

Aus der Neurologischen Klinik
Klinikum Ingolstadt
Direktor: Professor Dr. med. Thomas Pfefferkorn

**Pharmakomechanische Rekanalisation von kombinierten Verschlüssen der
A. carotis interna und A. cerebri media**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nina Böttcher
aus
Halle (Saale)
Jahr
2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Pfefferkorn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Roman L. Haberl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Rainer Dabitz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2017

Literaturverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls und aktuelle Daten zur pharmakomechanischen Therapie des ischämischen Schlaganfalls	6
1.2. Klinische Zeichen und Diagnosestellung eines akuten ACI- und/oder ACM-Verschlusses	7
1.3. Das Bridging-Konzept und die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-IIb/IIIa-RA)	8
Abciximab (Reopro®)	8
Tirofiban (Aggrastat®)	9
Alteplase/rtPA (Actilyse®)	9
1.4. Mechanische Rekanalisation und Beschreibung der wichtigsten Rekanalisationsinstrumente	10
1.5. Ziele der Arbeit	11
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Auswahl der Patienten	12
2.2. Datenerfassung	12
2.2.1. Demographische Daten	13
2.2.2. Präoperative Befunde	14
Charlson-Komorbiditäts-Index (CI)	14
Modified Rankin Scale	15
Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme	16
Anamnestisch erhobene Befunde zu Prodromi	17
Die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) bei Aufnahme	17
Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)	19
2.2.3. Radiologische Befunde und Daten zum Infarktgeschehen	20

Ätiologische Klassifikation (TOAST)	20
Ischämie(früh)zeichen in der initialen Computertomographie	21
Alberta Stroke Program Early CT Score in Ischemic Stroke (ASPECTS)	21
Bestimmung des Kollateralisationsgrades	22
2.2.4. Daten zur pharmakomechanischen Intervention	22
Erfassung der Zeiten	22
Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - Klassifikation	23
Pharmakomechanische Therapie/Thrombektomieinstrumente	23
2.2.5. Postinterventioneller Verlauf	24
2.2.6. Follow-Up Phase	25
2.3. Datenauswertung	26
2.3.1. Statistische Auswertung	26
3. Ergebnisse	28
3.1. Deskriptiver Teil	28
3.1.1. Patientenkollektiv	28
3.1.2. Demographische Daten	29
3.1.3. Präoperative Befunde	29
Morbidität	29
Der Charlson-Komorbiditäts-Index (CI)	30
Modified Rankin Scale	30
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
GCS bei Aufnahme	32
Anamnestisch erhobene Befunde zu Prodromi	32
NIHSS bei Aufnahme	33
Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)	34
3.1.4. Radiologische Befunde und Daten zum Infarktgeschehen	34

Ätiologische Klassifikation (TOAST)	34
Ischämie(früh)zeichen in der initialen Computertomographie	35
Bestimmung des Kollateralisationsgrades	36
3.1.5. Daten zur pharmakomechanischen Intervention	36
Erfassung der Ablaufzeiten	36
Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - Klassifikation	37
Pharmakomechanische Therapie/Thrombektomieinstrumente	37
3.1.6. Postinterventioneller Verlauf	38
3.1.7. Follow-Up	39
3.2. Analysen	41
3.2.1. Analysen zum Outcome	41
3.2.2. Analysen mit Tandemverschluss versus ohne Tandemverschluss	45
3.2.3. Analysen zu Rethrombosen	46
4. Diskussion	48
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	63
7. Lebenslauf	71
8. Danksagung	74

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls und aktuelle Daten zur pharmakomechanischen Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache, eine Hauptursache von Behinderung und ein wesentlicher Kostenfaktor für das Gesundheitssystem (vgl. Busch et al., 2013). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko ein cerebrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Betroffenen sind dann oft gezwungen sich der Herausforderung der Bewältigung des Lebensalltags, mit einer mehr oder weniger die Lebensqualität einschränkenden Behinderung zu stellen. Die mit der Erkrankung verbundenen hohen Kosten, insbesondere durch die Nachversorgung der Patienten nach Akuttherapie mit bleibender Behinderung, welche einer allumfassenden pflegerischen Betreuung bedürfen, fordert den Medizinsektor in hohem Maße.

Laut der aktuellen Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2012) wird als rekanalisierende Therapie die intravenöse Behandlung mit Alteplase (rtPA), einem gentechnisch hergestelltem Fibrinolytikum, innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters empfohlen und hat sich als Standardtherapie des akuten ischämischen Schlaganfalls etabliert (vgl. Diener et al., 2012).

Die Eröffnung von Gefäßverschlüssen mittels mechanischer Verfahren, unter Zuhilfenahme spezieller Thrombektomiekatheter und/oder Stents wird bis dato lediglich an spezialisierten, interventionell-angiografisch tätigen Zentren eingesetzt. Insbesondere die Erfahrung im Management von Tandemverschlüssen, d.h. kombinierte Verschlüsse von proximaler A. carotis interna (ACI) und distal, im Bereich des Carotis-T und/oder in der A. cerebri media (ACM), mittels stentbasierter Thrombektomie ist noch sehr begrenzt (vgl. Cohen et al., 2013, S.1). Um solche Verfahren als Standardtherapie zu etablieren, bedarf es suffizienter Daten aus randomisierten Studien zur klinischen Effektivität.

Im Herbst 2014 wurde durch die MR CLEAN-Studie (N Engl J Med 2015; 372:11-20) erstmals eine klare Überlegenheit der pharmakomechanischen Intervention gegenüber der alleinigen systemischen Lyse aufgezeigt. Identische Überlegenheit der kombinierten

pharmakomechanischen Intervention zeigen die Ergebnisse von weiteren vier neuen Studien: EXTEND-IA (N Engl J Med 2015; 372:1009-1018), ESCAPE (N Engl J Med 2015; 372:1019-1030), REVASCAT (N Engl J Med 2015; 372:2296-2306) und SWIFT-PRIME (N Engl J Med 2015; 372:2285-2295). Diese wurden Anfang 2015 auf der International Stroke Conference in den USA vorgestellt wurden (vgl. Röther, Diener & Groden, DSG, DGN, DGNR, 2015, ¶2). Ein akuter symptomatischer, proximaler ACI-Verschluss mit vergesellschaftetem ACM-Infarkt (funktionell oder durch zusätzlich nachgeschaltete Verschlüsse in Carotis-T und/oder ACM der selben Seite) spricht meist nur gering auf eine systemische Thrombolyse mittels rtPA an und die daraus resultierende Prognose ist in den meisten Fällen sehr schlecht (vgl. Dabitz et al., Akt Neurol 2006, 33-P470). Mit Anwendung der mechanischen Gefäßeröffnung kann das die Therapie limitierende Zeitfenster und damit die Möglichkeit dem Patienten auch noch nach einigen Stunden nach Symptombeginn eine suffiziente Behandlung zu gewährleisten auf bis 8 Stunden erweitert werden.

1.2. Klinische Zeichen und Diagnosestellung eines akuten ACI- und/oder ACM-Verschlusses

Die klinischen Zeichen eines akuten ACI- und/oder eines ACM-Verschlusses, den Hauptgefäßen der vorderen Zirkulation sind in der Regel nicht übersehbar und meist eindeutig einer akuten cerebralen Pathologie zuzuordnen. Auffällig werden Verschlusslokalisierungen des vorderen Kreislaufs meist durch eine plötzliche Schwäche von Arm, Gesicht und/oder Bein, einer Sprachverständnis- oder Sprachproduktionsstörung (motorische und sensorische Aphasie) oder einer verwaschenen Sprache (Dysarthrie) (vgl. Linn et al., 2011, S.79).

Die Diagnosestellung geht einher mit den initial auffälligen, oben beschriebenen Symptomen, einer ausführlichen klinischen Untersuchung und einer möglichst frühzeitigen cerebralen Bildgebung (cCT, cMRT, CT-, MR- Angiographie und Perfusion), in welcher ein möglicher Gefäßverschluss oder auch schon Ischämiefrühzeichen bis hin zu ausgeprägten Infarktdemarkierungen aufgedeckt werden können und nach welchen man die einzuleitende Therapieentscheidung trifft.

Laut Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie gilt, dass bei klinischem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall mit vermutlich Verschluss eines Gefäßes

der großen Hirnbasisarterien so schnell wie möglich die Durchführung einer cCT-nativ inklusive Angiographie erfolgen sollte. Bei speziellen Fragestellungen oder nicht eindeutig zuordenbaren Symptomen wird, wenn zügig zu gewährleisten, initial eine cMRT-Bildgebung inklusive TOF-Angiographie durchgeführt. Die DWI-Sequenz ist hierbei die sensitivste Methode für den frühen Ischämienachweis. In der SWI-Sequenz können Hämorrhagien nachgewiesen werden. Ergänzend wird an immer mehr Zentren eine Perfusionstudie durchgeführt, die die potentielle Möglichkeit aufzeigt, durch eine interventionelle Gefäßeröffnung Hirngewebe zu retten („mismatch“). CTA und MRA dienen der Detektion von Stenosen oder Gefäßverschlüssen (vgl. Linn et al., 2011, S. 80).

Akute Verschlüsse der ACI intra- oder extrakraniell werden als Ursache bei etwa 5 % aller Schlaganfälle nachgewiesen. ACM-Verschlüsse sind nahezu immer symptomatisch und nur bei sehr jungen Patienten mit guten Kollateralen können die Symptome milde sein (vgl. Jansen & Brückmann, 2011, S. 2; 7).

1.3. Das Bridging-Konzept und die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (GP-IIb/IIIa-RA)

Je nach Indikationsstellung wird bereits frühzeitig mit einer intravenösen medikamentösen Therapie begonnen, wodurch Verzögerungen, wie der Transport in ein größeres Akutkrankenhaus („drip, ship and retrieve“) oder innerhalb des eigenen Hauses während der Vorbereitung zur etwaigen lokalen intraarteriellen Thrombolyse und Thrombektomie überbrückt werden können. Dabei unterscheidet man das rtPA-Bridging vom Bridging mittels intravenösem GP-IIb/IIIa-RA.

Abciximab (Reopro®)

Abciximab ist ein zur Gruppe der monoklonalen Antikörper gehörender, erster kommerziell verfügbarer GP-IIb/IIIa-RA, mit gentechnisch hergestelltem Fab-Fragment, welcher innerhalb von Minuten irreversibel am GP-IIb/IIIa-Rezeptor bindet. Die Plasmahalbwertszeit beträgt circa 30 Minuten. Durch Antagonismus am GP-IIb/IIIa-Rezeptor wird die Bindung von Fibrinogen verhindert und somit die Thrombozytenaggregationshemmung unterbunden. Durch eine Verstärkung des

endogenen Lysepotentials wird die Möglichkeit der Auflösung frischer arterieller Thromben beschrieben. Die Thrombozytenfunktion normalisiert sich etwa nach 48 Stunden. Es besteht die Gefahr einer Thrombopenie (vgl. Karow, Lang-Roth, 2009, S. 185-187).

Tirofiban (Aggrastat®)

Tirofiban ist ein synthetisch hergestelltes Nichtpeptid mit einer deutlich kürzeren Wirkdauer von 4-8 Stunden. Die Hemmung durch Tirofiban ist kompetitiv, also reversibel. Es bindet spezifisch an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor und führt so zur Thrombozytenaggregationshemmung. Die antigenen Eigenschaften von Tirofiban sind gering. GP-IIb/IIIa-RA werden intravenös mit initialem Bolus und anschliessender Dauerinfusion verabreicht. Bei ausgeprägter Thrombopenie sollte ein Therapieabbruch erfolgen (vgl. Karow, Lang-Roth, 2009, S.185-187).

Alteplase/rtPA (Actilyse®)

Hierbei handelt es sich um einen gentechnisch hergestellten, physiologischen Plasminogenaktivator. Er wirkt fibrinselektiv und aktiviert somit überwiegend das fibrin gebundene Plasminogen mit nur geringem systemischen Effekt. Alteplase bewirkt, dass Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird. Plasmin ist wiederum an der Hemmung der Blutgerinnung beteiligt. Indikation zur Behandlung stellen akute ischämische Schlaganfälle, innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters, nach Ausschluss von Kontraindikationen dar (vgl. Karow, Lang-Roth, 2009, S.172-173).

Insgesamt konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass nach der Gabe einer reduzierten Dosis oder Volldosis von rtPA im Rahmen einer intravenösen Thrombolyse, sich in der anschliessenden intraarteriellen Intervention bessere Rekanalisationsergebnisse erzielen liessen, ohne das Blutungsrisiko zu steigern. Bei der Verwendung der GP-IIb/IIIa-RA bedient man sich der Wirkungsweise der Substanz, welche die Größenzunahme des Thrombus verhindert und somit die leptomeningeale Kollateralversorgung überbrückend aufrechterhalten kann. In unserer Klinik wurde in individuellen Heilversuchen Abciximab und Tirofiban angewandt. Bei

proximalen Gefäßverschlüssen der ACI kann eine ergänzende Stentimplantation für eine erfolgreiche endovaskuläre Rekanalisation erforderlich sein. Die für den Stent benötigte Hemmung der Thrombozytenaggregation ist bei einem Bridging sofort vorhanden. Zudem wird postuliert, dass ein Rekanalisationseffekt als höher einzustufen ist unter der Verwendung von GP-IIb/IIIa-RA bei thrombozytenreichen, frischen, sogenannten Abscheidungsthromben. Wenn die volle rtPA-Dosis bereits appliziert ist, bedeutet die Gabe von Abciximab oder Tirofiban jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vorteil und Nutzen der Bridging-Therapie mittels rtPA und der Bridging-Therapie mittels GP-IIb/IIIa-RA gibt es derzeit noch nicht. Konsens besteht allerdings darüber, dass die primäre intravenöse Applikation eines GP-IIb/IIIa-RA sämtliche endovaskuläre Optionen ermöglicht (vgl. Jansen & Brückmann, 2011, S. 73, 78, 79).

1.4. Mechanische Rekanalisation und Beschreibung der wichtigsten Rekanalisationsinstrumente

Um ein Gefäß mechanisch zu rekanalisieren kommen im Wesentlichen die Aspiration, die Extraktion und/oder die Fragmentierung eines Thrombus zur Anwendung. Insbesondere bei längerstreckigen Gefäßverschlüssen, mit einer Thrombuslänge größer 8 mm sinkt die Rekanalisationswahrscheinlichkeit unter alleiniger systemischer Lyse auf 1 %, weshalb eine mechanische Form der Gefäßeröffnung unbedingt nötig ist (Riedel, et al., Stroke. 2011;42:1775-1777).

Eine Intervention ist auch ausserhalb des 4,5-Stunden-Fensters noch möglich. Proximale Systeme, wie Penumbra® und Angio-Jet® beginnen die Thrombusentfernung in Position vor dem Thrombus. Distale Systeme, wie MERCI® müssen zuerst durch den Thrombus hindurch, bevor dieser entfernt werden kann. Stent-Retriever, wie BONnet® oder Solitaire™ und Stents wirken „on-the-spot“, direkt im Thrombus. Neben diesen Systemen kann die Ballonangioplastie, welche zumeist für Koronararterienverschlüsse verwendet wird und bei der nur wenige Ballons für die intrakranielle Angioplastie zugelassen sind, in der mechanischen Rekanalisation Verwendung finden. Bei der Dilatation wird zur Sicherheit 10 % unter dem ursprünglichen Lumen dilatiert. Ein sehr häufig verwendetes System ist das proximale bzw. „on-the-spot-system“ Penumbra®. Es bedient sich der Aspiration und Extraktion.

