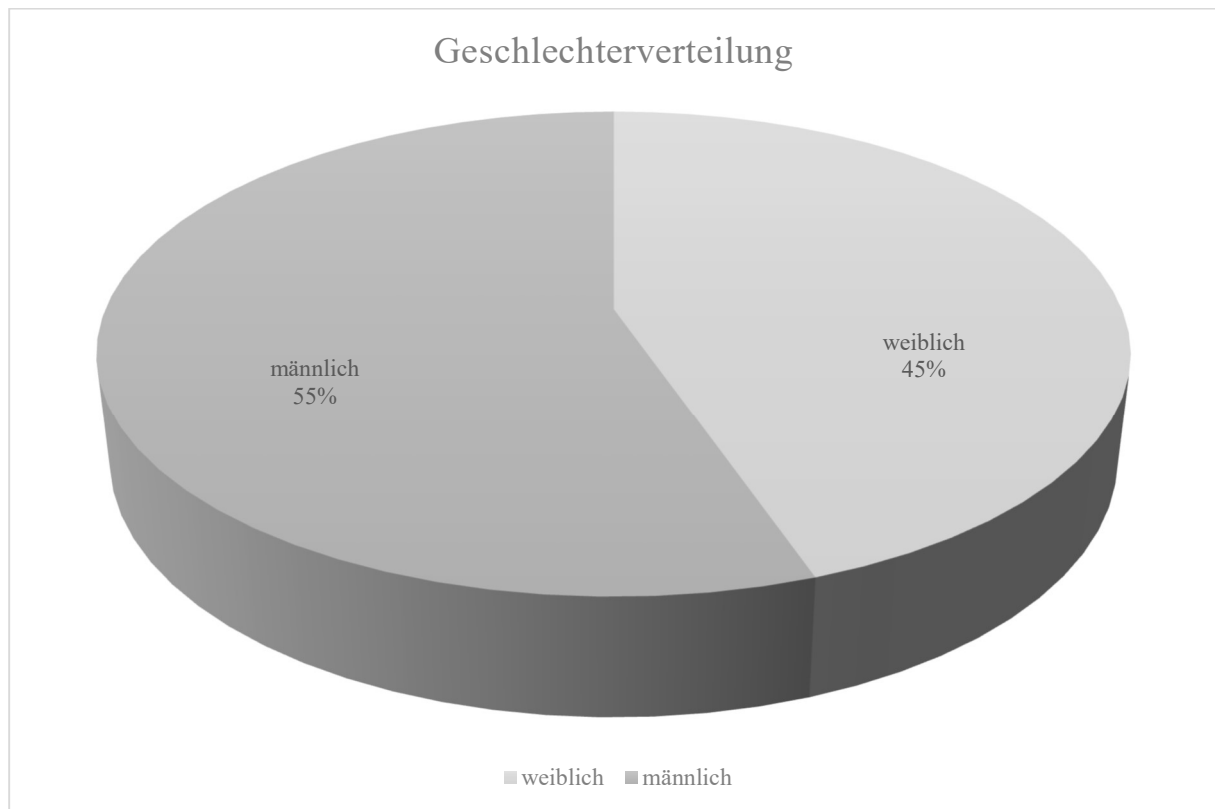


Abbildung 14: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs

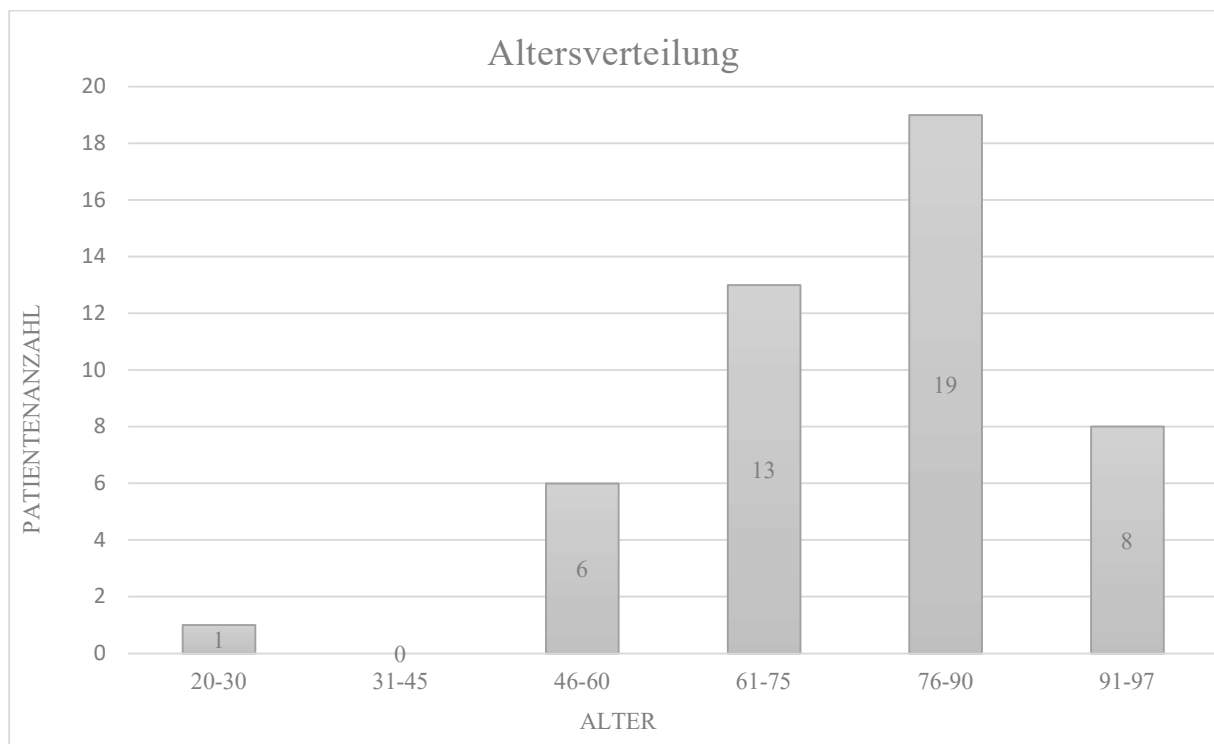


Abbildung 15: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

4.1.3 Demographische Daten der Kontrollgruppe

Das Patientenkollektiv der Kontrollgruppe, welches durch die reine intravenöse Lyse therapiert wurde, umfasste insgesamt 22 Patienten. Davon sind 10 Patienten weiblichen (46 %) und 12 Patienten männlichen (54 %) Geschlechts. Der älteste Patient in dieser Kontrollgruppe war 97 Jahre alt, während der jüngste Patient 58 Jahre alt war. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug $85,9 \text{ Jahre} \pm 10,7$.

	Gesamt (n=22)	Männer (n=12)	Frauen (n=10)
Geschlecht	100 %	54 %	46 %
Alter	$85,9 \pm 10,7$	$84 \pm 10,4$	$88,2 \pm 11,2$

Tabelle 2: Patientencharakteristika der Kontrollgruppe

4.1.4 Demographische Daten der Interventionsgruppe

Das Gesamtkollektiv der Interventionsgruppe, welches mittels einer Bridging-Lyse und einer mechanischen Thrombektomie interveniert wurde, umfasst 25 Patienten. Die Geschlechterverteilung hält sich ähnlich ausgeglichen, wie die der Kontrollgruppe: 11 Patientinnen (44 %) und 14 Patienten (56 %) wurden in diese Gruppe aufgenommen. Das

durchschnittliche Alter dieser Gruppe lag bei 69,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 15.

	Gesamt	Männer	Frauen
	(n=25)	(n=14)	(n=11)
Geschlecht	100 %	56 %	44 %
Alter	69,3 ± 15	70 ± 12,3	86 ± 18,2

Tabelle 3: Patientencharakteristika der Interventionsgruppe

4.1.5 Angewandte Therapie der jeweiligen Gruppe

Die folgende Abbildung veranschaulicht die jeweils angewandte Therapie in der Kontroll- und Interventionsgruppe.

22 Patienten (Kontrollgruppe) wurden nach Ausschluss von Kontraindikationen und innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn im Klinikum intravenös lysiert.

25 Patienten (Interventionsgruppe) erhielten, nach den bereits erwähnten Kriterien, zusätzlich zur Bridging-Thrombolyse eine mechanische Thrombektomie.

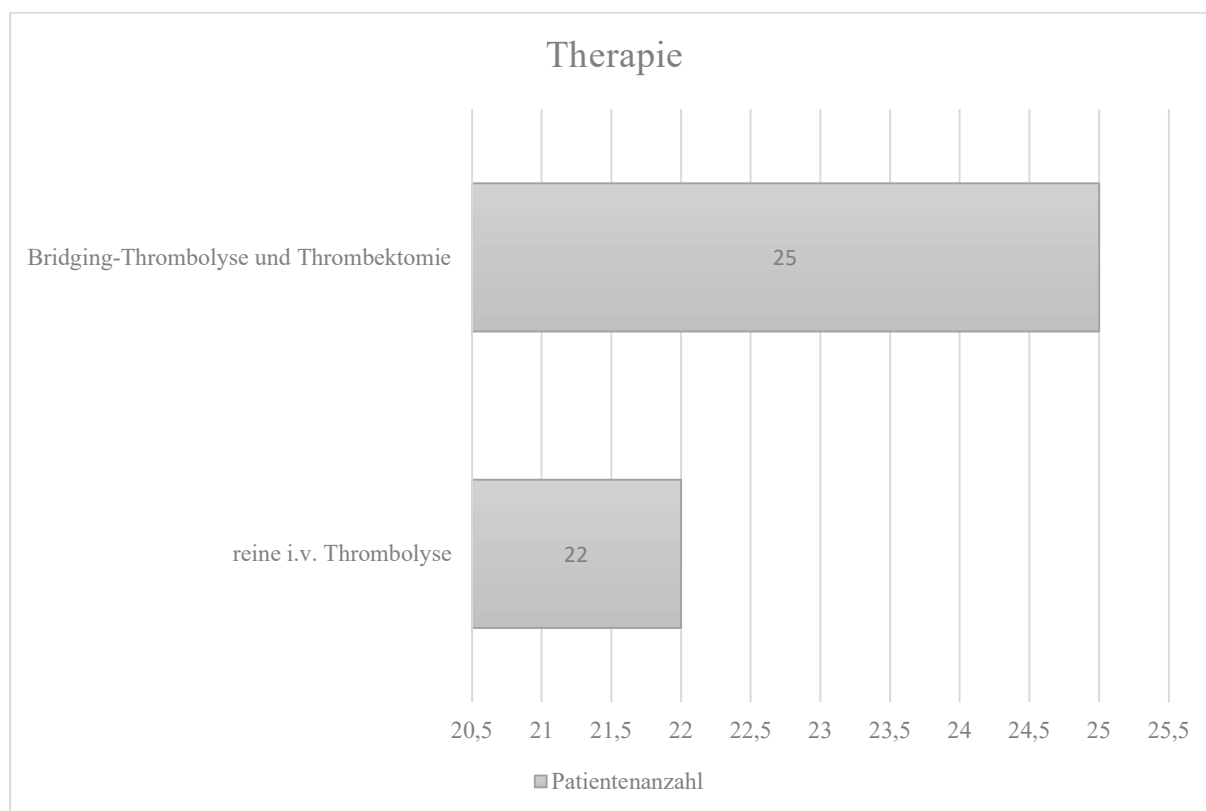


Abbildung 16: Durchgeführte Therapie in der jeweiligen Gruppe unter Angabe der Patientenanzahl

4.1.6 Symptom-onset-to-Door-Zeit

Die durchschnittliche Zeit zwischen Symptombeginn und dem Eintreffen der Patienten im Klinikum (Symptom-onset-to-Door-Zeit) betrug in der Kontrollgruppe 68,5 Minuten $\pm$ 29,9, während sie in der Interventionsgruppe mit 114,3 Minuten $\pm$ 73,7 deutlich über der Zeit der Kontrollgruppe lag. Hieraus resultierte ein hoch signifikanter Unterschied ($p=0,0001$).