Es erhielt Ende 2007 die FDA-Zulassung für die mechanische Rekanalisation von Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. Insgesamt scheinen der Erfahrung nach mechanische Interventionen, respektive unter der Verwendung des Penumbra-Systems® relativ wenige Komplikationen aufzuweisen. Berichtet wird von intraoperativen aufgetretenen Vasospasmen, die medikamentös gut in den Griff gebracht werden konnten und von nur einem geringen Prozentsatz an relevanten symptomatischen intrakraniellen Blutungen. Zudem war in Studien gezeigt worden, dass es periprozedural zu Dissektionen gekommen war, welche durch sofortiges Stenting den Blutfluss nicht weiter beeinträchtigten (vgl. Jansen & Brückmann, 2011, S. 86, 90, 177).

1.5. Ziele der Arbeit

Anhand bisher vorliegender Studienergebnisse konnte gezeigt werden, dass Verschlüsse der ACI und des Mediahauptstammes, insbesondere Tandemverschlüsse durch alleinige intravenöse Fibrinolyse mit rtPA häufig eine ungünstige Prognose aufweisen. Ausreichende Daten zur abschliessenden Beurteilung und zum Aufzeigen eines klaren Behandlungsvorteils unter dem Einsatz von GP-IIb/IIIa-RA liegen derzeit nicht vor. Unter der Fragestellung, ob moderne Thrombektomieverfahren und zudem der Einsatz von GP-IIb/IIIa-RA günstige Behandlungsfaktoren darstellen, sollte untersucht werden, ob in unserem vergleichsweise großen Kollektiv durch eine pharmakomechanische Intervention eine verbesserte Prognose erzielt und somit die Letalität und Morbidität günstig beeinflusst werden kann.

2. Patienten und Methoden

2.1. Auswahl der Patienten

Wir berichten in einer retrospektiven Analyse über 76 konsekutive Patienten (45 m, 31 f, mittleres Alter $58,4 \pm 11,21$ Jahre), die in den Jahren 2005 bis 2015 im Klinikum Ingolstadt pharmakomechanisch an kombinierten Verschlüssen der vorderen Zirkulation rekanalisiert wurden. Aus dem Radiologieinformationssystem (RIS) der Radiologischen Klinik wurden insgesamt 76 Patienten generiert, bei denen sich in der initialen CTA kombinierte Verschlüsse der proximalen ACI und der ACM darstellen liessen. Von den 76 Patienten hatten nach Auswertung der DSA noch 54 Patienten einen Verschluss der proximalen ACI und der ACM, 15 davon durch ACI-Dissektion. Und 22 Patienten hatten kombinierte Verschlüsse in weiter distal gelegenen Abschnitten der ACI, des Carotis-T und der ACM.

2.2. Datenerfassung

Die für diese Arbeit retrospektiv erhobenen Daten wurden den Krankenakten der in 2.1. identifizierten Patienten entnommen. Aus dem digitalen Patientenaktenarchiv Pegasos wurden für den Zeitraum des prästationären, stationären und poststationären Aufenthaltes Verlegungsberichte regionaler Krankenhäuser, interne Verlegungsberichte, Anamnese- und Aufnahmebögen, Konsiliarbefunde der Neurologie und Neurochirurgie, OP-Berichte, Narkoseprotokolle, Intensiv- und Stationskurven, Laborbefunde, radiologische Berichte und Bildbefunde herangezogen. Aus den Entlassungsberichten der jeweiligen Rehabilitationskliniken wurden die Daten für das Follow-Up entnommen. Die erfassten Parameter wurden in das Numbers Tabellenkalkulationsprogramm (Mac OS X, Version 10.9.5) eingetragen. Qualitative Merkmale wurden in Zahlencodes umgewandelt zur späteren statistischen Auswertung. Quantitative Daten wurden zum einen numerisch in die Tabelle eingetragen und es wurden zum anderen für die Auswertung übliche Scores und Indices verwendet. Die entsprechenden Aufteilungen in Kategorien sind im Folgenden aufgeführt.

2.2.1. Demographische Daten

Um die demographischen Daten zu erfassen wurde jeder Patient mit seinem Namen, Vornamen, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht in die angelegte Tabelle aufgenommen. Für jeden einzelnen Patienten wurde chronologisch eine Patienten-ID-Nummer erstellt. Es wurde des Weiteren das Aufnahme- und somit das Interventionsdatum, der Ort des Erstgeschehens, der Aufenthalt auf der neurologischen bzw. neurochirurgischen Intensivstation in Tagen, der gesamte Aufenthalt im Akutkrankenhaus Klinikum Ingolstadt in Tagen und der Verlegungszeitpunkt festgehalten.

Tabelle 1: Demographische Daten

Parameter	Erläuterung
Name	Vorname und Nachname
Codierung/Patienten-ID	Nummern von 1-76
Alter	Das Alter des Patienten zum Aufnahmezeitpunkt
Geschlecht	Weiblich= 1; Männlich= 2
Aufnahme/Intervention	Datum, Tag der stationären Aufnahme/der pharmakomechanischen Intervention
Ort des Erstgeschehens	1= ausserhalb einer Klinik (z.B. zu Hause); 2= Klinikum Ingolstadt; 3= Zuverlegung aus einem regionalen Krankenhaus
Verweildauer auf der Intensivstation des Klinikums Ingolstadt	Aufenthalt in Tagen
Verweildauer insgesamt im Akutkrankenhaus Klinikum Ingolstadt	Aufenthalt in Tagen
Tag der Verlegung	Datum, Verlegung in die Rehabilitationseinrichtung (Frührehabilitation, neurologische Rehabilitation)

2.2.2. Präoperative Befunde

Charlson-Komorbiditäts-Index (CI)

Der Komorbiditätsindex nach Charlson wurde in dieser Arbeit herangezogen, um mögliche Auswirkungen von bestimmten Vorerkrankungen auf das Outcome näher zu beschreiben. Es handelt sich bei diesem um einen gewichteten Index, bei dem Einflussgrößen wie Begleiterkrankungen gemessen und berücksichtigt werden können und damit die Therapieeffizienz in Studien verbessert gemessen werden kann. Insbesondere bei höherem Alter stellt die zunehmende Multimorbidität einen relevanten Störfaktor dar (vgl. Charlson et al., 1987, S. 374). Der CI wird berechnet, indem man die Summe aus verschiedenen gewichteten Erkrankungen bildet.

Tabelle 2: Der Charlson-Komorbiditäts-Index

Scoring: Comorbidity	Points
Myocardial Infarction	1
Congestive Heart Failure	1
Peripheral Vascular Disease	1
Cerebrovascular Disease	1
Dementia	1
COPD	1
Connective Tissue Disease	1
Peptic Ulcer Disease	1
Diabetes Mellitus	1 = uncomplicated; 2 = if end-organ damage
Moderate to Severe Chronic Kidney Disease	2
Hemiplegia	2
Leukemia	2
Malignant Lymphoma	2
Solid Tumor	2 = solid tumor; 6 = metastatic
Liver Disease	1 = mild; 3 = moderate to severe
AIDS	6

Modified Rankin Scale

Mit Hilfe der Modified Rankin Scale (MRS) wurde das Ausmaß der Behinderung bei Aufnahme und im Mittel 90 Tage nach dem Akutereignis, im Sinne der neurologischen Beeinträchtigung in unserem Patientenkollektiv erfasst und validiert beurteilt.

Tabelle 3: MRS Modified Rankin Scale (vgl. Van Swieten et al., 1988, 604-607).

Description	Score
No symptoms at all	0
No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities	1
Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance	2
Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance	3
Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance	4
Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention	5
Dead	6

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Alle Risikofaktoren, die mit beurteilt werden sollten, wurden als vorhanden (1) oder nicht vorhanden (0), unabhängig von ihrer Ausprägung festgehalten.

Tabelle 4: Risikofaktoren

Risikofaktoren	Erläuterung
Arterielle Hypertonie	Anamnestisch/medikamentös eingestellt
Diabetes mellitus	Diätisch eingestellt/orale Antidiabetika/ Insulinpflichtigkeit/unabhängig D.m. Typ I oder II
Hyperlipidämie	Anamnestisch/Laborwerte bei Aufnahme
Adipositas	Anamnestisch/Body-Mass-Index > 25
Nikotin-/ Alkoholkonsum	Raucher aktuell oder mindestens 20 py

Vorhofflimmern	Permanent oder paroxysmal/im EKG bei Aufnahme oder anamnestisch
Cerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte	Anamnestisch/radiologisch gesicherte alte Infarkte
KHK	Anamnestisch/Z.n. Myokardinfarkt/Befund Herzkatheter
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	Ab Stadium I nach FONTAINE
Konsumierende Grunderkrankung	Anamnestisch/auch nach Behandlung ohne Rezidiv
Anzahl der Risikofaktoren	Gemeinsames Vorliegen von oben aufgeführten Risikofaktoren in der Summe

Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme

Zur Beurteilung der Bewusstseinslage und damit des Schweregrades der akuten funktionellen Hirnschädigung wurde der GCS bei Aufnahme ins Krankenhaus festgehalten. Dieser wurde aus den Notarztprotokollen oder den initialen neurologischen Untersuchungsbefunden der Notaufnahme des Klinikums Ingolstadt entnommen.

Die Glasgow Coma Scale wird errechnet durch Addition der drei vorgegebenen Rubriken Augen öffnen, verbale Kommunikation und motorische Reaktion. 15 Punkte sind maximal zu erreichen und stehen für eine vollständig intakte Bewusstseinslage. Beim Erreichen von 3 Punkten, dem niedrigst möglichen Ergebnis befindet sich der Patient in einem komatösen Zustand (vgl. Teasdale et al., 1974, S. 81–84).

Tabelle 5: GCS

		Punkte
Augen öffnen	Spontan	4
	Auf Aufforderung	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
Verbale Kommunikation	Orientiert, klar	5
	Verwirrt	4
	Einzelne Wörter	3

	Einzelne Laute	2
	Keine verbale Reaktion	1
Motorische Reaktion	Befolgt Aufforderungen	6
	Gezielte Abwehrbewegungen	5
	Ungezielte Schmerzabwehr	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine Reaktion auf Schmerzreiz	1

Anamnestisch erhobene Befunde zu Prodromi

Tabelle 6: Prodromi

Parameter	
Prodromi	0= keine 1= Bewusstseinsstörung 2= Sprachstörung 3= Kopfschmerzen 4= Sehstörungen 5= andere

Die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) bei Aufnahme

Zur objektivierten Beurteilung des Schweregrades der klinischen Symptomatik bei Aufnahme bedienten wir uns der National Institute of Health Stroke Scale. Hierzu wurde entsprechend der Dokumentation der initialen neurologischen Untersuchungen bei Aufnahme über den Notarzt oder den im Notfallzentrum des Klinikums Ingolstadt diensthabenden Neurologen der NIHSS errechnet.

Der NIHSS setzt sich aus 11 Items zusammen, welche jeweils die aktuelle spezifische Funktionsfähigkeit mit Punkten zwischen 0 und 4 beurteilen. 0 bedeutet eine normale Funktion, wobei eine höhere Punktzahl mit einem gewissen Maß der Funktioneinschränkung einhergeht (vgl. National Institute of Health, 2003). Die einzelnen Punkte jedes Items werden addiert und damit der NIHSS errechnet. Die maximal mögliche Punktzahl ist 42 (vgl. Ver Hage, 2011, S. 44-49).

Tabelle 7: NIHSS

Variable	Definition	Variable	Definition
1a. Bewusstseinszustand	0= wach 1= somnolent 2= stuporös 3= komatos	6. Motorik der Beine	0= normal 1= kein Absinken 2= Heben gegen Schwerkraft mgl. 3= kein Heben gegen Schwerkraft mgl. 4= keine Bewegung (Beine werden in 45° Position gebracht)
1b. Fragen zum Bewusstseinszustand	0= 2 richtig 1= 1 richtig 2= 2 falsch (Frage zu Monat und Alter des Patienten)	7. Extremitätenataxie	0= fehlend 1= in einer Extremität 2= in zwei Extremitäten (Finger-Nase-Versuch/ Knie-Hacke-Versuch)
1c. Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes	0= beide Aufgaben richtig 1= eine Aufgabe richtig 2= keine Aufgabe richtig (Aufforderung Augen/ Faust öffnen und schließen)	8. Sensibilität	0= normal 1= teilweise Sensibilitätsverlust 2= vollständiger Sensibilitätsverlust (Nadel-, Schmerzreize an Armen, Beinen, Körper und Gesicht)
2. Blickbewegungen	0= normal 1= partielle Blickparese 2= forcierte Blickdeviation	9. Sprache	0= normal 1= leichte bis mittelschwere Aphasie 2= stumm, globale Aphasie (Benennen von Gegenständen, Lesen eines Satzes, Beschreibung eines Bildes)
3. Gesichtsfelder	0= normal 1= partielle Hemianopsie 2= komplette Hemianopsie 3= bilaterale Hemianopsie (Visuelle Gesten oder Finger zählen)	10. Dysarthie	0= normal 1= leichte bis mittelschwere Dysarthrie 2= schwer, unverständliche Sprache (Vorlesen einer Wortliste)

4. Faziale Parese	0= normal 1= geringe Parese 2= partielle Parese 3= vollständige Parese (Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schliessen)	11. Auslöschung/ Nichtbeachtung	0= keine Abnormalität 1= halbseitige Unaufmerksamkeit (visuell, taktil, auditive, räumlich oder personenbezogen) 2= schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder in mehr als einer Qualität
5. Motorik der Arme	0= normal 1= kein Absinken 2= Heben gegen Schwerkraft mgl. 3= kein Heben gegen Schwerkraft mgl. 4= keine Bewegung (Arme werden in 90° Position gebracht)	Gesamtpunktzahl	Summe

Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)

Hierzu wurden die Notarzt- und Sanitäterberichte, sowie die in der Patientenakte dokumentierte Fremdanamnese auf erste prähospitale Beschwerden und funktionelle Ausfälle hin ausgewertet. Die Cincinnati Prehospital Stroke Scale ist ein Test, um in einem ausserklinischen Setting einen möglichen Schlaganfall zu diagnostizieren (vgl. Hurwitz et al., 2005, S. 292-6). Der Test fragt drei Schlüsselsymptome ab, welche mit einem Schlaganfall in Verbindung gebracht werden können. Im Fall es besteht lediglich einer der drei beschriebenen Funktionsausfälle, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es sich um einen Schlaganfall handelt und der Patient sollte unverzüglich in ein Krankenhaus transportiert werden.

Bei Vorliegen von einem von drei möglichen akut aufgetretenem Funktionsausfällen besteht eine 72% Wahrscheinlichkeit, dass es sich dabei um einen akuten ischämischen Schlaganfall handelt. Bei Beschreibung aller drei möglichen Punkte liegt die Wahrscheinlichkeit bereits bei 85 % (vgl. American Heart Association, 2011).

Tabelle 8: Cincinnati Prehospital Stroke Scale

1. Gesicht	normal: Beide Gesichtshälften bewegen sich gleich.	abnormal: Seitenasymmetrie bei Bewegung.
-------------------	--	--

2. Arme	normal: Beide Arme bewegen sich gleich, oder garnicht.	abnormal: Ein Arm bewegt sich nicht oder sinkt ab.
3. Sprache	normal: Patient benutzt korrekte Wörter ohne verwaschene Sprache.	abnormal: Patient benutzt inkorrekte Wörter oder spricht verwaschen.

2.2.3. Radiologische Befunde und Daten zum Infarktgeschehen

Zur Erfassung der radiologischen Daten konnten die ab 2005 im Syngo Imaging Archiv der Radiologischen Klinik gespeicherten Bilder der CT- und DSA-Aufnahmen herangezogen werden. Diese wurden initial unter Anleitung von Professor Dr. med. Dierk Vorwerk und im Verlauf eigenständig in Bezug auf das betroffene Gefäß, den Grad und Ursache des Verschlusses, das Ausmaß und Lokalisation des infarzierten Hirngewebes beurteilt. Ergänzend wurden die radiologischen Befunde aus den Krankenakten hinzugezogen.

Ätiologische Klassifikation (TOAST)

Die ätiologische Einordnung der ischämischen Schlaganfälle erfolgte nach der TOAST-(Trial of Org in Acute Stroke Treatment) Klassifikation, die eine Einteilung des Schlaganfalls auf der Basis der klinischen und bildgebenden Diagnostik ermöglicht (vgl. Adams et al., 1993, S. 35-41).

Tabelle 9: TOAST-Klassifikation

Ätiologie	Erläuterung
Makroangiopathie	Gefäßstenosierung > 50%/Thrombose oder embolischer Verschluss der extra- und/oder intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße= 1
Mikroangiopathie	Lakunäre Infarkte= 2 (eine mikroangiopathische Genese kommt im untersuchten Patientenkollektiv nicht vor)
Kardiale Embolie	Vorhandensein von Vorhofflimmern/Nachweis einer kardialen Emboliequelle in der transösophagealen Echokardiographie= 3
Andere Ursachen	Nachweis einer anderen definierten Ursache in zusätzlichen Untersuchungen= 4 (z.B. Gefäßdissektion, Vaskulitis)
Unklare Ätiologie	Kein Nachweis einer möglichen Pathogenese= 5

Ischämie(früh)zeichen in der initialen Computertomographie

Die Erfassung der Ischämie(früh)zeichen erfolgte anhand der initialen Computertomographie, auf der Grundlage der radiologischen Befunde und der erneuten Durchsicht der CT-Bilder.

Tabelle 10: Ischämie(früh)zeichen

Parameter	Kodierung
Verstrichener Inselkortex	Ja = 1; Nein = 0
Konturverlust in den Stammganglien	Ja = 1; Nein = 0
Hyperdense Mediazeichen	Ja = 1; Nein = 0
Media-Parenchymhypodensität	Ja = 1; Nein = 0
Verstrichene Rindenzeichnung	Ja = 1; Nein = 0

Alberta Stroke Program Early CT Score in Ischemic Stroke (ASPECTS)

Die klinische Bedeutung des ASPECTS liegt in seinem prognostischen Wert, das klinische Outcome einzuschätzen. Es wird angegeben, dass der innerhalb der ersten 3 Stunden nach Akutereignis erhobene ASPECTS in umgekehrtem Maße mit der Schwere des Schlaganfalls (NIHSS) korreliert (vgl. Warwick et al., 2001, S.1534-1542; Geoffrey et al., 2011, S. 400-409).

Der Score wird berechnet, indem von der Gesamtpunktzahl 10 die Anzahl der im CT hypodens erscheinenden Areale subtrahiert wird. Ein Wert von 10 bedeutet normal, ein Wert von 0 beschreibt einen vollständigen ACM-Infarkt.

Tabelle 11: ASPECTS

Basalganglienlevel im axialen Schnittbild	Punkte
I= Insula	1
L= Ncl. lentiformis	1
C= Ncl. caudatus	1
IC= Capsula interna	1

Basalganglienlevel im axialen Schnittbild	Punkte
M1= anteriorer, inferiorer, frontaler ACM Cortex	1
M2= temporaler ACM Cortex, lateral der Inselrinde	1
M3= posteriorer, temporaler ACM Cortex	1
Supraganglionäres Level im axialen Schnittbild	Punkte
M4= anterior ACM Cortex	1
M5= lateral ACM Cortex	1
M6= posterior ACM Cortex	1

Bestimmung des Kollateralisationsgrades

Der Grad der Kollateralisation wurde mittels Interpretation der präinterventionell durchgeföhrten CT-Angiographien, in den axialen MIPs (Maximum Intensity Projection) bestimmt. Dazu wurde eine Gruppierung in gute Kollateralen= good (1), mäßige Kollateralen= poor (2) und keine Kollateralen= no (3) vorgenommen.

2.2.4. Daten zur pharmakomechanischen Intervention

Die Durchführung der Intervention mittels Ballonkatheter, Stent-Retriever, Aspiration, Dilatation und/oder Stentimplantation erfolgte ausschliesslich durch die interventionell tätigen Radiologen des Klinikums Ingolstadt (siehe 1.4.).

Erfassung der Zeiten

Die oberste Priorität in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls ist es, den zerebralen Gewebeschaden durch eine möglichst rasche Wiederherstellung des Blutflusses zu minimieren (vgl. Fulgham, et al., 2004, S. 1459-1469). Zur Erfassung der prozeduralen Ablaufzeiten und anschliessenden Auswertung bezüglich des Outcomes wurden aus den Krankenakten und radiologischen Berichten, sowie CT- und DSA-Befunden, als auch den in der digitalen Akte gespeicherten Anästhesieprotokollen der Zeitpunkt des Symptombeginns („symptom onset“), das Eintreffen in das Akutkrankenhaus („door“), der Beginn der systemischen Lyse mit rtPA und/oder Bridging mittels GP-IIb/IIIa-RA („needle“), Beginn und Endpunkt der perkutanen

Intervention bzw. mechanischen Thrombektomie („angio“, „recanalization“).

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - Klassifikation

Der TIMI beschreibt analog zum TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) den distalen Perfusionsfluss und/oder die Revaskularisierung vor und während bzw. nach der Therapie und wird neben der Beurteilung des Therapieerfolges bei koronaren Gefäßverschlüssen auch auf die intrakranielle Thrombolyse/Thrombektomie angewendet. Bisher wurde das TICI-Klassifikationssystem erst in wenigen Studien eingesetzt (vgl. Tomsick, et al., AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Feb;28(2):382-4) und wurde selbst noch keiner genaueren Evaluierung unterzogen. Der TIMI wurde in dieser Arbeit für die ACI, das Carotis-T und die ACM der betroffenen Seite vor und nach der Intervention beschrieben.

Tabelle 12: TIMI reperfusion scoring system (vgl. Khatri et al., 2006, S. 2400-03).

Score	TIMI Reperfusion
0	No perfusion
1	Perfusion past the initial occlusion, but no distal branch filling
2	Perfusion with incomplete or slow distal branch filling
3	Full perfusion with filling of all distal branches

Pharmakomechanische Therapie/Thrombektomieinstrumente

Tabelle 13: pharmakomechanische Therapie

Parameter	Erläuterung/Kodierung
Bridging mit Tirofiban	Verwendung GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban unabhängig von der Dosis/Ja= 1; Nein= 0
Bridging mit Abciximab	Verwendung von GP-IIb/IIIa-RA Abciximab unabhängig von der Dosis/Ja= 1; Nein= 0
i.v.- Lyse	Verwendung von rtPA unabhängig von der Dosis/ Ja= 1; Nein= 0
Intraarterielle Thrombolyse	Durchführung einer intraarteriellen Fibrinolyse/ Ja=1; Nein= 0

Stents	Anwendung von Stentsystemen (z.B. Carotisstents, Coronarstents)/je nach Anzahl der verwendeten Stents; kein= 0; 1 Stent= 1; 2 Stents= 2; 3 und mehr Stents= 3
Ballon-PTA	Ja= 1; Nein= 0

Tabelle 14: Thrombektomieinstrumente

MERCI Retriever®	Ja= 1; Nein= 0
AngioJet®	Ja= 1; Nein= 0
Penumbra System®	Ja= 1; Nein= 0
Solitaire™	Ja= 1; Nein= 0
BONnet® von Phenox	Ja= 1; Nein= 0
pRESET® von Phenox	Ja= 1; Nein= 0

2.2.5. Postinterventioneller Verlauf

Die Hauptkomplikationen, die im postoperativen Verlauf auftraten wurden auf Grundlage der Krankenakten festgehalten. Zum einen die periprozeduralen Komplikationen, die Blutungskomplikationen in der cCT-/cMRT- Verlaufskontrolle, sowie komplikationsbedingte Therapiemaßnahmen und Komplikationen im weiteren stationären Setting.

Tabelle 15: Komplikationen

Parameter	Kodierung
Periprozedurale Komplikationen	Gefäßspasmen/Spasmolyse= 1 Thrombusdislokation/distalisiert= 2 Herzrhythmusstörungen= 3 Keine= 0
Komplikationsbedingte Therapiemaßnahmen	Bohrlochrepanation/Externe Ventrikeldrainage; Kraniektomie (vorhanden= 1 oder nicht vorhanden= 0)
Klinische Komplikationen im weiteren stationären Setting	Aspirationspneumonie und/oder Harnwegsinfekt; Anlage einer PEG und/oder Anlage eines Tracheostomas (vorhanden= 1 oder nicht vorhanden= 0)

Infarktausdehnung im Kontroll- cCT/ -cMRT	Stammganglien= 1 Mediateilinfarkt= 2 kompletter Mediainfarkt und andere Stromgebiete= 3 maligner Hirninfarkt= 4
Behandlung und Überwachung auf der Intensivstation	Behandlungs- und Liegedauer auf der Intensivstation des Klinikums Ingolstadt (ohne IMC) in Tagen

ECASS-Klassifikation intrakranieller Blutungen

Eine Hauptkomplikation der Thrombolyse sind intracerebrale Blutungen. Die Einteilung der hämorrhagischen Ereignisse kann nach der Fiorelli-Klassifikation, der ECASS-Studien (European Cooperative Acute Stroke Study) erfolgen (vgl. Fiorelli et al., 1999). Man unterteilt hierbei in hämorrhagische Infarkte (HI) und parenchymale Hämatome (PH). Die hämorrhagischen Infarkte werden wiederum in Petechien im Infarktgrenzgebiet (HI-1) und grössere Petechien innerhalb des ischämischen Defekts (HI-2) unterteilt. Es besteht kein raumfordernder Effekt. Sind $\leq 30\%$ des Infarktes eingeblutet und hat sie einen geringen raumfordernden Effekt spricht man von PH-1. Sind $>30\%$ des Parenchymdefekts eingeblutet mit signifikanter Raumforderung, spricht man von PH-2.

Tabelle 16: ECASS-Klassifikation der intrakraniellen Hämmorrhagien

Grad	
Hämmorrhagische Infarkte (HI)	HI-1
	HI-2
Parenchymale Hämatome (PH)	PH-1
	PH-2

2.2.6. Follow-Up Phase

Für das Follow-Up wurden die zu erfassenden Parameter aus den Entlassberichten der Rehabilitationseinrichtung oder dem Nachuntersuchungsbefund der neurologischen

Tagesklinik entnommen.

Tabelle 17: Follow-Up

Parameter	Erläuterung
Follow-Up	Nachbeobachtungszeitraum in Tagen: Entlasstag aus der Rehabilitationseinrichtung oder Wiedervorstellung in der neurologischen Tagesklinik
MRS Endpunkt	0-6 (siehe Tabelle 3); Endpunkt bedeutet letzter dokumentierter Untersuchungsbefund
Neuropsychologische Auffälligkeiten	Depression/organische Persönlichkeitsstörung/ Angststörung; Ja= 1; Nein= 0
Medikation bei Entlassung aus der Rehabilitationseinrichtung	ASS (Aspirin 100 mg)= 1; duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel)= 2; (D)OAK (orale Antikoagulation)= 3; Heparine therapeutisch= 4; Heparin prophylaktisch= 5
ACI Rethrombose bei Entlassung aus Rehabilitationseinrichtung	JA = 1; Nein = 0; Tod = 2

2.3. Datenauswertung

Bei dieser Arbeit wurde ein retrospektiv erhobener Datensatz explorativ analysiert. Die Ergebnisse entsprechen dem Dokumentationsstand vom 05.07.2015.

2.3.1. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten diente SPSS für Windows, Version 22.0 (SPSS Inc., U.S.A.) und Numbers Tabellenkalkulationsprogramm (Mac OS X, Version 10.9.5). Die quantitativen Merkmale wurden mittels Mittelwerten und Medianen dargestellt. Die Spannweite der Datenreihen wurde anhand von Standardabweichungen und z.T. Quartilen angegeben. Die nominalskalierten Merkmale wurden absolut als Anzahl angegeben und entsprechend dazu relative Häufigkeiten berechnet.

Zur nichtparametrischen Testung auf das Vorliegen gemeinsamer Tendenzen voneinander unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Um zu testen, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht benutzten wir den Chi-Quadrat-Test. Eine statistische Signifikanz nach zweiseitigem Signifikanztest lag bei einem p-Wert < 0,05 vor.

Die Grafiken zur Veranschaulichung der berechneten Studienergebnisse wurden mit Hilfe SPSS und Numbers Tabellenkalkulationsprogramm (Mac OS X, Version 10.9.5) erstellt. Die numerischen, normalverteilten Daten wurden anhand von Fehlerbalken visualisiert. Zur Veranschaulichung der mindestens ordinalskalierten Maße kamen Kastengrafiken zur Anwendung. Hierbei werden der Median, die 25.-75. Perzentile, Minimal- und Maximalwert und Ausreißer abgebildet. Zur Abbildung von Häufigkeitsverteilungen verschiedener Kategorien wurden Säulendiagramme verwandt.