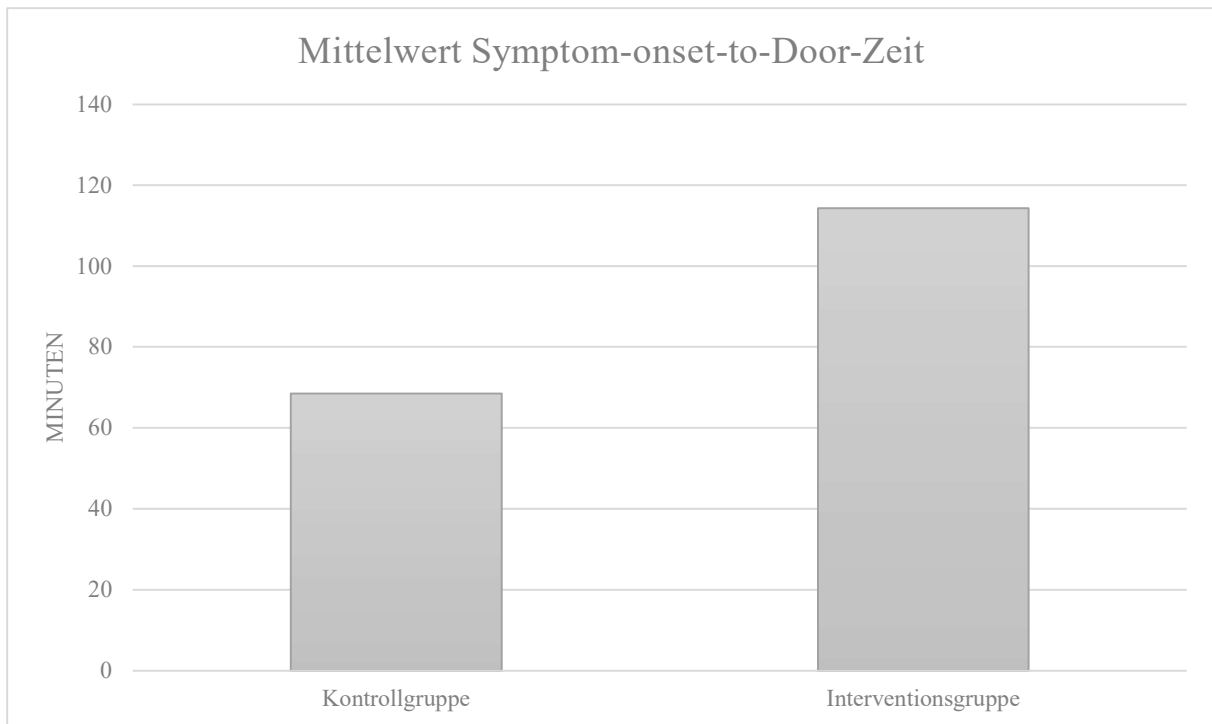


Abbildung 17: Symptom-onset-to-Door-Zeit

4.1.7 Door-to-CT-Zeit

Im Hinblick auf die Zeitspanne zwischen dem Eintreffen der Patienten im Klinikum und der ersten Bildgebung zeigten sich, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,779$), folgende Verteilungen: Für die Kontrollgruppe ergab sich ein Mittelwert von 12,0 Minuten $\pm$ 8,5. Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der Interventionsgruppe bei 16,9 Minuten $\pm$ 14,1.

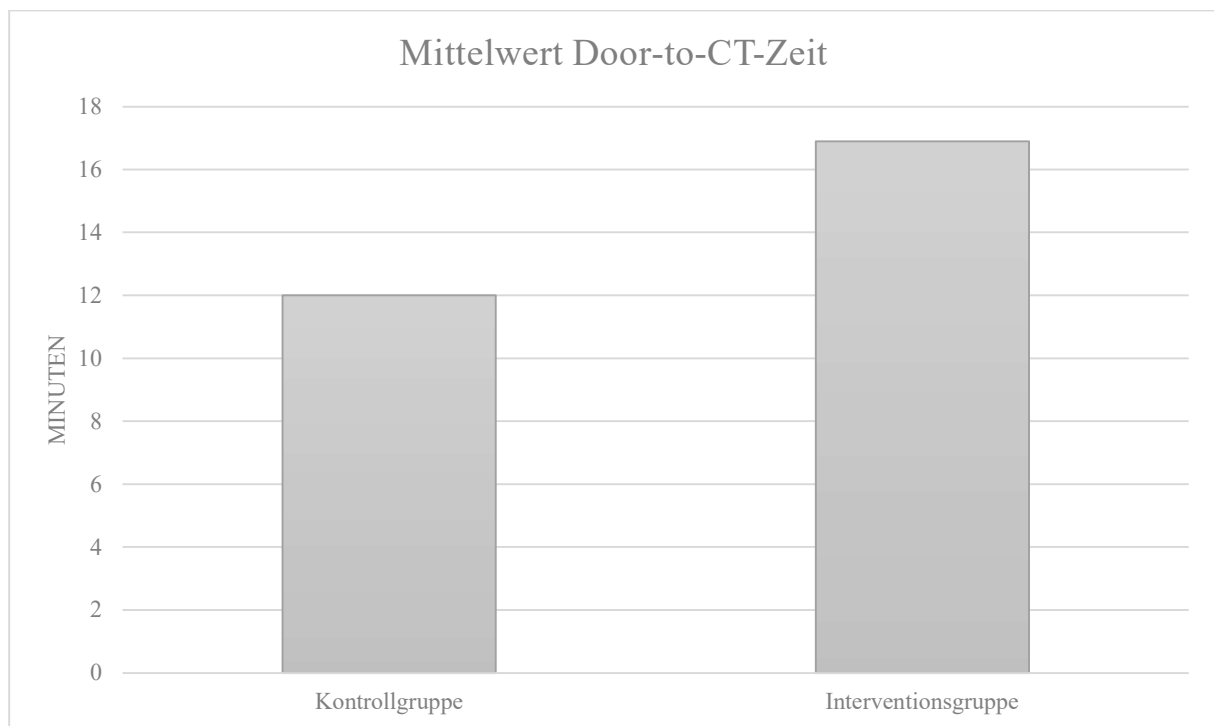


Abbildung 18: Door-to-CT-Zeit

4.1.8 Risikofaktoren und Komorbiditäten des Gesamtkollektivs

Die für diese Studie berücksichtigten Risikofaktoren sind den Abbildungen 17 und 18 zu entnehmen.

Von den insgesamt 47 Patienten lag bei 34 Patienten (72,3 %) bereits eine bestehende arterielle Hypertonie vor. Bei 10 Patienten (21,3 %) konnte ein Vorhofflimmern und bei weiteren 11 Patienten (23,4 %) ein Diabetes mellitus bestätigt werden. Eine Hypercholesterinämie war bei 20 Patienten (42,6 %) nachweisbar.

Eine Niereninsuffizienz konnte bei 6 Patienten (12,8 %) identifiziert werden. 14 Patienten (29,8 %) waren zum Ereigniszeitpunkt Raucher.

4.1.8.1 Vergleich Risikofaktoren 1

Von einer arteriellen Hypertonie waren in der Kontrollgruppe von 22 Patienten 16 Patienten betroffen, während in der Interventionsgruppe von 25 Patienten bei 18 Patienten eine arterielle Hypertonie nachgewiesen wurde. Ein Diabetes mellitus konnte bei 7 von 22 Patienten identifiziert werden (Kontrollgruppe), wohingegen in der Interventionsgruppe eine geringere Patientenanzahl (n=4) an einem Diabetes mellitus litt. Außerdem war in beiden Gruppen die gleiche Anzahl von 5 Patienten von Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) betroffen.

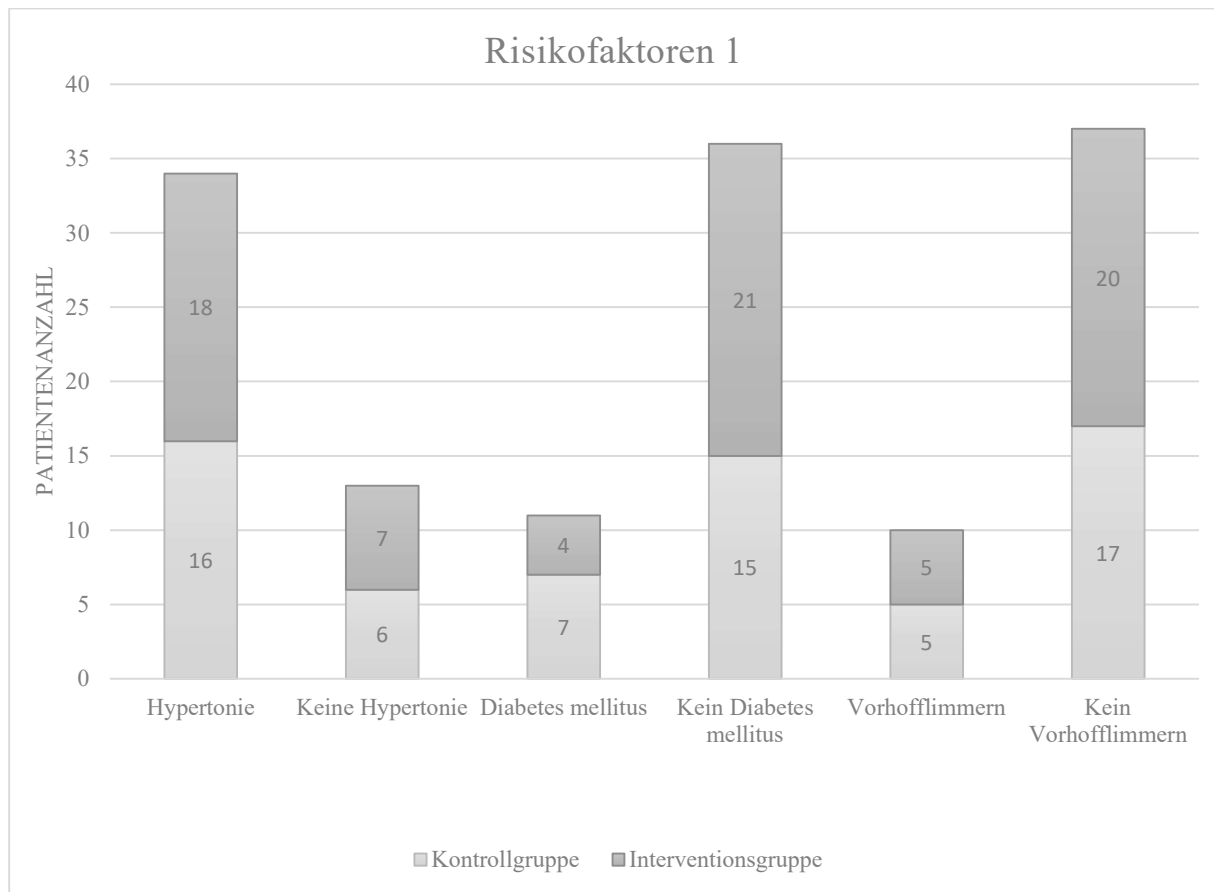


Abbildung 19: Vergleich der Risikofaktoren 1 zwischen beiden Gruppen

4.1.8.2 Vergleich Risikofaktoren 2

Bei der Ankunft der Patienten im Klinikum wurde in der Anamnese von 4 Patienten (Kontrollgruppe) eine Niereninsuffizienz angegeben. In der Interventionsgruppe waren lediglich die Hälfte der Patienten ($n=2$) von dieser Erkrankung betroffen. 8 von 22 Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine Hypercholesterinämie auf, während insgesamt 12 Patienten der Interventionsgruppe diese Fettstoffwechselstörung hatten. In beiden Gruppen, Kontroll- und Interventionsgruppe, konnten jeweils 7 Patienten zum Ereigniszeitpunkt als Raucher identifiziert werden.

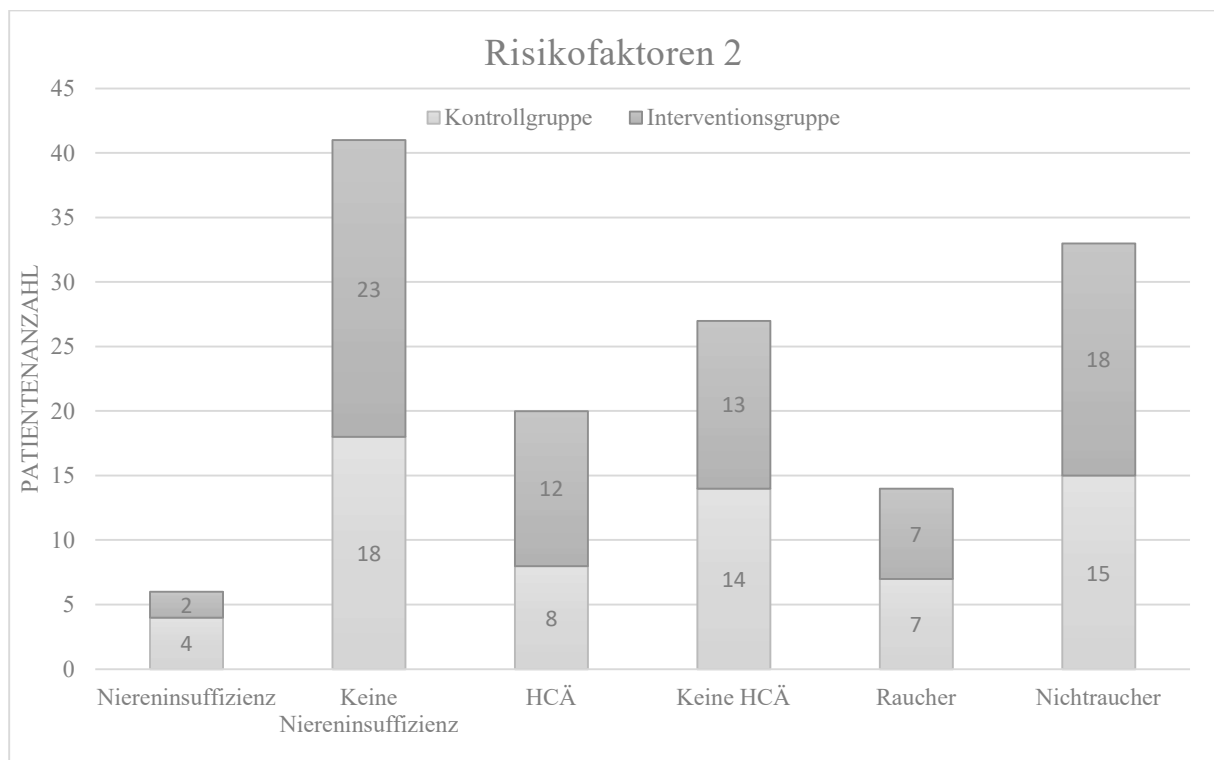


Abbildung 20: Vergleich der Risikofaktoren 2 zwischen beiden Gruppen

Für die oben erwähnten Risikofaktoren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Risikofaktoren	p-Wert
Hypertonie	0,956
Diabetes mellitus	0,201
Vorhofflimmern	0,820
Niereninsuffizienz	0,297
Hypercholesterinämie	0,421
Nikotinabusus	0,775

Tabelle 4: p-Werte der Risikofaktoren

4.1.9 Erfasste Laborparameter

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der erfassten Laborparameter aller Patienten, die im Klinikum eingeliefert worden sind. Beim Vergleich der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen zeigte sich lediglich beim CRP-Wert ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Innerhalb der Kontrollgruppe konnte nach Einlieferung der Patienten im Klinikum deutlich höhere CRP-Werte als in der Interventionsgruppe verzeichnet werden.

	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	p-Wert
Laborparameter	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	
CRP	24,6 $\pm$ 38,9	10,2 $\pm$ 12,5	0,001*
Thrombozyten	212,6 $\pm$ 56,3	225,0 $\pm$ 66,4	0,748
INR	0,99 $\pm$ 0,05	1,2 $\pm$ 0,5	0,051
Leukozyten	8,5 $\pm$ 3,0	30,0 $\pm$ 89,0	0,072
Cholesterin	188,2 $\pm$ 58,3	182,3 $\pm$ 53,9	0,845

Tabelle 5: Vergleich der Laborparameter zwischen beiden Gruppen

4.1.10 Angemeldete Rehabilitationsphasen

Abbildung 19 stellt die angemeldeten neurologischen Rehabilitationsphasen nach Entlassung der Patienten dar. Insgesamt wurden bei 38 Patienten in der Dokumentation Angaben zur angemeldeten Rehabilitation gemacht. Die Rehabilitationsphase B (Frührehabilitation) wurde bei 8 Patienten der Kontrollgruppe und bei 6 Patienten der Interventionsgruppe angemeldet, die weiterführende Rehabilitation (Phase C) wurde in der Kontrollgruppe für 6 Patienten verordnet, in der Interventionsgruppe lag die Patientenzahl bei 17. Die Rehabilitationsphase D, auch Anschlussrehabilitation genannt, wurde lediglich von der Interventionsgruppe in Anspruch genommen (n=1).

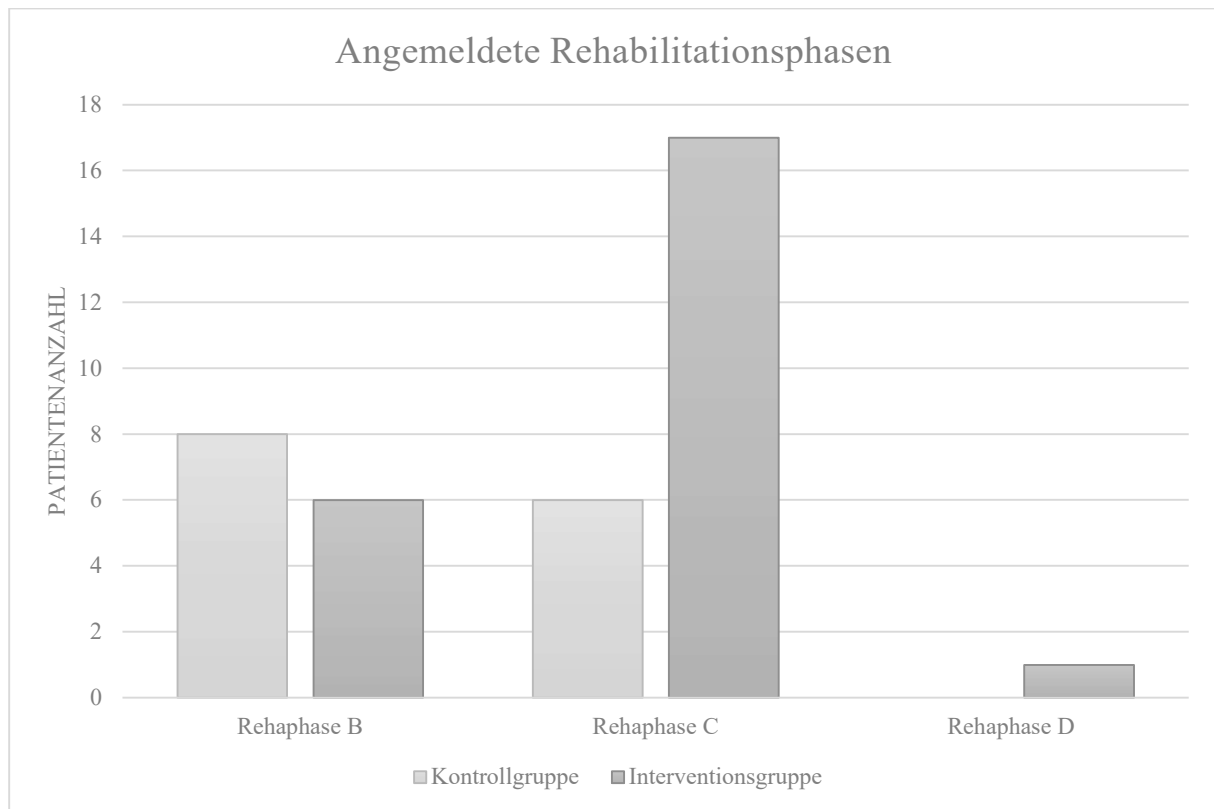


Abbildung 21: Angemeldete Rehabilitationsphasen B bis D in beiden Gruppen

4.1.11 Mittelwerte des NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie deren Entlassung aus dem Klinikum im Vergleich

In der Kontrollgruppe befand sich der Mittelwert für den NIHSS während der Ankunft der Patienten im Klinikum bei $10,4 \pm 4,7$, während sich in der Interventionsgruppe ein Mittelwert von $11,6 \pm 5,4$ ergab. Für die Entlassung der Patienten aus dem Klinikum ergab sich in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von $6,6 \pm 5,0$. Im Vergleich dazu lag der Mittelwert in der Interventionsgruppe bei $6,0 \pm 5,1$.