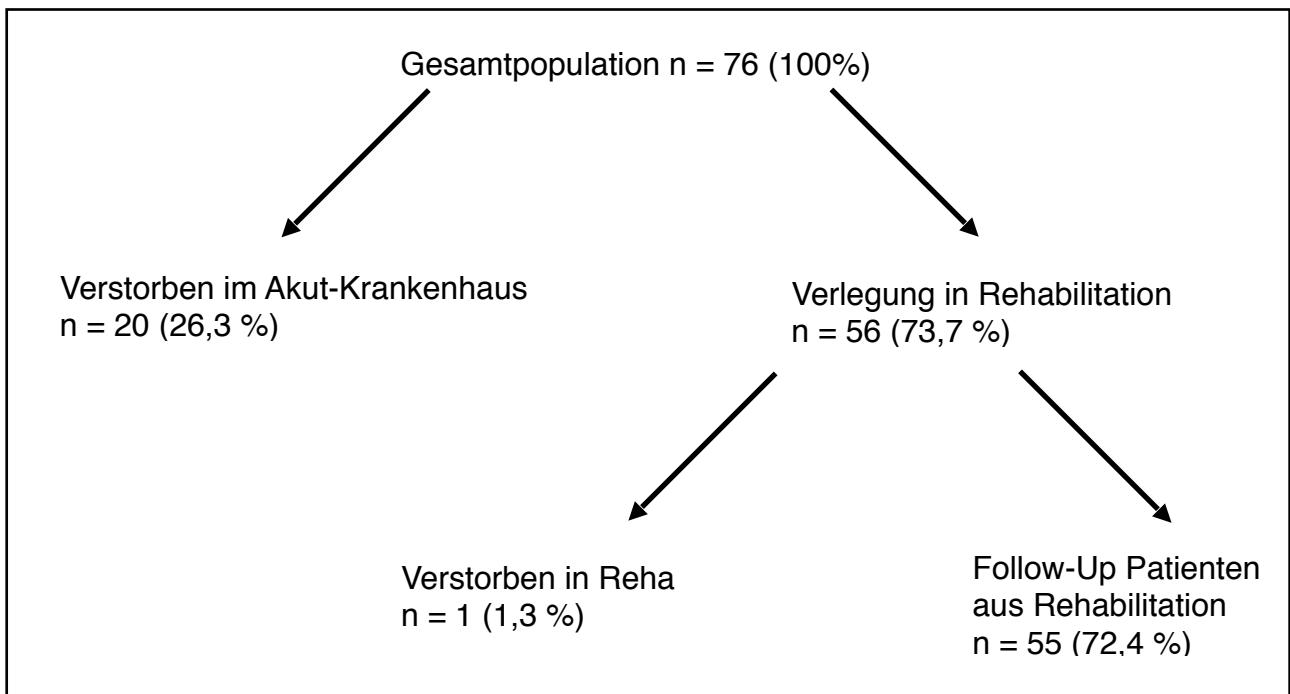
Für die Berechnungen wurden einige Merkmale klassiert und zu vergleichende Gruppen festgelegt. Dies erfolgte nach bereits in der Literatur beschriebenen Einteilungen und nach für die Auswertung der Daten dieser Arbeit sinnvoll erachteten Gesichtspunkten. Es erfolgte die Analyse der gegenübergestellten Gruppen bezogen auf das Gesamtkollektiv: Zum Beispiel Patienten mit versus ohne das Vorliegen eines radiologisch nachgewiesenen Tandemverschlusses und Patienten welche mit versus ohne Bridging (i.v.-Lyse und/oder GP-IIb/IIIa-RA) pharmakomechanisch behandelt worden waren. Zudem wurde die Korrelation des Outcomes (MRS 0-2; 3; 4; 5 und 6) mit allen erhobenen Parameter statistisch berechnet und dargestellt. Es wurde das Outcome, die Mortalität und die Komplikationsraten bezogen auf die Verwendung von GP-IIb/IIIa-RA untersucht.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptiver Teil

3.1.1. Patientenkollektiv

Flussdiagramm 1:



Nach Eingabe der Suchkriterien in die radiologische Datenbank RIS und Durchsicht der CTA-Bilder im PACS (Picture Archiving and Communication System)/Syngo Imaging ergaben sich 76 konsekutive Patienten mit kombinierten Verschlüssen der proximalen ACI und der ACM.

Aus dem Patientenkollektiv von 76 Patienten erfolgte nach Durchsicht der gespeicherten DSA-Bildsequenzen eine Einteilung in 54 Patienten mit proximalen ACI - und ACM-Verschlüssen und 22 Patienten mit kombinierten Verschlüssen der ACI, des Carotis-T und der ACM. Initial als proximal gewertete ACI-Verschlüsse waren in der DSA nun weiter distal zur Darstellung gekommen.

Bei 15 Patienten fand sich eine Dissektion als Ursache des proximalen Verschlusses.

Es wurden alle 76 konsekutiven Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen, wobei alle zwischen 2005 und 2015 im Klinikum Ingolstadt an kombinierten

Verschlüssen der vorderen Zirkulation rekanalisiert wurden. Von den 76 konsekutiven Patienten waren 45 männlichen und 31 weiblichen Geschlechts, das mittlere Alter betrug $58,4 \pm 11,21$ Jahre.

3.1.2. Demographische Daten

Die Mehrzahl der Patienten (84,2 %) wurde (siehe Tabelle 18) primär über die Notaufnahme, nach dem Auftreten erster Symptome in das Akutkrankenhaus Klinikum Ingolstadt aufgenommen und behandelt. Nur 11,8 % der Patienten wurde uns nach telefonischer Voranmeldung aus einem regionalen Krankenhaus der Umgebung zugesandt. 3 (3,9 %) der insgesamt 76 Patienten erlitten einen akuten Schlaganfall durch einen Gefäßverschluss im Bereich des vorderen Kreislaufs, welcher eine pharmakomechanische Thrombektomie erforderte auf einer nicht neurologischen Station des Klinikums Ingolstadt.

Tabelle 18: Demographische Daten

Variable	Mittelwert der Tage/mittlere Abweichung	Min-Max
Verweildauer im Akutkrankenhaus	$11,89 \pm 5,62$	1 - 51
Verweildauer auf der Intensivstation	$4,71 \pm 3,43$	1 - 27

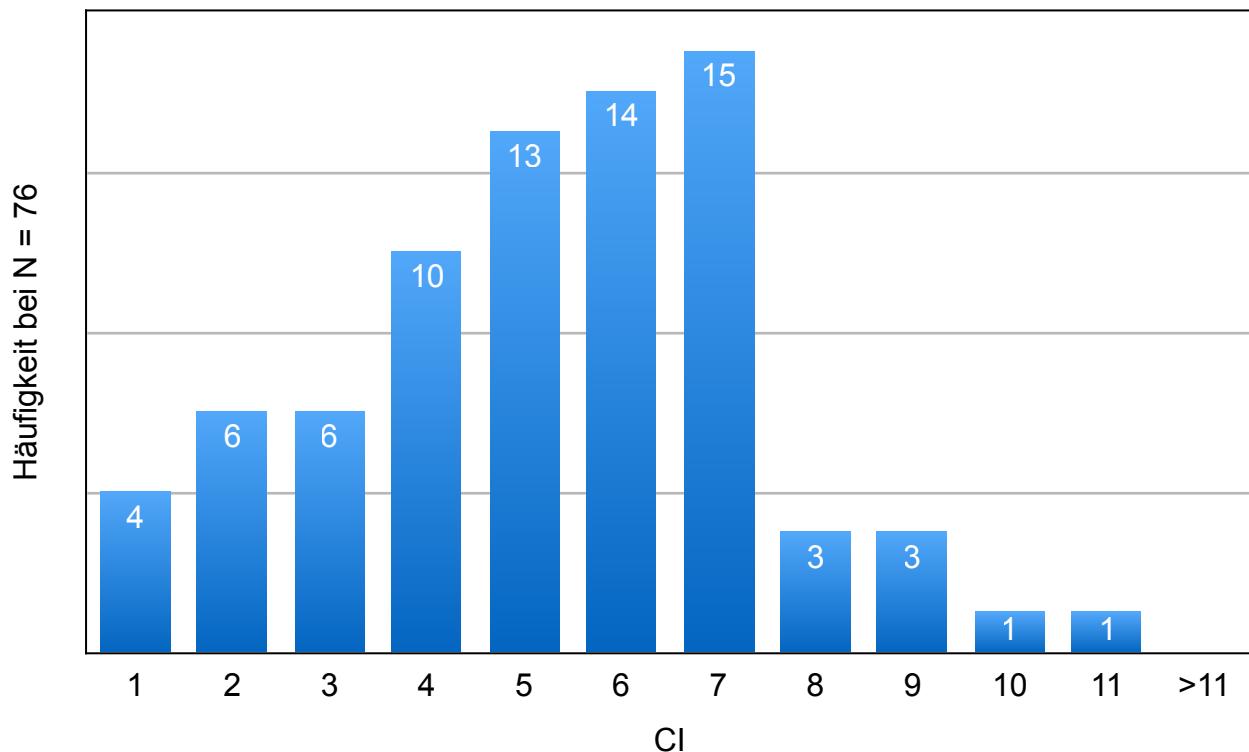
3.1.3. Präoperative Befunde

Morbidität

Um die Morbidität, d.h. das Maß für das Vorliegen von Erkrankungen des Gesamtkollektivs vor dem akuten Ereignis und zu Beginn der Behandlung, nach Eintreten des akuten Schlaganfalls zu beschreiben, wurden der Charlson-Komorbiditäts-Index, die cerebrovaskulären Risikofaktoren und der MRS bei Aufnahme ausgewertet.

Der Charlson-Komorbiditäts-Index (CI)

Diagramm 1: Charlson-Komorbiditäts-Index

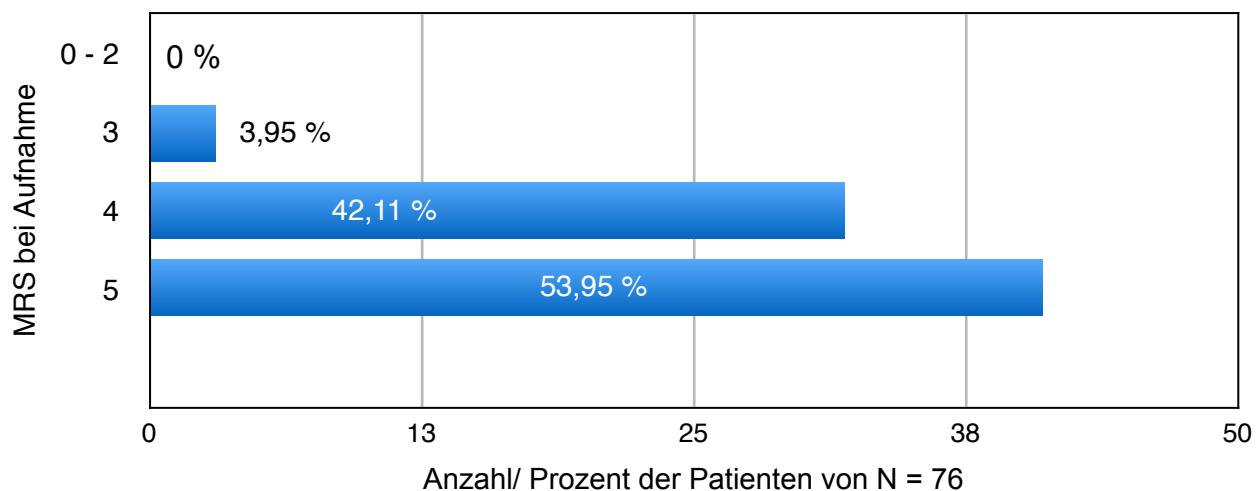


In der untersuchten Gesamtpopulation fand sich ein CI im Mittel von $5,3 \pm 2,18$. Der Minimalwert betrug 1, der Maximalwert betrug 11. Ein CI von 0 kam nicht vor. Der Median lag bei 5. Aus der oben abgebildeten Grafik ist ersichtlich, dass die Mehrheit des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme einen CI größer 5 aufweist (65,8 %). Einen CI zwischen 5 und 7 haben insgesamt 55,3 % und damit über die Hälfte der Patienten. In 13,16 % der Fälle liegt ein CI von 1- 2 vor und 21,05 % haben einen CI von 3- 4.

Modified Rankin Scale

Entsprechend des akuten Einsetzens der Symptomatik im Sinne der für die cerebrale Ischämie typischen Halbseitensymptomatik, einer Sprach- und Sprechstörung bis hin zu Somnolenz und Bewusstseinsverlust lässt sich in Diagramm 2 verdeutlichen, dass der überwiegende Teil der für die Intervention in Frage kommenden Patienten bei Aufnahme einen MRS von 5 (53,95 %) aufweist. Der mittlere MRS bei Aufnahme betrug 4,5.

Diagramm 2: MRS bei Aufnahme (N = 76)



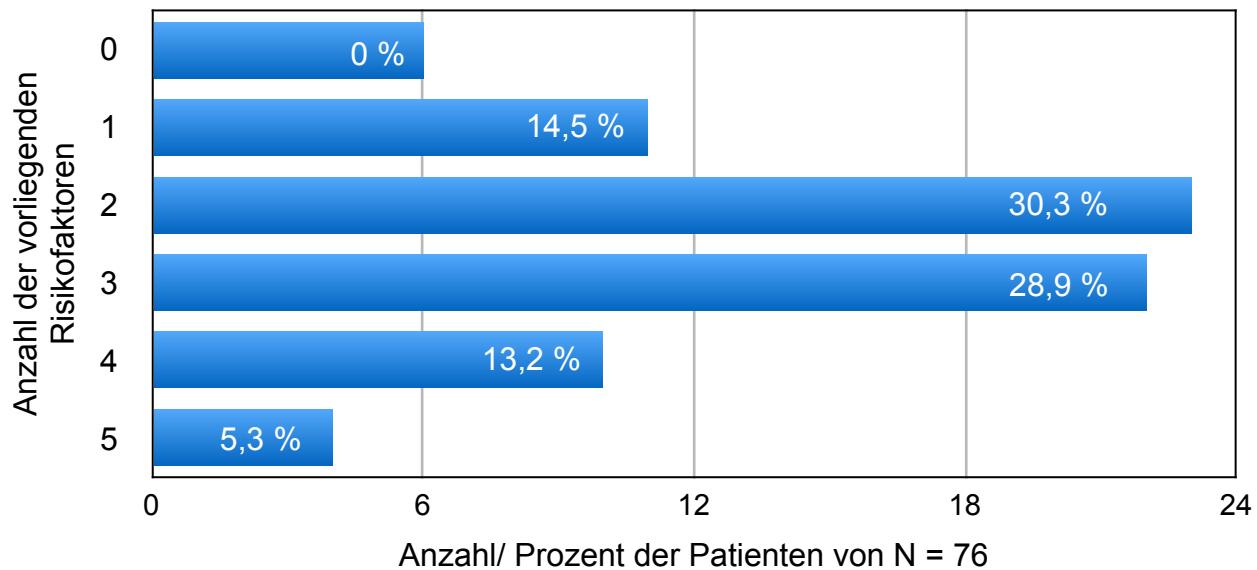
Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der am häufigsten erhobene cerebrovaskuläre Risikofaktor war die arterielle Hypertonie, sie lag bei 73,3 % der behandelten Patienten vor. In circa 1/3 der Fälle war zuvor ein Vorhofflimmern, ein Diabetes mellitus, eine Adipositas und/oder Nikotin-/Alkoholkonsum diagnostiziert worden.

Tabelle 19: Risikofaktoren

Variable	Risikofaktor bei N von 76	Risikofaktor in % von 76
Arterielle Hypertonie	N= 56	73,7 %
Vorhofflimmern	N= 25	32,9 %
Diabetes mellitus	N= 21	27,6 %
Adipositas	N= 21	27,6 %
Nikotin-/ Alkoholkonsum	N= 20	26,3 %
Hyperlipidämie	N= 14	18,4 %
Konsumierende Grunderkrankung	N= 13	17,1 %
KHK	N= 9	11,8 %
periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	N= 9	11,8 %
Cerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte	N= 3	3,9 %

Diagramm 3: Anzahl der gemeinsam vorliegenden Risikofaktoren



In circa 2/3 der Fälle liegen gleichzeitig 2 - 3 Risikofaktoren vor. In nur 5,3 % gleichzeitig 5 Risikofaktoren. Bei keinem der Patienten sind gleichzeitig ≥ 6 Risikofaktoren vorhanden und niemand der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist frei von den von uns abgefragten Risikofaktoren. In 100 % der Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte ist ebenso ein Vorhofflimmern aufgeführt.