Für den NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum ($p=0,396$) und bei ihrer Entlassung ($p=0,779$) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

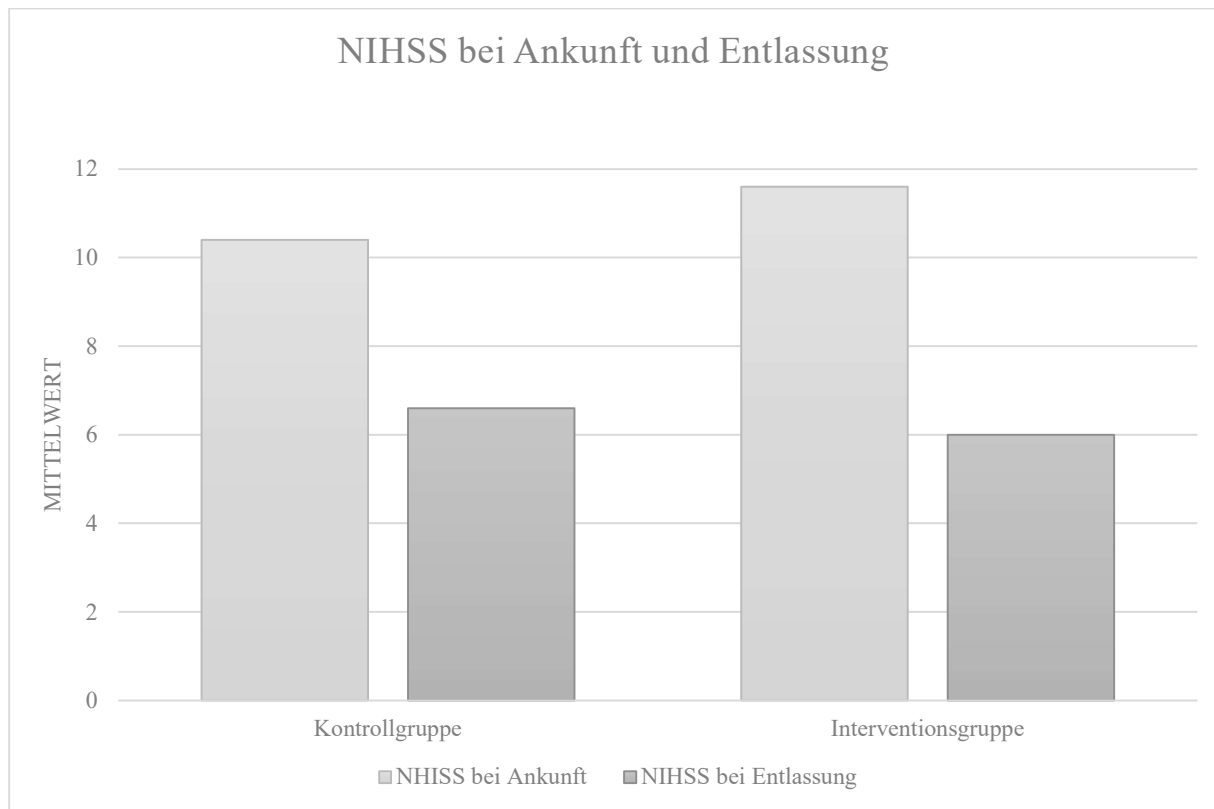


Abbildung 22: NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum und bei Entlassung aus dem Klinikum

4.1.12 Mittelwerte des mRS bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie deren Entlassung aus dem Klinikum im Vergleich

In Abbildung 21 sind die Mittelwerte des mRS bei Ankunft der Patienten im Klinikum und bei deren Entlassung aus dem Klinikum dargestellt. Dabei wurde ein Vergleich zwischen den mRS-Werten bei Ankunft und bei Entlassung in der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe gezogen. Der Mittelwert für den mRS-Score bei Ankunft lag in der Kontrollgruppe bei $3,6 \pm 1,0$, während sich bei der Entlassung ein Mittelwert von $3,1 \pm 1,6$ ergab. In der Interventionsgruppe befand sich der Mittelwert für den mRS-Score bei Ankunft bei $4,3 \pm 0,9$ und bei der Entlassung bei $2,7 \pm 1,7$.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte für den mRS-Wert bei Ankunft festgestellt werden ($p=0,031$).

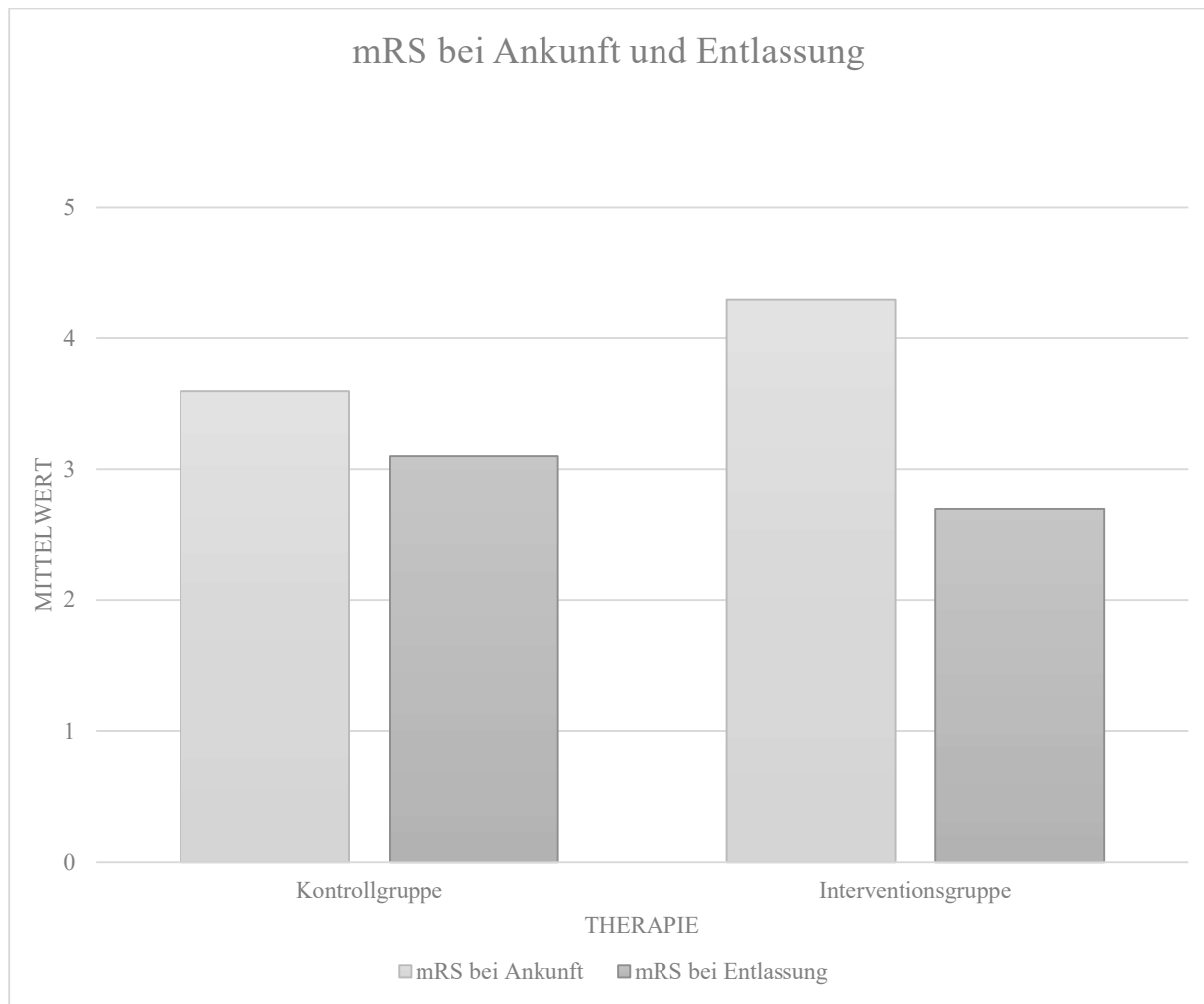


Abbildung 23: mRS bei Ankunft der Patienten im Klinikum und bei Entlassung aus dem Klinikum

4.1.13 Das klinische Outcome

Das klinische Outcome beschreibt das neurologische Endergebnis eines Patienten, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst wird. Es wird insbesondere die Eigenständigkeit der Patienten im Alltag bewertet. Ein gutes klinisches Outcome wird für gewöhnlich durch einen mRS von ≤ 2 definiert. Demnach ist ein mRS-Wert ab 3 bis 6 mit einem schlechten klinischen Outcome verbunden.

In der Kontrollgruppe wurde ein gutes klinisches Endergebnis von 8 Patienten (36,4 %) erreicht. Im Vergleich dazu zeigten insgesamt 11 Patienten (44 %) der Interventionsgruppe ein gutes klinisches Endergebnis. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p=0,595$), jedoch zeigte sich ein Trend hinsichtlich eines besseren klinischen Outcomes nach einer MET.

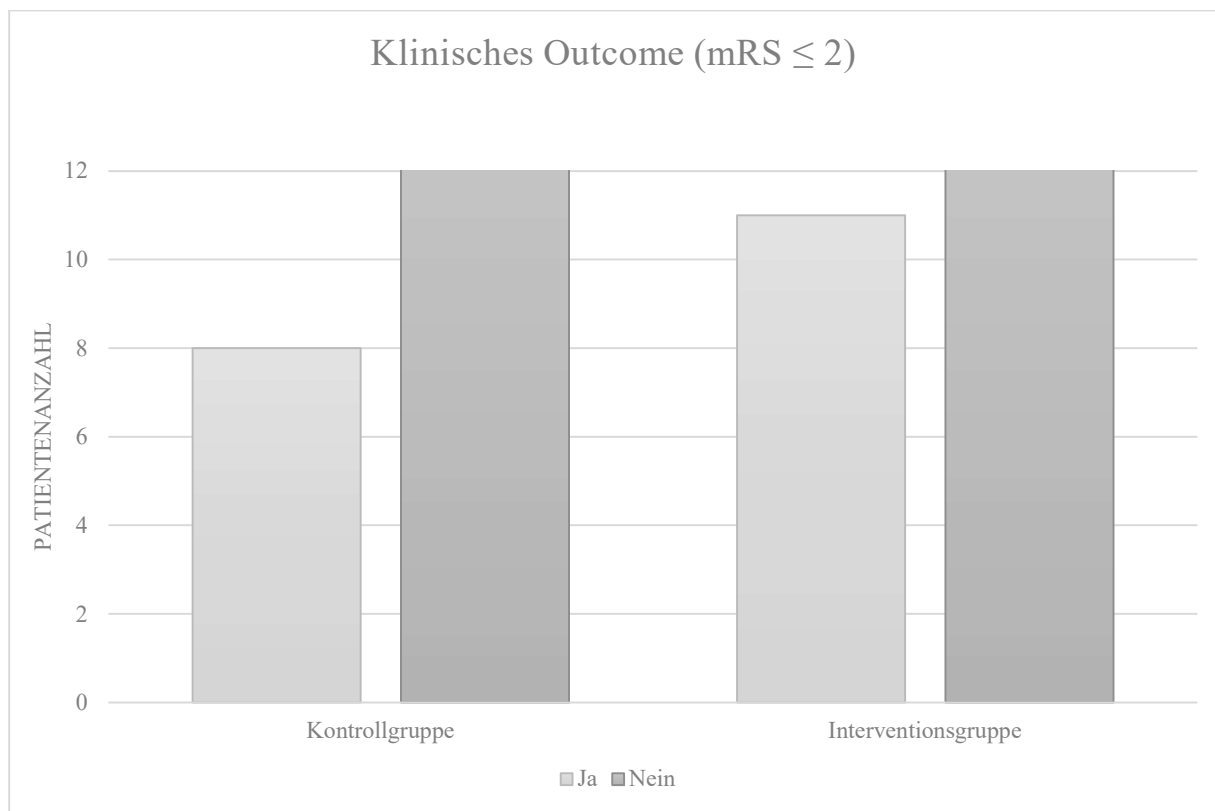


Abbildung 24: Klinisches Outcome (mRS ≤ 2)

5 Diskussion

Die Therapie eines ischämischen Schlaganfalls wurde in den letzten Jahrzehnten mithilfe neuester Techniken weiterentwickelt und stark revolutioniert. Dabei zählen die intravenöse Lysetherapie mit der mechanischen Thrombektomie zu den beiden wichtigsten Therapiesäulen (Haußmann, 2019). Durch die Einführung sogenannter Stroke-Units und der systemischen Lysetherapie konnte eine signifikante Reduktion der Sterblichkeitsrate und der Morbiditäten erreicht werden. Jedoch ist ein großer prozentualer Anteil an Patienten weiterhin durch funktionelle Behinderungen beeinträchtigt (Hacke, 2010). Hinsichtlich des demographischen Wandels und dem Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen hat eine Verbesserung der Schlaganfalltherapie daher eine sozioökonomische Relevanz. Eine Vielzahl an Kontraindikationen führen hierbei allerdings zum hohen Patientenausschluss für eine systemische Lysetherapie. Darüber hinaus konnte bewiesen werden, dass bei Verschlüssen größerer hirnversorgender Gefäße (Large vessel occlusion, LVO) durch eine ausschließlich intravenöse Lysetherapie keine ausreichende Rekanalisation erreicht werden konnte (Rha & Saver, 2007; Riedel et al., 2011). Im Vergleich dazu konnten bei zahlreichen Fallserien durch eine mechanische Thrombektomie gute Ergebnisse in Bezug auf die Gefäßrekanalisation und das klinische Outcome erzielt werden (Fiehler & Gerloff, 2015). Im Folgenden werden die in Kapitel vier ausgewerteten Ergebnisse näher betrachtet und weiter in den Kontext bisheriger Forschungen eingebracht. Weiterhin werden die methodischen Limitationen dieser Arbeit kritisch diskutiert.

5.1 Ergebnisdiskussion

Der für diese Arbeit ermittelte Datensatz umfasst insgesamt das Screening von 526 digitalen Patientenakten des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg. Die Datensätze stammen aus den Zeiträumen 2005 bis 2008 und 2015 bis 2017. Schlussendlich konnten 47 Patienten in diese Studie eingeschlossen und die entsprechenden Daten analysiert werden.

5.1.1 Allgemeine Parameter

Bei Betrachtung der Patientencharakteristika zwischen beiden Patientenkollektiven konnte hinsichtlich des Altersunterschieds und der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied statuiert werden. Jedoch zeigte sich im Gesamtkollektiv (n=47) ein höherer Anteil an Männern (n=26, 55 %). Dieses Ergebnis Geschlechterverteilung spiegelt sich ebenfalls in weiteren internationalen und deutschen Studien wider, welche eine höhere Schlaganfallinzidenz beim männlichen Geschlecht im Vergleich zum weiblichen Geschlecht zeigten. Aufgrund der längeren Lebenserwartung von Frauen, erleiden diese jedoch im absoluten Wert häufiger einen

Schlaganfall (Kolominsky-Rabas et al., 1998; Reeves et al., 2008). Bei Betrachtung des mittleren Alters aller Patienten liegt dieses bei 76 Jahren. Betrachtet man die Männer und Frauen beider Gruppen getrennt voneinander, weisen die Frauen sowohl in der Kontrollgruppe ($88,2 \pm 11,2$) als auch in der Interventionsgruppe ($86 \pm 18,2$) ein höheres Alter als die Männer der Kontrollgruppe ($84 \pm 10,4$) und der Interventionsgruppe ($70 \pm 12,3$) auf. Klinisch epidemiologische Studien belegten ebenfalls, dass Frauen bei Auftreten des ersten Schlaganfallereignisses deutlich älter sind, als Männer (Kolominsky-Rabas et al., 1998).

5.1.2 Zeitmanagement in der prähospitalen Zeit

Allgemein können für eine verzögerte Ankunft des Patienten im Klinikum unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen. Um diese Faktoren zu Gunsten des Patienten zu beeinflussen, wurden bereits in der Vergangenheit Ansätze durch öffentliche Aufklärungskampagnen erprobt. Diese sollen die Gesellschaft hinsichtlich der Schlaganfallsymptomatik sensibilisieren und in dem Zuge auch über die Notwendigkeit eines schnellstmöglichen Handelns bei einem Notfall informieren, sodass eine verkürzte prähospitale Zeit erreicht werden kann (Barsan et al., 1994; Morgenstern et al., 2002; Müller-Nordhorn et al., 2009). Um wertvolle Zeit zu gewinnen, sind außerdem Fortbildungen des Rettungspersonals weiterführende Ansätze, wodurch die Symptome eines Schlaganfallpatienten schneller und besser erkannt werden können. Aber auch die zielorientierte Erhebung der Patientenanamnese hinsichtlich wichtiger Lysekriterien können zu einer Zeitersparnis führen.

Die American Heart- beziehungsweise Stroke Association (AHA/ASA) empfiehlt grundsätzlich eine Vorankündigung des Rettungsdienstes an die Zielklinik. Dadurch gelingt es dem Klinikpersonal im Vorfeld vorbereitende Maßnahmen, wie zum Beispiel die Zurverfügungstellung von Fachpersonal und eines Computertomographen, zu treffen (Jauch et al., 2013).

Die Zeiterfassung für diese Arbeit bezog sich zum einen auf die Zeit vom Symptombeginn bis zur Patientenankunft im Klinikum (Symptom-onset-to-Door) und zum anderen auf die Ankunftszeit im Klinikum bis zur ersten bildgebenden Diagnostik (Door-to-CT). Dabei zeigte die Interventionsgruppe weitaus höhere Zeitangaben in Hinblick auf die Symptom-onset-to-Door-Zeit. Trotz der zeitlichen Differenzen zwischen beiden Gruppen, erreichten dennoch alle Patienten innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden das Klinikum.

	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	p-Wert
Zeiten	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	
Symptom-onset-to-Door-Zeit	68,5 $\pm$ 29,9	114,3 $\pm$ 73,7	0,0001*
Door-to-CT-Zeit	12,0 $\pm$ 8,5	16,9 $\pm$ 14,1	0,779

Tabelle 6: Vergleich der Symptom-onset-to-Door-Zeit mit der Door-to-CT-Zeit beider Gruppen

Rossnagel et al. zeigten in einer im Jahr 2004 durchgeführten Studie bei einem Patientenkollektiv von > 550, gemessene Symptom-onset-to-Door-Zeiten im Median von bis zu 151 Minuten (Rossnagel et al., 2004). Hierbei erreichten lediglich 54 % der Patienten die Zielklinik innerhalb des Zeitfensters von 3 Stunden. Eine weitere Studie zeigte hingegen in einem Zeitraum von 4 Jahren und bei einem Patientenkollektiv von > 30. 000 erstaunlich kurze Symptom-onset-to-Door-Zeiten von < 60 Minuten, wobei 64,7 % der Patienten die Zielklinik innerhalb von 60 Minuten erreichten und weitere 34,5 % der Patienten innerhalb eines Zeitfensters von 180 Minuten eingeliefert werden konnten (Saver et al., 2010). Ebenfalls sind Studien zur Door-to-CT-Zeit vorhanden.

Eine irische retrospektive Studie konnte bereits nach einem Zeitraum von 9 Monaten eine deutliche Reduzierung der Door-to-CT-Zeit im Median von 38 Minuten auf 27 Minuten beweisen (Hennebry et al., 2022). Daneben konnte eine schottische Studie in einer einjährigen Untersuchung durch qualitätsverbessernde Prozesse, wie zum Beispiel durch die Vorankündigung des Patienten in der Zielklinik, ihre Door-to-CT-Zeit von 45 Minuten auf 22 Minuten verkürzen (Barbour & Thakore, 2017). Hinsichtlich der Symptom-onset-to-Door- sowie Door-to-CT-Zeiten, kann diese Studie nicht mit den oben genannten Studien verglichen werden. Gründe hierfür sind zum einen, dass in dieser Studie die Zeiten zu einem festen Zeitpunkt errechnet wurden und nicht über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, zum anderen liegt in dieser Studie eine weitaus geringere Fallzahl als in der Literatur vor. Außerdem konzentriert sich die Literatur lediglich auf ein Patientenkollektiv, während diese Studie zwei Kollektive aus zwei Dekaden mit unterschiedlichen Therapiemaßnahmen einander gegenüberstellt.

5.1.3 Begleiterkrankungen

Die Kontrollgruppe hatte insgesamt weniger Begleiterkrankungen als die Interventionsgruppe. Dies ist im Allgemeinen auf die geringere Patientenanzahl dieser Gruppe zurückzuführen (n=22). In der Interventionsgruppe (n=25) waren zwei Patienten mehr von einer Hypertonie

betroffen, während in der Kontrollgruppe an einem Diabetes mellitus erkrankte Patienten (n=3) und niereninsuffiziente Patienten (n=2) häufiger vertreten waren. Eine Hypercholesterinämie war dahingegen häufiger in der Interventionsgruppe festzustellen (n=4). Raucher sowie von einem Vorhofflimmern betroffene Patienten waren in beiden Gruppen gleichermaßen vertreten (n=5).

Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich allerdings bei den rein intravenös lysierten Patienten, dass diese erheblich schwerer erkrankt waren als die Patienten, die durch eine mechanische Thrombektomie behandelt wurden. Trotz der schwerwiegenderen Erkrankungen war der mRS-Wert bei den intravenös lysierten Patienten bei Entlassung aus dem Klinikum erkennbar niedriger (Minnerup et al., 2016).

Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die Komorbiditäten keine grundlegende Rolle spielen.

In anderen Quellen wird Bezug auf die Ursache einer Thrombenbildung genommen. Ausschlaggebend für ein verschlechtertes Outcome der Patienten scheint eine kardioembolische Ätiologie zu sein sowie eine Verzögerung in der Wiederherstellung eines Kollateralkreislaufes (Voetsch et al., 2004).

Eine dänische Studie (Dänische Registeranalyse, 2014) zeigte außerdem, dass in den letzten Jahren eine Abnahme von Komorbiditäten zu registrieren ist, was wiederum weniger stark erkrankte Patienten für die Zukunft vermuten lässt.

Kurzum bleibt jedoch zu erwähnen, dass durch die bisherige Studienlage kein Zusammenhang zwischen einem schlechten klinischen Outcome und den Komorbiditäten des Patienten festgestellt werden konnte.

5.1.4 Laborparameter

Bei der Auswertung der Laborparameter zeigte sich ausschließlich bei den CRP-Werten ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Dabei waren die CRP-Werte der rein intravenös lysierten Gruppe (Kontrollgruppe) signifikant höher.

Die Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei einem ischämischen Schlaganfall ist in unterschiedlichen Studien untersucht worden. Ein Zusammenhang zwischen zu hohen initialen CRP-Werten bei einem ischämischen Schlaganfall und dem klinischen Outcome der Patienten konnte hierbei belegt werden. Weiterhin wurden die erhöhten CRP-Werte als unabhängiger prognostischer Marker für ein schlechtes klinisches Outcome der Patienten nach einem Schlaganfall angegeben (Cai et al., 2019; Di Napoli et al., 2001; Mazaheri et al., 2018; Vangilder et al., 2014). Ebenso konnte bei einem Anstieg der CRP-Werte ($> 2,5\text{mg/l}$) im Vergleich zu niedrigeren CRP-Werten gezeigt werden, dass ein 10-fach höheres Infarktvolumen

besteht. Dies führt zum dem Entschluss, dass durch die Ermittlung des C-reaktiven Proteins eine Prognose hinsichtlich des Infarkt Volumens ermöglicht wird (Ormstad et al., 2011). Des Weiteren konnte eine Verbindung zwischen dem CRP- und NIHSS-Wert festgestellt werden. Hierbei wurde erklärt, dass der CRP-Wert als prädiktiver Faktor für die Sterberate nach einem ischämischen Schlaganfall betrachtet werden kann und eine ähnliche Bedeutung wie die des NIHSS-Wertes habe (Ghabaee et al., 2014).