GCS bei Aufnahme

Die Bewusstseinslage der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. während der initialen Untersuchung im Notfallzentrum wurde mit Hilfe des GCS festgehalten und zeigt einen Mittelwert von $10,54 \pm 2,9$ (Minimum 3; Maximum 15) bei N = 76. Hierbei wurde nicht auf Veränderungen der Bewusstseinslage im späteren Verlauf eingegangen.

Anamnestisch erhobene Befunde zu Prodromi

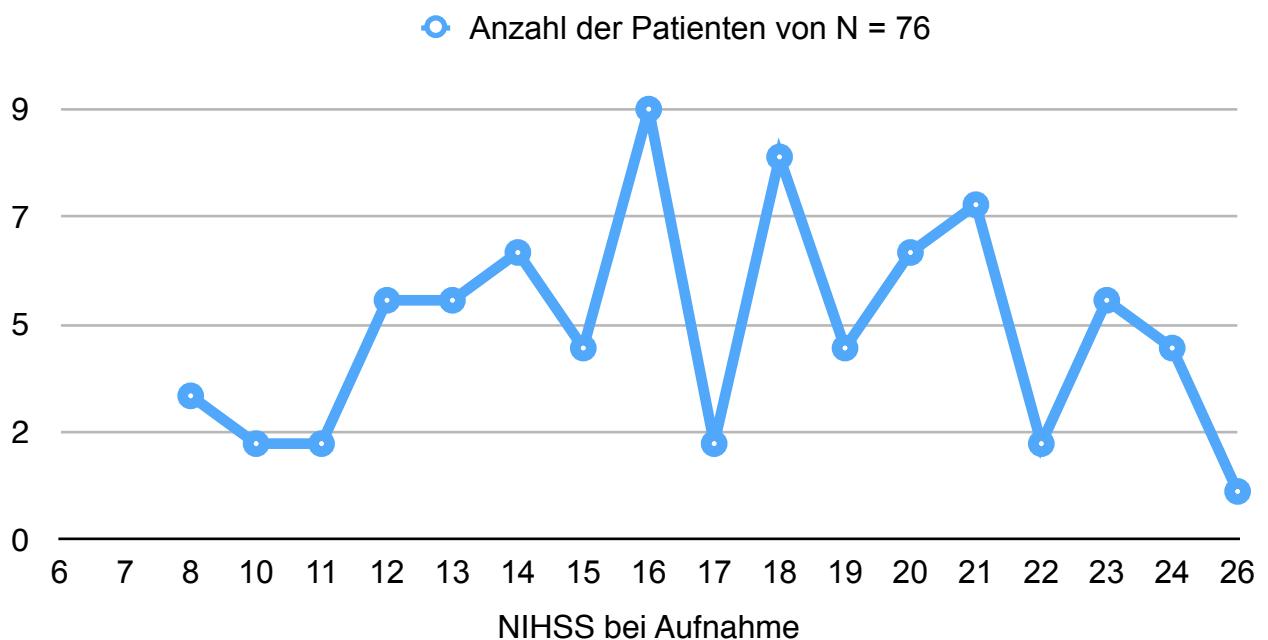
Die häufigsten initialen Symptome, welche erhoben werden konnten, waren mit 15,8 % eine Bewusstseinsstörung, mit 13,16 % eine Sprachstörung und mit 11,84 % andere, vorher nicht klar definierte Prodromi. In 6,58 % der Fälle bestanden im Vorfeld

Kopfschmerzen und in 2,63 % Sehstörungen. In allerdings 50 % der Gesamtpopulation waren im Vorfeld keine Beschwerden erkennbar gewesen. Dies macht deutlich, dass vor Eintreten der akuten schweren Mediasymptomatik bei einem Gefäßverschluss des vorderen Kreislaufs nur in einem geringen Prozentsatz durch Prodromi in Form von Bewusstseinsstörungen oder Sprachstörungen von einem schweren Schlaganfall ausgegangen werden kann. Der überwiegende Teil der Patienten erleidet schlagartig eine schwere Mediasymptomatik ohne klinisch milde Prodromi. Dies zeigt, dass es in Folge eines akuten Gefäßverschlusses sehr rasch zu einem lebensbedrohlichen klinischen Zustand kommt.

NIHSS bei Aufnahme

Bei Aufnahme betrug der mittlere NIHSS $17 \pm 3,73$ (Minimum 6; Maximum 26). Sowohl ein NIHSS von 0 - 5, als auch ein NIHSS von 27 - 42 war zum Aufnahmepunkt nicht erhoben worden. Der am häufigsten erhobene NIHSS war mit 11,8 % eine Gesamtpunktzahl von 16, mit 10,5 % ein NIHSS 18 und mit 9,2 % ein Wert von 21.

Diagramm 4: NIHSS bei Aufnahme



Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)

In unserem Patientenkollektiv liegt in 100 % ein ischämischer Schlaganfall vor. Die Wahrscheinlichkeit kurz vor Aufnahme in das Krankenhaus (Erstsichtung durch Notarzt, Angaben durch Angehörige) einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, liegt bei mehr als der Hälfte der Patienten (60,53 %) bei 85 % (vgl. American Heart Association, 2011). Nach CPSS ist somit bereits vor Aufnahme in der Mehrheit der Fälle von einem akuten ischämischen Geschehen auszugehen.

Tabelle 20: Ergebnis CPSS

CPSS	Anzahl der Patienten aus N=76	Prozent von N=76 (100%)
0	4	5,26 %
1	13	17,1 %
2	13	17,1 %
3	46	60,53 %

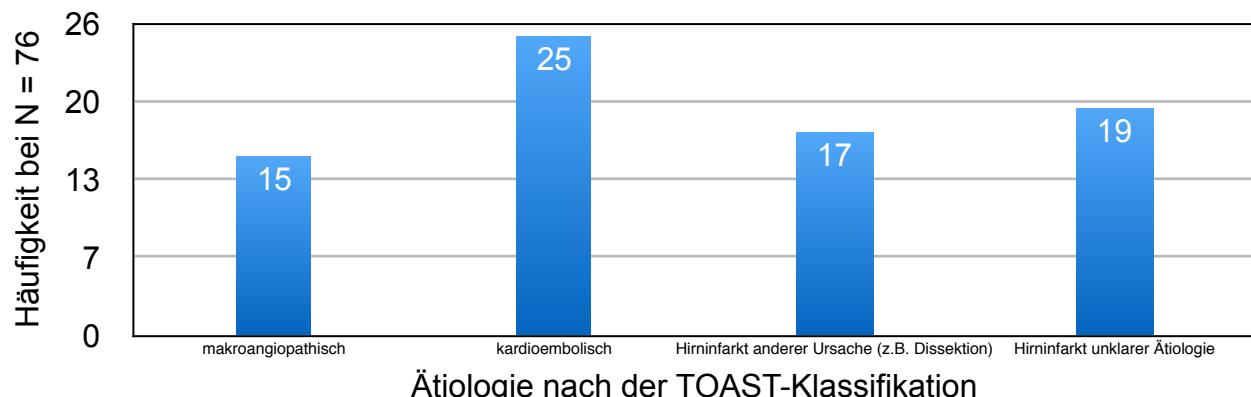
3.1.4. Radiologische Befunde und Daten zum Infarktgeschehen

Ätiologische Klassifikation (TOAST)

Die verschiedenen Ursachen der Gefäßverschlüsse der vorderen Zirkulation (ACI, ACM) wurden anhand der TOAST-Klassifikation eingeteilt. Die häufigste Ursache ist mit 32,9 % die kardioembolische Ursache des Gefäßverschlusses. Bei den 25/76 embolischen Infarkten lag in 23 Fällen ein Vorhofflimmern zu Grunde, in 2 Fällen ein relevanter Septumdefekt.

Immerhin 19/76 Patienten, also 25 % waren mit einem Hirninfarkt unklarer Ätiologie vermerkt worden. Am dritthäufigsten war die Kategorie Hirninfarkt anderer bestimmter Ursache mit insgesamt 22,4 % vertreten. Bei 15 Patienten fand sich eine Dissektion als Ursache des Verschlusses. In 2 Fällen lag eine hämatologische Erkrankung, respektive eine Gerinnungsstörung vor. Eine makroangiopathische Genese lag bei 15 (19,7 %) Patienten von 76 vor, bei welchen eine a.e. arterio-arterielle Thrombose im Bereich der ACI und ACM radiologisch gesichert werden konnten.

Diagramm 5: Ätiologie nach der TOAST-Klassifikation



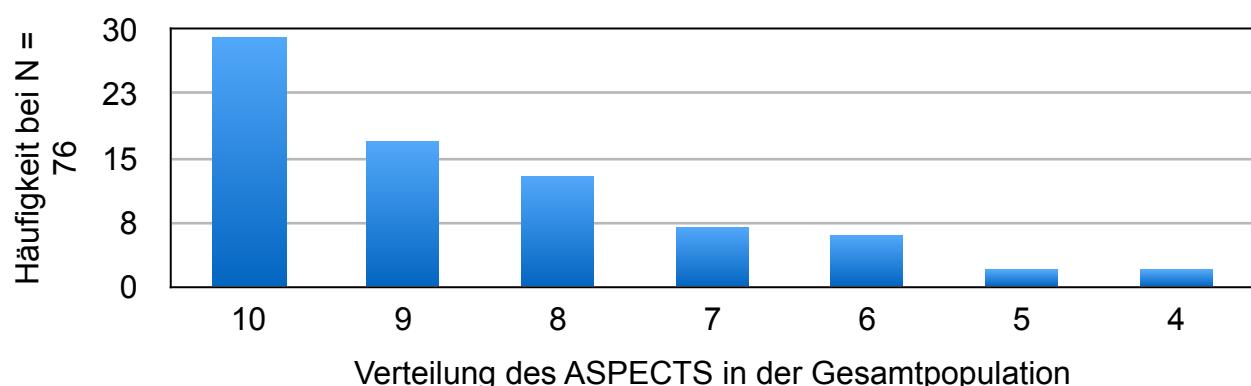
Ishämie(früh)zeichen in der initialen Computertomographie

Tabelle 21: Ergebnis Ishämie(früh)zeichen

Parameter	Anzahl der Patienten aus N=76	Prozent von N=76 (100%)
Verstrichener Inselkortex	6	7,9 %
Konturverlust in den Stammganglien	17	22,4 %
Hyperdense Mediazeichen	28	36,8 %
Media-Parenchymhypodensität	15	19,7 %
Verstrichene Rindenzeichnung	21	27,6 %

Alberta Stroke Program Early CT Score in Ischemic Stroke

Diagramm 6: Verteilung der ASPECTS in der Gesamtpopulation



Bestimmung des Kollateralisationsgrades

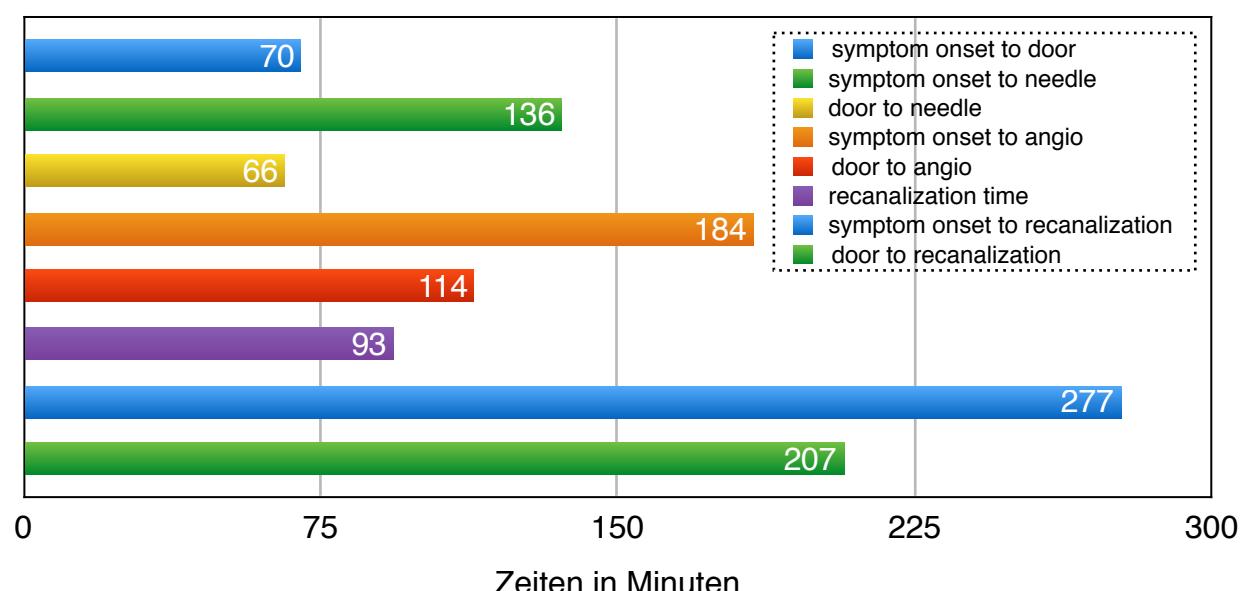
In der Auswertung der Kollateralen in der CTA präinterventionell hatten insgesamt 36 Patienten (47,4%) eine gute kollaterale Versorgung, bei 26 Patienten (34,2%) war eine mäßige und bei 16 Patienten (21%) keine Kollateralen nachweisbar.

3.1.5. Daten zur pharmakomechanischen Intervention

Erfassung der Ablaufzeiten

Aus der unten aufgeführten Darstellung lässt sich entnehmen, innerhalb welcher Zeiten die Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen wurden behandelt worden waren und insbesondere welche Zeit in Anspruch genommen worden war, bis zur vollständigen Rekanalisation.

Diagramm 7: Mittelwerte in Minuten bezogen auf die „in-house procedure times“



Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - Klassifikation

Bei der Erfassung der TIMIs vor und nach der Intervention, zeigte sich präinterventionell im proximalen Bereich der ACI der betroffenen Seite in 55,3 % (N = 42) ein vollständiger Verschluss (TIMI 0) und in 15,7 % (N = 12) ein minimaler Restfluss (TIMI 1), welcher als ein Verschluss gewertet worden war. In 29 %, bei insgesamt 22 Patienten des Kollektivs war das Gefäß nach dem Abgang aus der Carotisbifurkation darzustellen, jedoch im Verlauf nach distal, im Carotis-T und der ACM verschlossen gewesen.

Bei insgesamt 95 % (N = 72) lag initial ein TIMI von 0 und in 5 % (N = 4) ein TIMI von 1 im Bereich des Carotis-T der betroffenen Seite vor. Die ACM zeigte sich in 99 % vollständig verschlossen.

Die Ergebnisse der Rekanalisation zeigten in 84 % (N = 64) im Bereich der proximalen ACI, in 65 % (N = 50) im Bereich des Carotis-T und in 57,8 % (N = 44) in der ACM einen TIMI von 3 und damit eine vollständige Rekanalisation. In 9,2 % war in der proximalen ACI, in 11,8 % im Carotis-T und in 13,2 % in der ACM postinterventionell ein TIMI von 2 erzielt worden. Das Rekanalisationsergebnis TIMI 0-1 war in der proximalen ACI in 9,3 %, in 22,4 % in den Carotis-T- Abschnitten und in 29 % in der ACM nachweisbar gewesen.

Pharmakomechanische Therapie/Thrombektomieinstrumente

Tabelle 22: Art der angewandten pharmakomechanischen Therapie

Parameter	Anzahl der Patienten aus N=76	Prozent von N=76 (100%)
Bridging mit Tirofiban	32	42,1 %
Bridging mit Abciximab	12	15,5 %
i.v.- Lyse	32	42,1 %
Intraarterielle Thrombolyse	55	72,4 %
Stents	0 Stents= 26 1 Stent= 35 2 Stents= 11 3 Stents= 4	0 Stents= 34,2 % 1 Stent= 46,1 % 2 Stents= 14,5 % 3 Stents= 5,2 %
Ballon-PTA	31	41 %

Tabelle 23: Verwendung von Thrombektomieinstrumenten

Parameter	Anzahl der Patienten aus N=76	Prozent von N=76 (100%)
MERCI Retriever®	6	7,9 %
AngioJet®	2	2,6 %
Penumbra System®	27	36 %
Solitaire™	6	8 %
BONnet® von Phenox	17	22,4 %
pREset® von Phenox	16	21,1 %

In insgesamt 98 %, bei 74 Patienten wurden Thrombektomieinstrumente verwendet.

3.1.6. Postinterventioneller Verlauf

Tabelle 24: Komplikationen: Ergebnisse

Parameter	Anzahl der Patienten aus N= 76	Prozent von N= 76 (100%)
Periprozedurale Komplikationen	Gefäßspasmen/Spasmolyse= 9 Thrombusdislokation= 4 Herzrhythmusstörungen= 1 Blutungen=0, Keine= 62	Gefäßspasmen= 11,8 % Thrombusdislokation= 5,3 % Herzrhythmusstörungen= 1,3 % Blutungen = 0 %, Keine = 81,6 %
Komplikationsbedingte Therapiemaßnahmen	Bohrlochrepanation/Externe Ventrikeldrainage= 4 Kraniektomie= 8	Bohrlochrepanation/ Externe Ventrikeldrainage= 5,3 % Kraniektomie= 10,5 %
Klinische Komplikationen im weiteren stationären Setting	Aspirationspneumonie und/oder Harnwegsinfekt = 51 Anlage einer PEG und/oder Anlage eines Tracheostomas = 8	Aspirationspneumonie und/oder Harnwegsinfekt = 67,1 % Anlage einer PEG und/oder Anlage eines Tracheostomas = 10,5 %
Infarktgrößennachweis im Kontroll cCT/ cMRT	Stammganglien= 15 Mediateilinfarkt= 25 kompletter Mediainfarkt und andere Stromgebiete= 15 maligner Hirninfarkt= 21	Stammganglien= 19,7 % Mediateilinfarkt= 32,9 % kompletter Mediainfarkt und andere Stromgebiete= 19,7 % maligner Hirninfarkt= 27,6 %
Behandlung und Überwachung auf der Intensivstation	Behandlungs- und Liegedauer auf der Intensivstation des Klinikums Ingolstadt in Tagen	Mittlere Dauer: 4,7 Tage Minimum: 1 Tag Maximum: 27 Tage

Periprozedural traten keine Blutungen auf.

ECASS-Klassifikation intrakranieller Blutungen

Tabelle 25: ICH-Klassifikation intrakranieller Blutungen

ICH-Klassifikation nach ECASS	Patient Nr.	Verschlussort	TIMI post	MRS nach 90 Tagen
HI-1	5 12 17	Carotis T/ACM Tandem Tandem	3 2 1	2 2 6
HI-2	14 58	Tandem Tandem	3 3	3 0
PH-1	2 6 18 20 23 24 67 71	Tandem Carotis-T/ACM Tandem Tandem Tandem Tandem Carotis-T/ACM Tandem	3 2 3 3 3 3 3 1	6 3 2 6 6 6 5 2
PH-2	9 28 35 39	Tandem Tandem Tandem Carotis-T/ACM	3 2 0 3	4 6 1 3

Bei Anwendung der ECASS-Klassifikation für ICH wurden 3 Fälle als HI-1, 2 Fälle als HI-2, 8 Fälle als PH-1 und 4 Fälle als PH-2 klassifiziert.

3.1.7. Follow-Up

Die Erhebung der Outcome-Daten war in 55 Fällen möglich. 21 Patienten waren zum Zeitpunkt der Reevaluation, im Mittel nach 3 Monaten bereits verstorben. Zusammenfassend lebten noch 55/76 Patienten (72,4 %) zum Erhebungszeitpunkt.

Tabelle 26: Follow-Up: Ergebnisse

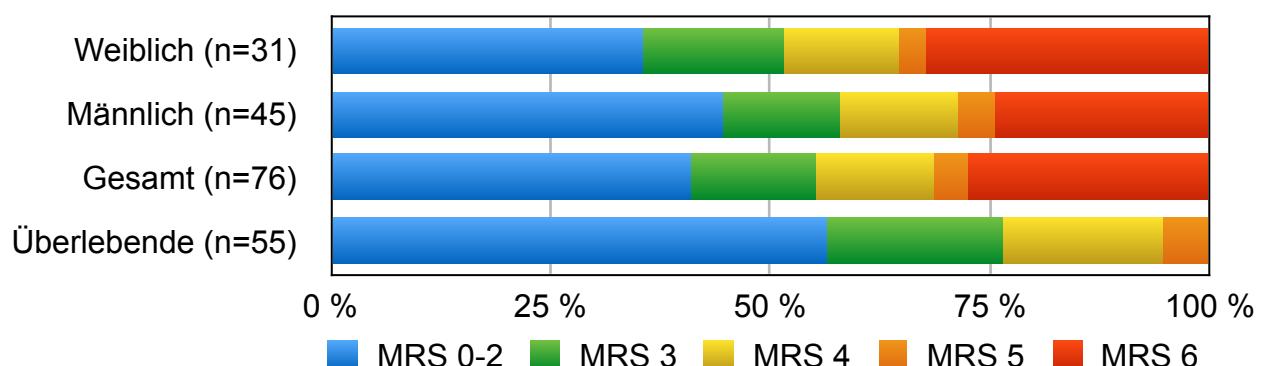
Follow-Up	Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum in Tagen: 96 Minimum: 31 Maximum: 295
Outcome bezogen auf den MRS	MRS 0= 11,8 % (N= 9/76); 16,4 % (N= 9/55) MRS 1= 10,5 % (N= 8/76); 14,5 % (N= 8/55) MRS 2= 18,4 % (N= 14/76); 25,5 % (N= 14/55) MRS 3= 14,5 % (N= 11/76); 20 % (N= 11/55) MRS 4= 13,1 % (N= 10/76); 18,2 % (N= 10/55) MRS 5= 3,9 % (N= 3/76); 5,5 % (N= 3/55) MRS 6= 27,6 % (N= 21/76); -

Neuropsychologische Auffälligkeiten im Follow-Up	Depression/organische Persönlichkeitsstörung/Angststörung= 40 % (N= 22/55)
Medikation bei Entlassung aus der Rehabilitationseinrichtung	ASS (Aspirin 100 mg)= 23,6 % (N= 13/55) Duale Plättchenhemmung= 56,6 % (N= 31/55) (D)OAK (orale Antikoagulation)= 10,8 % (N= 6/55) Heparin therapeutisch= 5,4 % (N= 3/55) Heparin prophylaktisch= 3,6 % (N= 2/55)
ACI Rethrombose bei Entlassung aus Rehabilitationseinrichtung	20 % (N = 11/55)

Körperlich funktionelles Outcome

Das körperlich funktionelle Outcome der Patienten wurde über den MRS-Endpunkt definiert. Hierbei wurde der MRS von 0-2 zusammengefasst als sehr gutes bis gutes funktionelles Outcome. 56,4 % wiesen ein gutes bis sehr gutes Outcome auf. 76,4 % erreichten einen mRS von 0-3. In 23,7 % lag ein mRS 4-5 vor. 27,6 % der Patienten waren verstorben. Der durchschnittliche MRS aller Überlebenden nach der Rehabilitation beträgt 2,2.

Diagramm 8: Klinisches Outcome aller Patienten und der Überlebenden bezogen auf den MRS.

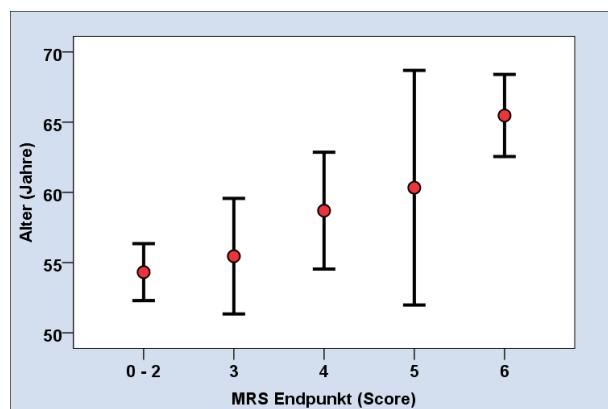


3.2. Analysen

3.2.1. Analysen zum Outcome

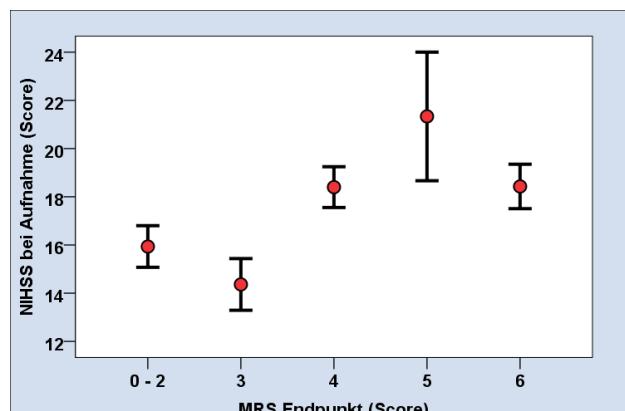
Im Anschluss an die Erfassung der Häufigkeiten wurden Korrelationen ausgewählter Parameter in Bezug auf das Outcome der Patienten bestimmt. Dazu wurde der MRS-Endpunkt in 5 Kategorien (Faktorstufen) eingeteilt, in Kategorie 0-2,3,4,5 und 6. Es wurde jeweils das Signifikanzniveau bei den verschiedenen Testverfahren bestimmt. Die Variablen wurden in Kreuztabellen verrechnet und zum Teil graphisch dargestellt. Das Diagramm 9 zeigt eine Korrelation zwischen Alter der Patienten und dem Outcome. Mit zunehmendem Alter der Patienten ist im Mittel mit einem schlechteren funktionellen Outcome zu rechnen.

Diagramm 9: Altersverteilung bei den verschiedenen MRS-Endpunkten



In der Varianzanalyse zeigt sich das Ergebnis zwischen den normalverteilten Gruppen mit $p = 0,041$ signifikant. Abgebildet werden die Mittelwerte und der dazugehörige Standardfehler des Mittelwertes.

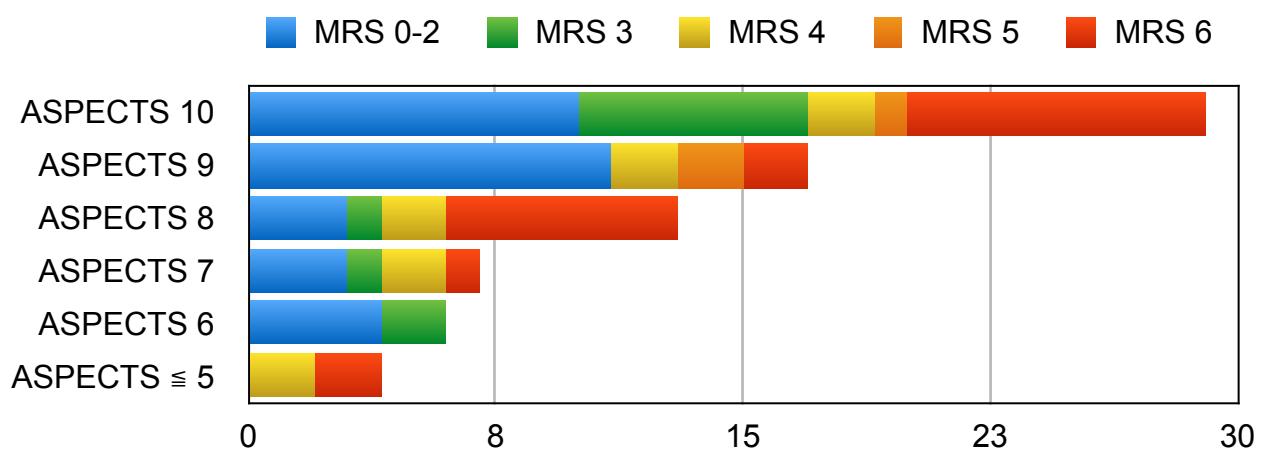
Diagramm 10: NIHSS bei Aufnahme bei den verschiedenen MRS-Endpunkten



In der Varianzanalyse ergibt sich eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p = 0,018$). Man kann aufgrund des Diagramms annehmen, dass ein im Mittel höherer NIHSS-Wert bei Aufnahme mit einem schlechteren funktionellen Outcome einhergeht.

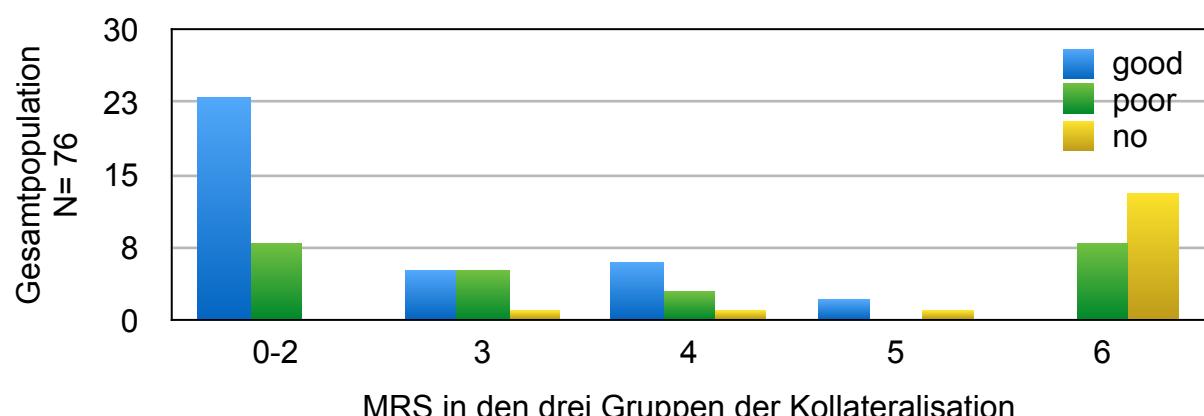
Auch die Höhe des GCS bei Aufnahme korreliert mit dem funktionellen Outcome. Im Mittel lag der GCS bei $11,52 \pm 2,59$ in der Gruppe MRS 0-2, bei $11,09 \pm 3,3$ in der Gruppe MRS 3, $10,20 \pm 2,44$ bei MRS von 4, $10,00 \pm 2,65$ bei MRS von 5 und im Mittel war bei den im Follow-Up Verstorbenen bei Aufnahme ein GCS von $9,05 \pm 2,85$ bestimmt worden.