5.1.5 Patientenoutcome

An dieser Stelle ist zu betonen, dass das finale Outcome dieser Arbeit retrospektiv analysiert wurde, weshalb eine kritische Beurteilung erforderlich ist. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte für diese Arbeit keine klinisch-neurologische Entwicklung des Gesamtkollektivs wie in prospektiven Studien, standardisiert nach 90 Tagen, ermittelt werden. Die Erhebung des klinischen Endergebnisses erfolgte in dieser Arbeit direkt bei Entlassung der Patienten aus dem Klinikum. Demzufolge ist keine Aussage über den Verlauf des klinischen Outcomes der Patienten zu treffen.

In dem hier vorliegenden Gesamtkollektiv (n=47) kam nach Entlassung bei 40,4 % (n=19) der Patienten ein gutes Outcome (mRS 0-2) zustande.

Betrachtet man nun beide Gruppen getrennt voneinander, so erreichten in der Kontrollgruppe (reine intravenöse Lysetherapie) 36,4 % (n=8) der Patienten ein gutes Outcome und in der Interventionsgruppe (Bridging-Konzept) 44 % (n=11) der Patienten. Insgesamt zeigte die Auswertung ein besseres Outcome in der Interventionsgruppe. Auch die Literatur bestätigt ein besseres Outcome bei einem endovaskulär therapiertem Schlaganfallpatienten im Vergleich zu einem rein medikamentös therapiertem Schlaganfallpatienten. In den im Jahr 2015 veröffentlichten, randomisierten klinischen Studien ESCAPE, EXTEND-IA, MRCLEAN, REVASCAT und SWIFT PRIME wurden die Schlaganfallpatienten einer von zwei Patientengruppe zugeordnet. Dabei wurde eine Gruppe endovaskulär therapiert und die andere Gruppe rein intravenös lysiert. Bei den oben genannten Studien konnte in jeder Studie ein deutlich besseres klinisches Outcome in den endovaskulär therapierten Gruppen gezeigt werden (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Saver et al., 2015).

Wie bereits erwähnt, ist aufgrund des fehlenden Follow-up dieser Arbeit ein Vergleich mit den großen Studien bezüglich des klinischen Outcomes (nach 90 Tagen) nicht möglich. Daher ist es wichtig, die Ergebnisse im Kontext dieser Unterschiede zu betrachten und eventuelle Auswirkungen auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu berücksichtigen.

5.2 Studienkritik und Limitationen zum Zeitpunkt der Datenerfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit liegen diverse Limitationen vor. In diesem Studiendesign gibt es erkenntnistheoretische Einschränkungen, da die Hypothese lediglich aufgestellt und Hinweise auf ihre Richtigkeit oder Unrichtigkeit gezeigt werden können, ohne Möglichkeiten einer abschließenden Beweisführung (Euser et al., 2009). Weiterhin kann bei retrospektiven Arbeiten kein Einfluss auf die Qualität der Daten und einer lückenlosen Dokumentation genommen werden. Demzufolge sind eine vollständige Datenakquirierung und ihre Übernahme in eine Studie abhängig von der durchgeführten Dokumentation einer Ärztin oder eines Arztes der entsprechenden Klinik. Somit sind in dieser Arbeit vereinzelte Daten mit eingeschränkter Beurteilbarkeit retrospektiv nicht zu vervollständigen. Insbesondere bei der Kontrollgruppe sind Datenlücken zu erkennen. Beispiele hierfür sind unvollständig dokumentierte Laborparameter sowie vorhandene Lücken in der Dokumentation der NIHSS-Werte und der mRS-Werte bei Ankunft der Patienten im Klinikum sowie bei der Entlassung aus dem Klinikum. Im Ergebnis war daher eine teilweise Rekonstruktion der Werte durch die Arztbefunde erforderlich. In anderen Fällen wiederum bestand Möglichkeit der Datenermittlung nicht mehr. Zusätzlich besteht eine Limitation in der gesamten Patientenpopulation. Diese ist auf die gezielte Ausblendung der Jahre 2009 bis 2014 aufgrund noch unzureichender Methodenentwicklung und Etablierung zurückzuführen. Weiterhin wurde der Vergleich zweier Dekaden mit jeweils unterschiedlichen Therapieverfahren angestrebt. Anhand dieser Fakten und Gegebenheiten konnte nur ein Gesamtkollektiv von 47 Patienten in diese Arbeit aufgenommen werden.

5.3 Resümee

Die vorliegende retrospektive Arbeit zeigt, dass die moderne und weit entwickelte mechanische Rekanalisation ein zuverlässiges und effektives Therapieverfahren für Mediahauptstammverschlüsse darstellt und zudem mit einem guten Behandlungserfolg und geringen Komplikationen verbunden ist. Elementare Prädiktoren für den Therapieerfolg sind dabei eine geringe neurologische Betroffenheit und Thrombuslast, sowie die erfolgreiche Reperfusion des Zielgefäßes. Die intravenöse Lyse als ausschließlich angewandte Therapie ist insbesondere bei Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien in ihrer Effizienz und Erfolgsrate stark eingeschränkt. Jedoch spielt sie als unterstützende Therapie eine große Rolle und wird häufig simultan begleitend zum mechanischen Verfahren injiziert.

Diverse randomisierte Studien belegten die Effektivität dieser Therapiemethode insbesondere im Hinblick auf die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten. Dennoch kann nicht pauschal

bestimmt werden, welche Therapiemaßnahme die Beste ist, weshalb eine individuelle Abwägung unter Beachtung der Leitlinien für die Therapie erforderlich ist.

Insgesamt unterstreicht das in dieser Arbeit dargestellte Ergebnis zwar die Studienlage, jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl dieser Arbeit eine konkrete Aussage nicht möglich, weshalb weitere Untersuchungen im Rahmen größerer Studien erforderlich sind.

6 Literaturverzeichnis

1. Aarhus. Dänische Registeranalyse. Immer mehr Menschen überleben einen Schlaganfall. Ärzte Zeitung online. (2014). 22–25
2. Adams, H. ., Bendixen, B. ., Kappelle, L. ., Biller, J., Love, B. ., Gordon, D. ., & Marsh, E. . (1993). Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
3. Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F. B., & Starke, K. (2005). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (9th ed.): Urban & Fischer Verlag, Jena
4. Banks, J. L., & Marotta, C. A. (2007). Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale. Implications for Stroke Clinical Trials : A Literature Review and Synthesis. *Stroke*, 38(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>
5. Barbour, V., & Thakore, S. (2017). Improving door to CT scanner times for potential stroke thrombolysis candidates – The Emergency Department’s role. *BMJ Quality Improvement Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/bmjquality.u211470.w4623>
6. Bardutzky, J., & Schwab, S. (2007). Antiedema therapy in ischemic stroke. In *Stroke* 38(11), 3084–3094. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490193>
7. Barsan, W. L. G., Brott, T. G., Broderick, J. P., Haley, E. C., Levy, D. E., & Marler, J. R. (1994). Urgent Therapy for Acute Stroke: Effects of a Stroke Trial on Untreated Patients. *Stroke*, 25(11), 2132–2137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2132>
8. Behme, D., Gondecki, L., Fiethen, S., Kowoll, A., Mpotsaris, A., & Weber, W. (2014). Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke - a retrospective single-center study of 176 consecutive cases. *Neuroradiology*, 56(6), 467–476. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1352-0>
9. Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Nederkoorn, P. J., Wermer, M. J. H., van Walderveen, M. A. A., Staals, J., Hofmeijer, J., van Oostayen, J. A., Lycklama à Nijeholt, G. J., Boiten, J., Brouwer, P. A., Emmer, B. J., de Bruijn, S. F., Dippel, D. W. J. (2015). A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 11–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411587>
10. Berlit, P. (2012). *Klinische Neurologie* (3th ed.): Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
11. Berlit, P. (2013). *Basiswissen Neurologie* (6th ed.): Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
12. Boehringer Ingelheim (2013) Fachinformation Actilyse. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000011>

13. Bonita, R., & Beaglehole, R. (1988). Recovery of Motor Function After Stroke. *Stroke*, 19(12), 1497–1500. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.12.1497>
14. Bose, A., Henkes, H., Alfke, K., Reith, W., Mayer, T. E., Berlis, A., Branca, V., & Po Sit, S. (2008). The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *American Journal of Neuroradiology*, 29(7), 1409–1413. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1110>
15. Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marle, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., Rorick, M., Moomaw, C. J., & Walker, M. (1989). Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. *Stroke*, 20(7), 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.7.864>
16. Cai, Z., He, W., Zhuang, F.-J., & Chen, Y. (2019). The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*, 129(5), 423–429. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1538139>
17. Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R. J., Parsons, M. W., Oxley, T. J., Wu, T. Y., Brooks, M., Simpson, M. A., Miteff, F., Levi, C. R., Krause, M., Harrington, T. J., Faulder, K. C., Steinfort, B. S., Davis, S. M. (2015). Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1009–1018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414792>
18. Castaño, C., Serena, J., & Dávalos, A. (2009). Use of the New Solitaire™ AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot: A Case Report. *Interventional Neuroradiology*, 15(2), 209–214. <https://doi.org/10.1177/159101990901500212>
19. Ch. C. Eschenfelder, J. A. Zeller, R. S. (2006). Schlaganfall Ursachen und Klassifikation. 26(4), 298–308
20. Deb, P., Sharma, S., & Hassan, K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*, 17(3), 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
21. Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie (2012). Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2311-11-21-2012-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen>

22. Diener, H.C., Hacke, W., & Forsting, M. (2004). Schlaganfall (1th ed.): Thieme Verlag, Stuttgart
23. Di Napoli, M., Papa, F., & Bocola, V. (2001). C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor. Stroke, 32(4), 917–924. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.4.917>
24. Dörfler, A., & Forsting, M. (2020). Interventionelle Neuroradiologie. 861–868. https://doi.org/10.1007/978-3-662-60676-6_24
25. Dorn, F., Stehle, S., Lockau, H., Zimmer, C., & Liebig, T. (2012). Endovascular Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions with the Solitaire Stent: Single-Centre eExperience with 108 Recanalization Procedures. Cerebrovascular Diseases, 34(1), 70–77. <https://doi.org/10.1159/000338903>
26. Euser, A. M., Zoccali, C., Jager, K. J., & Dekker, F. W. (2009). Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. Nephron - Clinical Practice, 113(3), c214–c217. <https://doi.org/10.1159/000235241>
27. Fiehler, J., & Gerloff, C. (2015). Mechanical Thrombectomy in Stroke. Deutsches Arzteblatt International, 112(49), 830–836. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0830>
28. Förster, A., Griebbe, M., Wolf, M. E., Szabo, K., Hennerici, M. G., & Kern, R. (2012) How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? Journal of Neurology, 259(7), 1347–1353. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6354-9>
29. Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., Pessin, M., Ahuja, A., Callahan, F., W.M., C., Silver, F., & Rivera, F. (1999). Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Medical Association, 282(21). <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2003>
30. Gerloff, C., Diener, H.C., Weimar, C., Hacke, W., & Brandt, T. (2013). Zerebrale Ischämie El Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen (6th. ed.): Kohlhammer-Verlag
31. Ghabaee, M., Zandieh, A., Mohebbi, S., Fakhri, M., Sadeghian, H., Divani, F., Amirifard, H., Mousavi-Mirkala, M., & Ghaffarpour, M. (2014). Predictive ability of C-reactive protein for early mortality after ischemic stroke: Comparison with NIHSS score. Acta Neurologica Belgica, 114(1), 41–45. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0238-y>
32. Gobin, Y. P., Starkman, S., Duckwiler, G. R., Grobelny, T., Kidwell, C. S., Jahan, R., Pile-Spellman, J., Segal, A., Vinuela, F., & Saver, J. L. (2004). MERCI 1: A Phase 1

- Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*, 35(12), 2848–2854. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000147718.12954.60>
33. Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., Dowlatshahi, D., Frei, D. F., Kamal, N. R., Montanera, W. J., Poppe, A. Y., Ryckborst, K. J., Silver, F. L., Shuaib, A., Tampieri, D., Hill, M. D. (2015). Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1019–1030. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414905>
 34. Hacke, W. (2010). *Neurologie* (13. ed): Springer Verlag, Heidelberg
 35. Hacke, W. (2019). *Neurologie* (14. ed): Springer Verlag, Heidelberg
 36. Hacke, W., Schwab, S., Kunze, S., & Syndrom, D. (1999). Klinik und Therapie des raumfordernden Mediainfarktes. In *Deutsches Ärzteblatt*, 96(42), 2670–2677
 37. Haußmann, A. (2019). Intravenöse Lysetherapie zur akuten Schlaganfalltherapie - neuester Stand. *Radiologe*, 59(7), 632–636. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0538-1>
 38. Henkes, H., Reinartz, J., Lowens, S., Miloslavski, E., Roth, C., Reith, W., & Kühne, D. (2006). A Device for Fast Mechanical Clot Retrieval From Intracranial Arteries (Phenox Clot Retriever). *Neurocritical Care*, 5(2), 134–140. <https://doi.org/10.1385/NCC:5:2:134>
 39. Hennebry, J., Stoneman, S., Jones, B., Bambrick, N., Stroiescu, A., Crosbie, I., & Mulcahy, R. (2022). Quality improvement project to improve patient outcomes by reducing door to CT and door to needle time and increasing appropriate referrals for endovascular thrombectomy. *BMJ Open Quality*, 11(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-001429>
 40. Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 21.08.2023)
 41. Heuschmann, P., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P., & Berger, K. (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37(7), 333–340. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248611>
 42. Hufschmidt, A., Lücking, C. H., & Rauer, S. (2013). *Neurologie compact. Für Klinik und Praxis* (6th ed.): Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-002-66265>

43. J. Linn, M. Wiesmann, H., & Brückmann. (2011). Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Springer Verlag, München. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5>
44. Jankowitz, B., Aghaebrahim, A., Zirra, A., Spataru, O., Zaidi, S., Jumaa, M., Ruiz-Ares, G., Horowitz, M., & Jovin, T. G. (2012). Manual Aspiration Thrombectomy: Adjunctive Endovascular Recanalization Technique in Acute Stroke Interventions. *Stroke*, 43(5), 1408–1411. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646117>
45. Jansen, O., & Brückmann, H. (2011). Interventionelle Therapie des Schlaganfalls. Thieme Verlag, Stuttgart
46. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J. B., Demaerschalk, B. M., Khatri, P., McMullan, P. W., Qureshi, A. I., Rosenfield, K., Scott, P. A., Summers, D. R., Wang, D. Z., Wintermark, M., & Yonas, H. (2013). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870–947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
47. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., 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., Dávalos, A. (2015). Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2296–2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503780>
48. Jüttler, E., Schwab, S., Schmiedek, P., Unterberg, A., Hennerici, M., Woitzik, J., Witte, S., Jenetzky, E., & Hacke, W. (2007). Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized, controlled trial. *Stroke*, 38(9), 2518–2525. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.485649>
49. Khatri, P., Hill, M., Palesch, Y., Spilker, J., Jauch, E., Carrozzella, J., Demchuk, A., Martin, R., Mauldin, P., Dillon, C., Ryckborst, K., Anis, S., Tomsick, T., & Broderick, J. (2008). Methodology of the Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 3(2), 130–137. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1747-4949.2008.00151.x>
50. Kodankandath, T. V., Shaji, J., Kohn, N., Arora, R., Salamon, E., Libman, R. B., & Katz, J. M. (2016). Poor Hypertension Control and Longer Transport Times Are Associated with Worse Outcome in Drip-and-Ship Stroke Patients. *Journal of Stroke and*

51. Kolominsky-Rabas, P. L., Heuschmann, P. U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundörfer, B., Schöffski, O., & Krobot, K. J. (2006). Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry - The Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37(5), 1179–1183.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217450.21310.90>
52. Kolominsky-Rabas, P. L., Sarti, C., Heuschmann, P. U., Graf, C., Siemonsen, S., Neundoerfer, B., Katalinic, A., Lang, E., Gassmann, K. G., & Von Stockert, T. R. (1998). A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro): Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. *Stroke*, 29(12), 2501–2506. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.12.2501>
53. Kurre, W., Bätzner, H., & Henkes, H. (2016). Mechanische Thrombektomie: Akutkomplikationen und Spätfolgen. *Radiologe*, 56(1), 32–41.
<https://doi.org/10.1007/s00117-015-0050-1>
54. Langhorne, P., & Ramachandra, S. (2020). Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000197.pub4>
55. Lees, K. R., Bath, P. M. W., Schellinger, P. D., Kerr, D. M., Fulton, R., Hacke, W., Matchar, D., Sehra, R., & Toni, D. (2012). Contemporary Outcome Measures in Acute Stroke Research: Choice of primary Outcome Measure. *Stroke*, 43(4), 1163–1170.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.641423>
56. Lehrner, J., Pusswald, G., Fertl, E., Kryspin-Exner, I., & Strubreither, W. (2010). *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation* (2th ed.): Springer Verlag, Wien, New York
57. Madhani, J., Movsowitz, H., & Kotler, M. (1993). Tissue Plasminogen Activator (tPA). *Therapeutic Drug Monitoring. Neuroimaging Pharmacopoeia*, Second Edition, 15(6), 546–551. <https://doi.org/10.1097/00007691-199312000-00017>
58. Mazaheri, S., Reisi, E., Poorolajal, J., & Ghiasian, M. (2018). C-Reactive Protein Levels and Clinical Outcomes in Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Archives of Iranian Medicine*, 21(1), 8–12
59. Minnerup, J., Wersching, H., Teuber, A., Wellmann, J., Eyding, J., Weber, R., Reimann, G., Weber, W., Krause, L. U., Kurth, T., Berger, K., Homberg, V., Petrovitch, A., Heuser, L., Mönnigs, P., Krogias, C., Wallner, B., Hennigs, S., Ahlers, A., Mucha, D. (2016).

- Outcome after Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *Stroke*, 47(6), 1584–1592. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012619>
60. Morgenstern, L. B., Staub, L., Chan, W., Wein, T. H., Bartholomew, L. K., King, M., Felberg, R. A., Burgin, W. S., Groff, J., Hickenbottom, S. L., Saldin, K., Demchuk, A. M., Kalra, A., Dhingra, A., & Grotta, J. C. (2002). Improving Delivery of Acute Stroke Therapy: The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke*, 33(1), 160–166. <https://doi.org/10.1161/hs0102.101990>
 61. Müller-Nordhorn, J., Wegscheider, K., Nolte, C. H., Jungehülsing, G. J., Rossnagel, K., Reich, A., Roll, S., Villringer, A., & Willich, S. N. (2009). Population-Based Intervention to Reduce Prehospital Delays in Patients With Cerebrovascular Events. *Archives of Internal Medicine*, 169(16), 1484–1490. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.232>
 62. Nogueira, R. G. et al. (2018). ‘Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct’, *New England Journal of Medicine*
 63. Ormstad, H., Aass, H. C. D., Lund-Sørensen, N., Amthor, K. F., & Sandvik, L. (2011). Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *Journal of Neurology*, 258(4), 677–685. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6006-0>
 64. Papanagiotou, P., Roth, C., Walter, S., Behnke, S., Politi, M., Fassbender, K., Haass, A., & Reith, W. (2010). Treatment of Acute Cerebral Artery Occlusion With a Fully Recoverable Intracranial Stent: A New Technique. *Circulation*, 121(23), 2605–2606. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948166>
 65. Park, J., & Hwang, J.-H. (2013). Where are We Now with Decompressive Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction? *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*, 15(2), 61. <https://doi.org/10.7461/jcen.2013.15.2.61>
 66. Peppen, R. van, & Mehrholz, J. (2004). Evidenzbasierte Rehabilitation nach Schlaganfall.
 67. Pfefferkorn, T., Holtmannspötter, M., Schmidt, C., Bender, A., Pfister, H. W., Straube, A., Mayer, T. E., Brückmann, H., Dichgans, M., & Fesl, G. (2010). Drip, Ship, and Retrieve: Cooperative Recanalization Therapy in Acute Basilar Artery Occlusion. *Stroke*, 41(4), 722–726. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.567552>

68. Prothmann, S., Lockau, H., Dorn, F., Poppert, H., Förschler, A., Zimmer, C., & Liebig, T. (2012). The Phenox Clot Retriever as Part of a Multimodal Mechanical Thrombectomy Approach in Acute Ischemic Stroke: Single Center Experience in 56 Patients. *The Scientific World Journal*, 1–7. <https://doi.org/10.1100/2012/190763>
69. Psychogios, M. N., Kreusch, A., Wasser, K., Mohr, A., Gröschel, K., & Knauth, M. (2012). Recanalization of Large Intracranial Vessels Using the Penumbra System: A Single-Center Experience. *American Journal of Neuroradiology*, 33(8), 1488–1493. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2990>
70. Rankin, J. (1957). Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*, 2(5), 200–215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>
71. Reeves, M. J., Bushnell, C. D., Howard, G., Gargano, J. W., Duncan, P. W., Lynch, G., Khatiwoda, A., & Lisabeth, L. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*, 7(10), 915–926. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70193-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70193-5)
72. Reitmeir, R., & Hermann, D. M. (2010). *Vaskuläre Neurologie Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. Thieme-Verlag
73. Rha, J. H., & Saver, J. L. (2007). The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*, 38(3), 967–973. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258112.14918.24>
74. Riedel, C. H., Zimmermann, P., Jensen-Kondering, U., Stinge, R., Deuschl, G., & Jansen, O. (2011). The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke*, 42(6), 1775–1777. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>
75. Ringelstein, E. Bernd, & Nabavi, Darius G. (2007). *Der ischämische Schlaganfall*. Kohlhammer Verlag, Münster, Berlin
76. Ringleb, P. A., Hamann, G. F., Röther, J., Jansen, O., Groden, C., & Veltkamp, R. (2016). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie: Ergänzung 2015. *Aktuelle Neurologie*, 43(2), 82–91. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101225>
77. Ringleb, P. A., Köhrmann, M. & die Leitlinien-Gruppe. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie* 5, 17-39 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42451-021-00407-6>

78. Ringleb, P., Köhrmann, M., Jansen, O. et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.12.2024)
79. Rodrigo, R., Fernandez-Gajardo, R., Gutierrez, R., Matamala, J., Carrasco, R., Miranda-Merchak, A., & Feuerhake, W. (2013). Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 12(5), 698–714. <https://doi.org/10.2174/1871527311312050015>
80. Rossnagel, K., Jungehülsing, G. J., Nolte, C. H., Müller-Nordhorn, J., Roll, S., Wegscheider, K., Villringer, A., & Willich, S. N. (2004). Out-of-Hospital Delays in Patients With Acute Stroke. *Annals of Emergency Medicine*, 44(5), 476–483. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.06.019>
81. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., Cognard, C., Cohen, D. J., Hacke, W., Jansen, O., Jovin, T. G., Mattle, H. P., Nogueira, R. G., Siddiqui, A. H., Yavagal, D. R., Baxter, B. W., Devlin, T. G., Lopes, D. K., Jahan, R. (2015). Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2285–2295. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1415061>
82. Saver, J. L., Smith, E. E., Fonarow, G. C., Reeves, M. J., Zhao, X., Olson, D. M., & Schwamm, L. H. (2010). The Golden Hour and Acute Brain Ischemia: Presenting Features and Lytic Therapy in Over 30,000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Onset. 41(7), 1431–1439. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.583815>
83. Schoene, D., Hartmann, C., Winzer, S., Moustafa, H., Günther, A., Puetz, V., & Barlinn, K. (2023). Postoperatives Management nach dekompressiver Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt - eine deutschlandweite Umfragestudie. *Nervenarzt*, 934–943. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01486-4>
84. Shallwani, H., Shakir, H. J., Rangel-Castilla, L., Davies, J. M., Sonig, A., Sattur, M. G., Bendok, B. R., Snyder, K. V., Siddiqui, A. H., & Levy, E. I. (2018). Safety and Efficacy of the Sofia (6F) PLUS Distal Access Reperfusion Catheter in the Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery*, 82(3), 312–321. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx169>
85. Simgen, A., Kettner, M., Dietrich, P., Tomori, T., Mühl-Benninghaus, R., Bhogal, P., Laschke, M. W., Menger, M. D., Reith, W., & Yilmaz, U. (2021). Different Rescue

- Approaches of Migrated Woven Endobridge (WEB) Devices: an Animal Study. *Clinical Neuroradiology*, 31(2), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00062-020-00893-3>
86. Spiotta, A. M., Chaudry, M. I., Hui, F. K., Turner, R. D., Kellogg, R. T., & Turk, A. S. (2015). Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 7(1), 2–7. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-011022>
 87. Statistisches Bundesamt (2012). Todesursachen. <https://www.destatis.de>
 88. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. (2009). The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*, 40(8), 2761–2768. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.544957>
 89. Thomalla, G. (2009). Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *NCRM Working Paper*, 30(7), 354–367. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220430>
 90. Trepel, M. (2011). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (5th ed.): Urban & Fischer
 91. Trepel, M. (2022). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (8th ed.): Urban & Fischer
 92. Turk, A., Manzoor, M. U., Nyberg, E. M. K., Turner, R. D., & Chaudry, I. (2013). Initial experience with distal guide catheter placement in the treatment of cerebrovascular disease: clinical safety and efficacy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 5(3), 247–252. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010256>
 93. Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., Vicaut, E., George, B., Algra, A., Amelink, J., Schmiedeck, P., Schwab, S., Rothwell, P., Boussier, M., van der Worp, B., & Hacke, W. (2007). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. In *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, 215–222. [https://doi.org/10.1016/s0513-5117\(08\)79196-8](https://doi.org/10.1016/s0513-5117(08)79196-8)
 94. Vangilder, R. L., Davidov, D. M., Stinehart, K. R., Huber, J. D., Turner, R. C., Wilson, K. S., Haney, E., Davis, S. M., Chantler, P. D., Theeke, L., Rosen, C. L., Crocco, T. J., Gutmann, L., & Barr, T. L. (2014). C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(4), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.06.015>
 95. Veltkamp, R. et al. (2012). S1 Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

96. Voetsch, B., DeWitt, L. D., Pessin, M. S., & Caplan, L. R. (2004). Basilar Artery Occlusive Disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Archives of Neurology*, 61(4), 496–504. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.496>
97. Wong, J., Do, H., Telischak, N., Moraff, A., Marks, M., Dodd, R., & Heit, J. (2016). SOFIA DISTAL ACCESS CATHETER FOR ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE USING COMBINED MECHANICAL AND ASPIRATION THROMBECTOMY. 8(1), A50.
98. Yilmaz, U. (2012). Klinik und Differenzialdiagnose intrakranieller Stenosen. *Radiologe*, 52(12), 1095–1100. <https://doi.org/10.1007/s00117-012-2369-1>
99. Yilmaz, U., & Reith, W. (2012). Treatment of acute ischemic stroke. *Der Radiologie*, 52, 375-386
100. Yoo, A. J., Frei, D., Tateshima, S., Turk, A. S., Hui, F. K., Brook, A. L., Heck, D. V., & Hirsch, J. A. (2012). The Penumbra Stroke System: A technical review. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 4(3), 199–205. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010080>

7 Anhang

7.1 Die NIH Stroke Scale

NIHSS-Parameter	Befund	Punkte
1a Bewusstseinsgrad	Wach	0
	Somnolent	1
	Soporös	2
	Komatös	3
1b Bewusstseinsgrad Befragung nach Monat und Alter	Beide Fragen richtig beantwortet	0
	Eine Frage richtig beantwortet	1
	Keine Frage richtig beantwortet	2
1c Bewusstseinsgrad Befehle befolgen: Augen/Hände öffnen und schließen	Beide Befehle korrekt ausgeführt	0
	Ein Befehl korrekt ausgeführt	1
	Kein Befehl korrekt ausgeführt	2
2 Okulomotorik	Normal	0
	Partielle Blickparese	1
	Starke Abweichung oder totale Blickparese	2
3 Gesichtsfeld	Normal	0
	Partielle Hemianopsie	1
	Komplette Hemianopsie	2
	Bilaterale Heminanopsie	3
4 Fazialisparese	Normal	0
	Gering	1
	Partiell	2
	Komplett	3
5 Motorik der Arme: separat links und rechts	kein Absinken	0
	Absinken	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	Kein Anheben gegen Schwerkraft	3
	Keine Bewegung	4
6 Motorik der Beine: separat links und rechts	kein Absinken	0
	Absinken	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	Kein Anheben gegen Schwerkraft	3
	Keine Bewegung	4
7 Extremitätenataxie	Fehlend	0
	In einer Extremität vorhanden	1
	In zwei Extremitäten vorhanden	2
8 Sensibilität	Kein Sensibilitätsverlust	0
	Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust	1
	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	2
9 Aphasie	Keine Aphasie	0
	Leicht bis mittelschwere Aphasie	1
	Schwere Aphasie	2
	Stumm, globale Aphasie	3
10 Dysarthrie	Normal	0
	Leicht bis mittelschwer	1
	Schwer beziehungsweise anarthrisch	2
11 Neglect	Kein Neglect	0

Neglect in einer Modalität (visuell, taktil, auditiv)	1
Kompletter halbseitiger Neglect in mehr als einer Modalität	2

7.2 Die modified Rankin Scale

Punkte	Befund
0	Keine Symptome.
1	Bleibende Symptomatik, die weder im Alltag noch bei Aktivitäten einschränken.
2	Einschränkung durch bleibende Symptomatik, der Alltag ist dennoch eigenständig zu bewältigen.
3	Hilfe im Alltag ist nötig, eigenständiges Gehen ist möglich.
4	Hilfe im Alltag ist nötig, eigenständiges Gehen und Selbstversorgung ist nicht möglich.
5	Bettlägerig, inkontinent, benötigt konstante Pflege.
6	Verstorben.

8 Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
AICA	Arteria cerebelli anteriores inferiores
ACM	Arteria cerebri media
BA	Arteria basilaris
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CPP	Zerebrale Perfusionsdruck
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
EKG	Elektrokardiogramm
HCÄ	Hypercholesterinämie
HWK	Halswirbelkörper
ICB	intracerebrale Blutung
i.v.	intravenös
LVO	Large vessel occlusion
MTE	mechanische Thrombektomie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PCA	Arteria cerebri posterior
pTT	Partieller Thromboplastinzeit
SAB	Subarachnoidale Blutung
SCA	Arteria cerebelli superior
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
rt-PA	recombinant tissue-type-Plasminogen Activator
VA	Arteriae vertebrales

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Darstellung des Circulus Arteriosus Willisii.....	6
Abbildung 2:	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der A. cerebri media in lateraler Ansicht	8
Abbildung 3:	Schematische Darstellung der ischämischen Penumbra	10
Abbildung 4:	Bildgebung: cCT sowie CTA mit einer akuten rechtsseitigen Aphasie und Hemiplegie	13
Abbildung 5:	Kontraindikationen einer i.v. Lysetherapie im cCT	17
Abbildung 6:	Retrusion des Merci Retrievers nach Kontakt zum Thrombus	20
Abbildung 7:	Phenox Clot Retriever	21
Abbildung 8:	Penumbra Reperfusionskatheter und Separator	21
Abbildung 9:	Solitaire FR Stent Retriever nach endovaskulärer Therapie	22
Abbildung 10:	Sofia Distal Access Catheter	23
Abbildung 11:	Flussdiagramm zur Darstelleng einzelner Schritte bis zur Therapie in beiden Gruppen.....	27
Abbildung 12:	Grafik der modified Rankin Scale	29
Abbildung 13:	Schematische Darstellung Kollektivzusammensetzung	31
Abbildung 14:	Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs	32
Abbildung 15:	Altersverteilung des Gesamtkollektivs	33
Abbildung 16:	Durchgeführte Therapie in der jeweiligen Gruppe unter Angabe der Patientenzahl	34
Abbildung 17:	Symptom-onset-to-Door-Zeit	35
Abbildung 18:	Door-to-CT-Zeit	36
Abbildung 19:	Vergleich der Risikofaktoren 1 zwischen beiden Gruppen	37
Abbildung 20:	Vergleich der Risikofaktoren 2 zwischen beiden Gruppen	38
Abbildung 21:	Angemeldete Rehabilitationsphasen B bis D in beiden Gruppen	40
Abbildung 22:	NIHSS bei Ankunft der Patienten im Klinikum und bei Entlassung aus dem Klinikum	41
Abbildung 23:	mRS bei Ankunft der Patienten im Klinikum und bei Entlassung aus dem Klinikum	42
Abbildung 24:	Klinisches Outcome ($mRS \leq 2$)	43

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erhobene Basisparameter.....	28
Tabelle 2:	Patientencharakteristika der Kontrollgruppe	33
Tabelle 3:	Patientencharakteristika der Interventionsgruppe.....	34
Tabelle 4:	p-Werte der Risikofaktoren.....	38
Tabelle 5:	Vergleich der Laborparameter zwischen beiden Gruppen	39
Tabelle 6:	Vergleich der Symptom-onset-to-Door-Zeit mit der Door-to-CT-Zeit beider Gruppen.....	46

11 Danksagung

In erster Linie geht ein großer Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung dieses Themas.

Herrn Dr. med. Michael Kettner möchte ich für seine konstruktive Kritik danken. Mithilfe seiner fachlichen Kompetenz gelang mir ein großer Teil dieser Arbeit.

Ich möchte Herrn. Dr. rer. nat. Martin Backens für die Einführung in das SAP-System sowie für die Bereitstellung der Daten danken.

Ich bedanke mich bei meinem geliebten Ehemann Timo Maximilian Müller für sein Verständnis und seine Motivation in allen Phasen, die diese Arbeit mit sich brachte.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank an meine Eltern, Nedime und Nafiz Arslantepe und an meine Geschwister, Demet, Deniz, Davut und Dilara, für ihre Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg.

12 Lebenslauf

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