Diagramm 11: ASPECTS im initialen cCT bei den verschiedenen MRS-Endpunkten



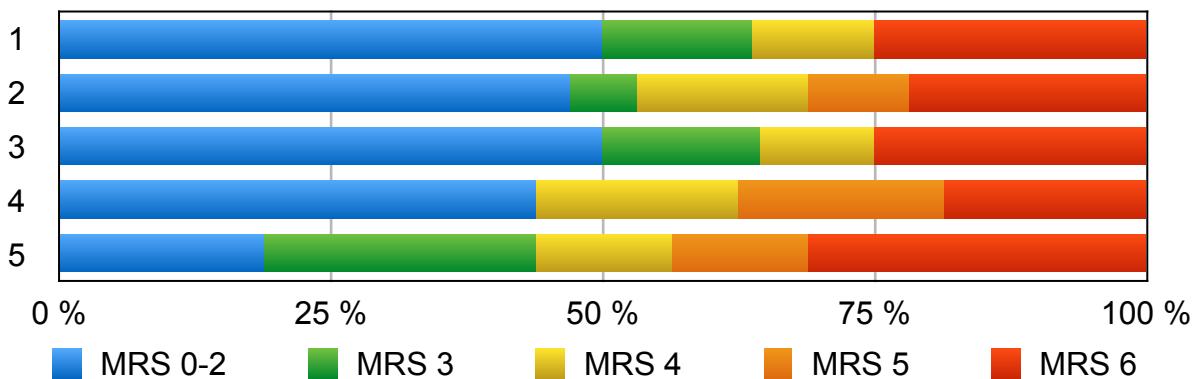
Ein ASPECTS ≤ 5 im initialen, präinterventionellen cCT korreliert mit einem sehr schlechten Outcome. Ein ASPECTS ≥ 6 geht in mindestens 50 % mit einem guten bis sehr guten funktionellen Outcome einher. Der überwiegende Anteil der Patienten mit einem MRS von 0-2 wies ein ASPECTS von 10 und 9 auf. Bei den Überlebenden weisen 36,4 % einen ASPECTS von 10 auf. Bei 27,3 % wurde ein ASPECTS von 9 bestimmt. Jeweils 10,9 % weisen einen Punktewert von 8 bis 6 und 1,8 % von 5 und 4 auf.

Diagramm 12: Outcome bezogen auf den Grad der Kollateralisation



Eine gute Kollateralisation bedingt ein besseres Outcome. Patienten ohne Kollateralen bei akutem Gefäßverschluss versterben in den meisten Fällen.

Diagramm 13: Outcome (1) GP-IIb/IIIa-RA (mit und ohne i.v.-Lyse) n= 44; (2) i.v.-Lyse (mit und ohne GP-IIb/IIIa-RA) n= 32; (3) GP-IIb/IIIa-RA allein n= 28; (4) i.v.-Lyse allein n= 16; (5) ohne



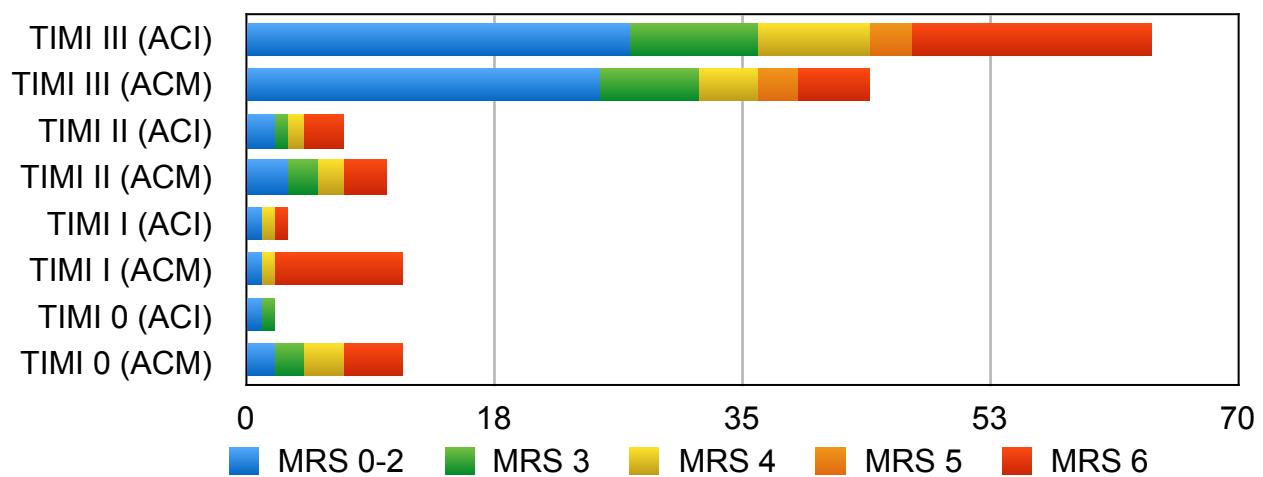
In dieser Arbeit konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, dass das Bridging mit GP-IIb/IIIa-RA (1) zu einem besseren Outcome führt. Es kann jedoch ein Trend hin zu einem im Vergleich besseren funktionellen Outcome in der Behandlung akuter ischämischer Schlaganfälle mittels Bridging dargestellt werden.

Tabelle 27: Rekanalisationszeit bei den verschiedenen MRS-Endpunkten

	Rekanalisationsszeit (min)					
	MRS Endpunkt (Score)					
	0 - 2	3	4	5	6	gesamt
Mittelwert	86,94	90,00	81,70	108,33	108,00	93,36
Standardabweichung	43,98	45,61	40,88	88,08	33,83	43,24
Perzentil 25	55,00	60,00	45,00	55,00	90,00	60,00
Median	85,00	75,00	82,50	60,00	90,00	90,00
Perzentil 75	115,00	105,00	117,00	210,00	127,00	118,50
Minimum	30	30	25	55	56	25
Maximum	225	190	145	210	180	225
Anzahl	31	11	10	3	21	76
Gültige N	31	11	10	3	21	76

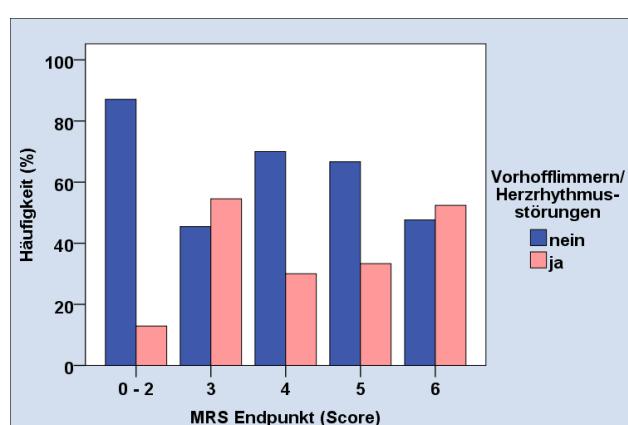
In der nicht-parametrischen Varianzanalyse, die in der Auswertung der in Tabelle 26 aufgeführten, nicht normalverteilten Daten angewandt wurde konnte keine Signifikanz bezüglich des Outcomes festgestellt werden ($p = 0,249$). Eine Tendenz, dass bei einer kürzeren Rekanalisationszeit ein besseres Outcome zu erwarten ist, ist jedoch zu erkennen.

Diagramm 14: Outcome bezogen auf den MRS in Korrelation zum Rekanalisationsgrad



Ein höherer Grad an früher Rekanalisation korreliert mit einem besseren Outcome (MRS 0-2). Der überwiegende Teil der Patienten konnte erfolgreich rekanalisiert werden mit einem TIMI von 3. Es ist davon auszugehen, dass ein MRS 6 in der Gruppe TIMI 3 durch den prämorbidien Zustand des Patienten zu erklären ist.

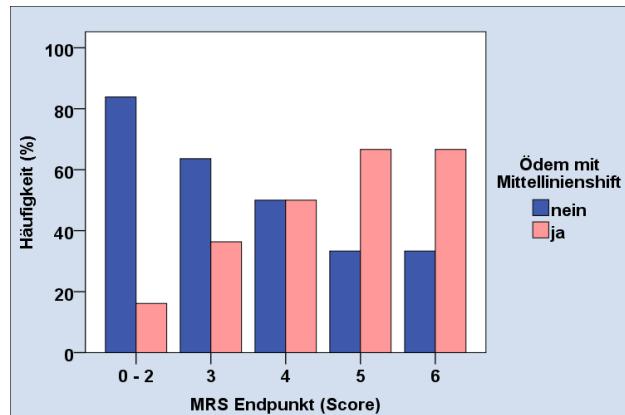
Diagramm 15: Vorhofflimmern bei den verschiedenen MRS-Endpunkten



Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich eine asymptotische Signifikanz (zweiseitig) von $p= 0,021$. Anzahl der gültigen Fälle = 76. In der Kontingenztafel hatten 4 Zellen (40,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5, die Zuverlässigkeit des Tests war somit eingeschränkt.

In der Gruppe mit einem guten bis sehr guten Outcome fanden sich überwiegend Patienten ohne Vorhofflimmern.

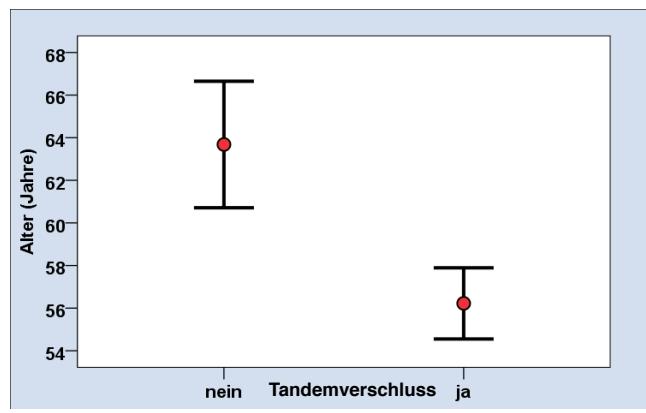
Diagramm 16: Ödem mit Mittellinienshift bei den verschiedenen MRS-Endpunkten



Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich eine asymptotische Signifikanz (zweiseitig) von $p = 0,05$. Patienten mit einem MRS von 5 oder 6 weisen in jeweils über 60 % im Kontroll-CT ein Ödem mit Mittellinienshift auf. Patienten mit einem MRS von 0-2 in weniger als 20 %.

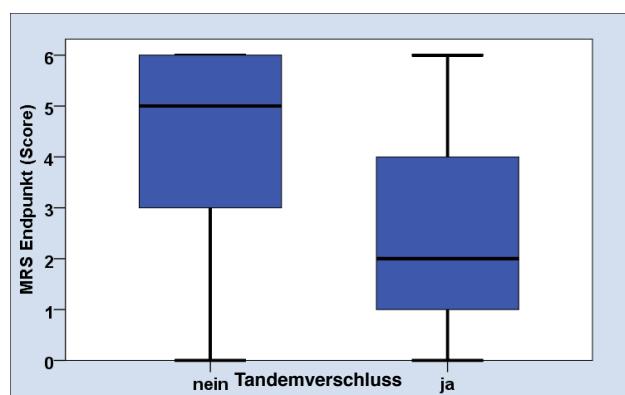
3.2.2. Analysen mit Tandemverschluss versus ohne Tandemverschluss

Diagramm 17: Altersverteilung bei Patienten ohne vs. mit Tandemverschluss;

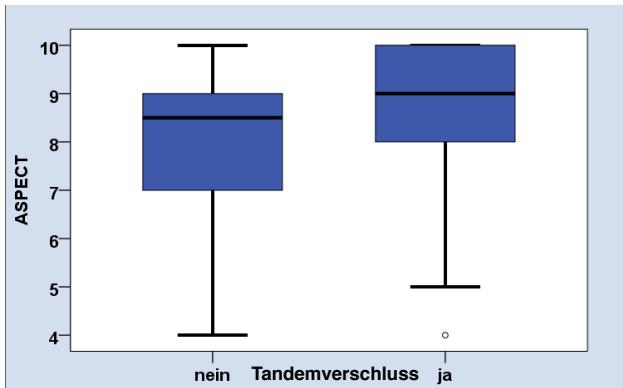


Patienten mit einem Tandemverschluss, das heisst Verschluss der ACI proximal und zusätzlich distal in der ACM sind im Mittel signifikant jünger als Patienten bei denen der Verschluss lediglich distal liegt. Häufig war der Grund für den proximalen Verschluss eine Dissektion.
t-Test: $p= 0,024$.

Diagramm 18 und 19: ASPECT bei Patienten ohne vs. mit Tandemverschluss; MRS-Endpunkt bei Patienten ohne vs. mit Tandemverschluss.



Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich eine grenzwertig 2-seitige Signifikanz mit einem $p=0,055$ bezüglich des ASPECT. Bei dem Vorliegen einer radiologisch gesicherten Tandemverschluss konnte im präinterventionellen cCT ein Trend zu einem besseren ASPECT graphisch dargestellt werden.



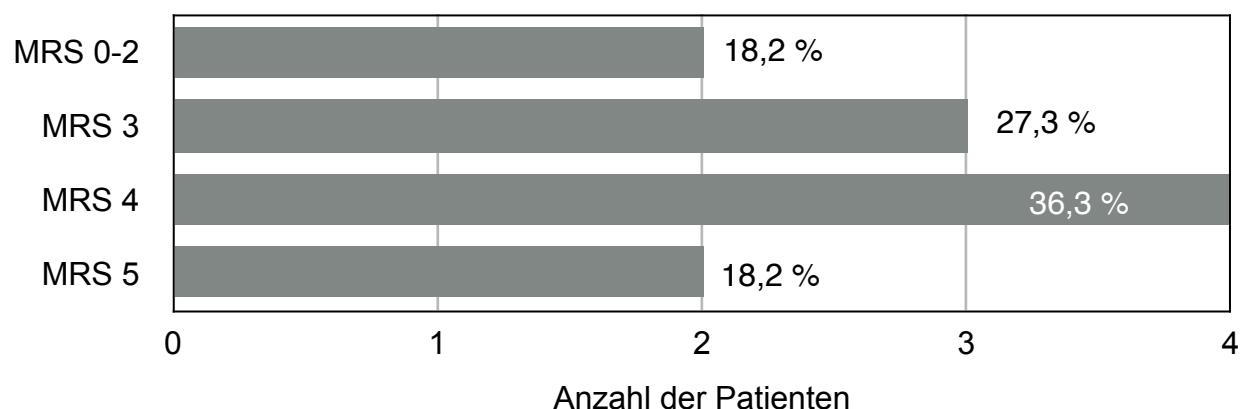
Es zeigt sich insgesamt ein besseres Outcome in der Gruppe der Tandemverschlüsse ($p=0,002$). Ursächlich für die Ergebnisse in Diagramm 18 und 19 kann das jüngere Alter der Patienten und auch die Ätiologie des Verschlusses sein.

3.2.3. Analysen zu Rethrombosen

Tabelle 28: ACI-Rethrombosen bei Patienten ohne vs. mit Tandemverschluss (Chi-Quadrat-Test: $p= 0,077$)

			Tandemverschluss		Gesamt
			nein	ja	
ACI Rethrombose Endpunkt	ja	Anzahl	3	8	11
		% innerhalb von ACI Rethrombose Endpunkt	27,3%	72,7%	100,0%
		% innerhalb von Tandemverschluss	13,6%	14,8%	14,5%

Diagramm 20: Outcome der Patienten mit frühen Rethrombosen (N=11)

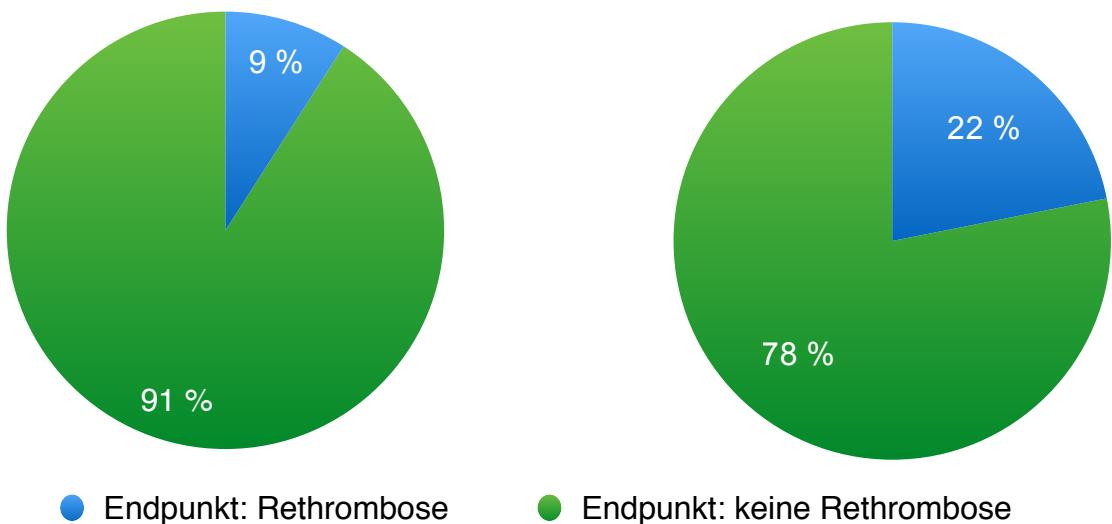


Insgesamt kam es in 11 Fällen von 76 Patienten zu frühen Rethrombosen. Es waren lediglich die Patienten, die nach der Rehabilitationsmaßnahme überlebt haben auf Rethrombosen untersucht worden. In Tabelle 31 ist ersichtlich, dass es in der Gruppe

der Tandemverschlüsse mehr als doppelt so viele Rethrombosen (72,7 %, N= 8) gab, als in der Vergleichsgruppe. In 18,2 % der Patienten mit Rethrombosen lag ein MRS-Endpunkt von 5 vor, in ebenfalls 18,2 % war bei Vorliegen einer Rethrombose ein gutes funktionelles Outcome zu messen.

Es konnte dargestellt werden, dass unter den mit GP-IIb/IIIa-RA behandelten Patienten (N= 44) nur 4 Patienten (9%) Rethrombosen erlitten und hingegen 40 Patienten (91%) keine. Unter den Rethrombosen (N=11) waren 36,4 %, also weniger als die Hälfte unter GP-IIb/IIIa-RA-Behandlung aufgetreten.

Diagramm 21: Rethrombosen unter GP-IIb/IIIa-RA (links) und ohne GP-IIb/IIIa-RA (rechts)



4. Diskussion

Bis zur Präsentation von MR CLEAN im Oktober 2014 auf der World Stroke Conference gab es keine Evidenz dafür, dass Schlaganfallpatienten von einer endovaskulären Behandlung im Vergleich zu einer systemischen Fibrinolyse besser profitieren. Die pharmakomechanischen Interventionen an unserem berichteten Patientenkollektiv hatten deshalb den Charakter individueller Heilversuche. Deshalb wurde von Patienten, die in der Lage waren, Art und Umfang des Eingriffs zu verstehen die explizite Einwilligung eingeholt. Für Patienten, die aufgrund der Schwere ihres Schlaganfalls nicht mehr zustimmen konnten, wurde versucht, dies über Angehörige zu erwirken. Nur wenn auch diese Möglichkeit nicht bestand, wurde die Intervention wie eine Notfallmaßnahme als Handlung ohne Auftrag im Sinne des Patienten durchgeführt. Obwohl die wissenschaftliche Evidenz fehlte, bestand zumindest Konsens unter den Meinungsbildnern der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft, dass solche Eingriffe im Einzelfall sinnvoll sein können. Deshalb wurden sie in nahezu allen Schlaganfallzentren durchgeführt. Die Rationale dahinter bestand in der Beobachtung, dass nur ein Teil der Schlaganfallpatienten mit Verschlüssen der großen Gefäße mittels systemischer Fibrinolyse rekanalisiert werden konnten. Riedel et al. konnten sehr eindrucksvoll zeigen, dass tatsächlich die Thrombusgröße der entscheidende Faktor für eine erfolgreiche Rekanalisation darstellt. In Ihrer Untersuchung fanden sie, dass Thrombuslängen über 8 mm keinen günstigen Angriffspunkt für rtPA mehr haben und deshalb nur ungünstige Rekanalisationsquoten erreichbar machen (Stroke. 2010;41: 1659-1664; Stroke. 2011; 42: 1775-1777).

Daneben herrschte in Ingolstadt und anderorts die Auffassung, dass rasch rekanalisierte Patienten auch ein funktionell besseres Outcome haben müssten. Rha et al. konnten diese These im Jahre 2007 schließlich auch bestätigen. Sie verglichen spontane Rekanalisation, systemische Fibrinolyse mit oder ohne Kombination mit transkranieller Ultraschallbehandlung, intraarterielle Fibrinolyse mit und ohne Kombination mit systemischer Thrombolyse und schließlich mechanische Rekanalisation. Die mechanischen Methoden erreichten die höchsten Rekanalisationsraten und dabei das funktionell beste Outcome in dieser Analyse (Stroke 2007; 38: 967-73).

Zahlreiche Arbeiten und Studien untersuchten Möglichkeiten, durch intraarterielle Behandlung alleine oder zusätzlich zur pharmakologischen Therapie das Outcome bei Betroffenen mit Verschlüssen der großen Hirnbasisarterien zu verbessern.

Eine der ersten Trials, die zunächst ein vielversprechendes Thrombektomieinstrument verwendeten war die MERCI-Studie. Insgesamt konnte kein klarer Behandlungsvorteil in der Behandlung von Gefäßverschlüssen mittels MERCI-Retriever gefunden werden. Es wird in der MERCI TRIAL über ein gutes Outcome (MRS ≤ 2) im 90 Tage Follow-Up von 25 % berichtet, was dem Ergebnis einer Placebogruppe der PROACTII Studie gleicht (vgl. Becker und Brott, 2005, S. 400-3). Die Rekanalisationsraten sind marginal besser.

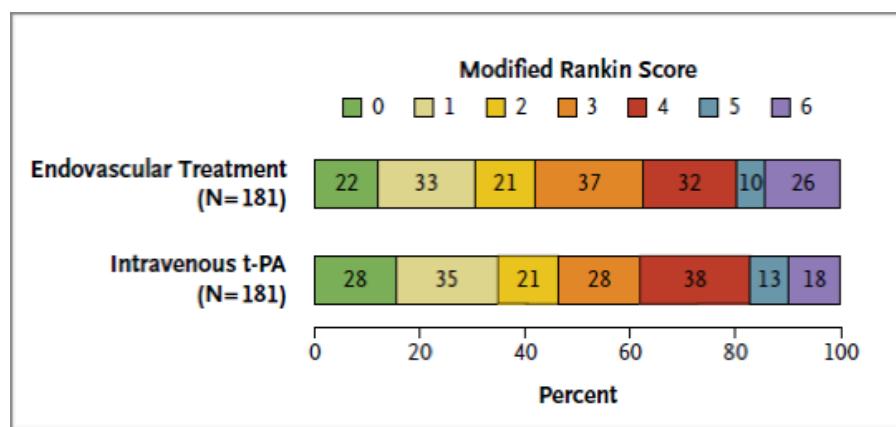
In neueren Studien, wie SWIFT (The Lancet, Volume 380, No. 9849, p1241–1249, 6 October 2012), TREVO2 (The Lancet, Volume 380, No. 9849, p1231–1240, 6 October 2012), Synthesis Exp. (N Engl J Med 2013; 368:904-913), IMS III (N Engl J Med; 2013; 368:893-903) konnte randomisiert und mit grossen Fallzahlen herausgestellt werden, dass bei der mechanischen Thrombektomie versus alleinige systemische Thrombolyse kein klarer Behandlungsvorteil entsteht. SWIFT und TREVO2 vergleichen alte Retriever (MERCI-Retriever) und neue Stent-Retriever. Hierbei ist zu beachten, dass nur in 4 % in den ersten drei genannten Studien mit neuen Devices gearbeitet wurde.

Auch die Ergebnisse der zuletzt durchgeföhrten Negativstudien, wie zum Beispiel Synthesis II sind kritisch zu prüfen und anhand neuester Studien klar zu widerlegen. In der Synthesis II Studie wurden Patienten verglichen, die endovaskulär behandelt wurden versus systemische Thrombolyse. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass die Verwendung von intravenösem rtPA zu einem besseren Outcome führt, als das endovaskuläre Behandlungsverfahren. Dabei ist die Konzeption der Studie zu hinterfragen. Es kann festgehalten werden, dass der bildgebende Nachweis eines Gefäßverschlusses in der Synthesis II Studie nicht gefordert war und die Einschätzung aufgrund der Schwere des Schlaganfalls klinisch erfolgte. Die Patienten waren vor dem Zeitpunkt der Detektion einer „major occlusion“ randomisiert worden. Patienten im endovaskulären Arm wurden zudem nicht systemisch lysiert. Bei diesen erfolgte bis zum Zeitpunkt der „groin-puncture“ keine Behandlung, sodass eine Differenz des Beginns der Behandlung in beiden Gruppen von ca. einer Stunde vorgelegen hat. Des

Weiteren war die Gruppe der endovaskulären Intervention in sich eine sehr heterogene. Es kamen sehr unterschiedliche und nur wenige moderne Retriever zum Einsatz. Vor diesem Hintergrund wundert es nicht, dass diese Studie kein positives Ergebnis zeigt.

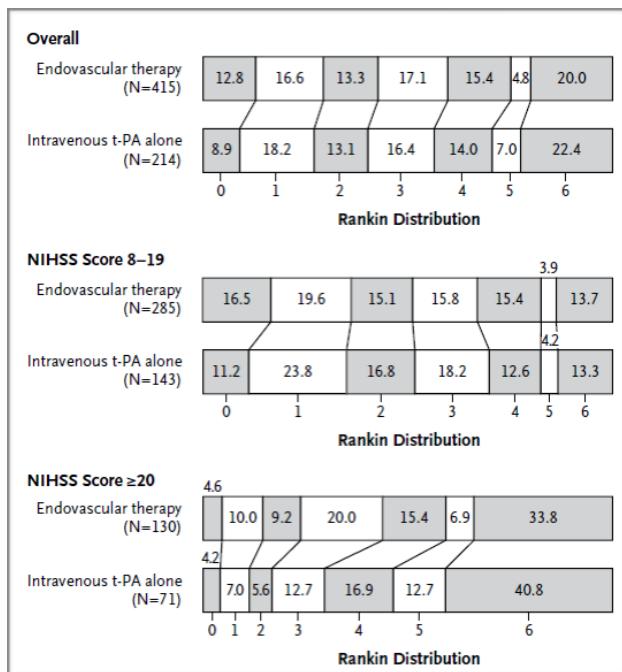
Alle im Folgenden als Abbildung gekennzeichnete Diagramme und Tabellen sind den angegebenen Studien und Publikationen entnommen.

Abbildung 1: Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke, N Engl J Med 2013; 368:904-913. Synthesis II



Im selben Jahr wurde die zweite Studie ohne positives Ergebnis zugunsten der mechanischen Thrombektomie veröffentlicht, die IMS III Studie. In dieser wurden nun erstmalig alle Patienten im 3-Stunden-Fenster systemisch lysiert und folgend 2:1 randomisiert. Auch in dieser Studie wurde in den meisten Fällen ohne primäre CTA randomisiert. Das Vorliegen eines Gefäßverschlusses war somit nicht zu 100 % gesichert worden. Nur bei initial klinisch schwerer Ausprägung des Schlaganfalls mit einem NIHSS >20 konnte in der Langzeitbeobachtung ein geringer Behandlungsvorteil im Sinne eines Trends festgestellt werden. Wobei im Fall eines initial höheren NIHSS von einem ausgeprägten Gefäßverschluss ausgegangen werden kann. Es war in der Gruppe der endovaskulär behandelten nicht einheitlich intraarteriell rtPA eingesetzt worden. Auch die Verwendung der Thrombektomieinstrumente zeigte sich heterogen. Nur wenige interventionelle Neuroradiologen nutzen moderne Stent-Retriever. Das Zeitfenster der endovaskulären Behandlung betrug zwischen 5 und 7 Stunden, wobei mit zunehmender Behandlungsdauer die Ergebnisse bezogen auf das funktionelle Outcome ungünstiger werden.

Abbildung 2: Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke
 N Engl J Med; 2013; 368:893-903; IMS III



Aktuelle Studien befassten sich schwerpunktmäßig zunehmend mehr mit der Verschlusslokalisation, dem ASPECT-Score und den Zeitfenstern bezogen auf die Intervention (THRACE, SWIFT-PRIME, PISTE, MR CLEAN, SITS OPEN, REVASCAT, ESCAPE, THRILL). Das Studiendesign von SWIFT PRIME und THRILL ist jeweils eins zu eins randomisiert, multizentrisch und beide Studien bedienen sich eines sehr grossen Patientenkollektivs, über einen zudem kürzeren Zeitraum. Es wurden ACI und ACM-Verschlüsse mit einem im Mittel hohen NIHSS als Ausgangswert einbezogen und es wurden die Zeiten bis zur Leistenpunktion und der Grad der Rekanalisation bestimmt. In der THRILL Studie werden Patienten auch ausserhalb des Zeitfensters eingeschlossen auf der Grundlage von Ribo and Goyal, die gezeigt haben, dass späte Rekanalisationen, also größer als 5 Stunden ein besseres Outcome (27,6 %, MRS 0-2) haben als Nonrecanaliser (vgl. Ribo et al., 2011, S. 3465-3469; Goyal et al., 2010, S. 93-7).

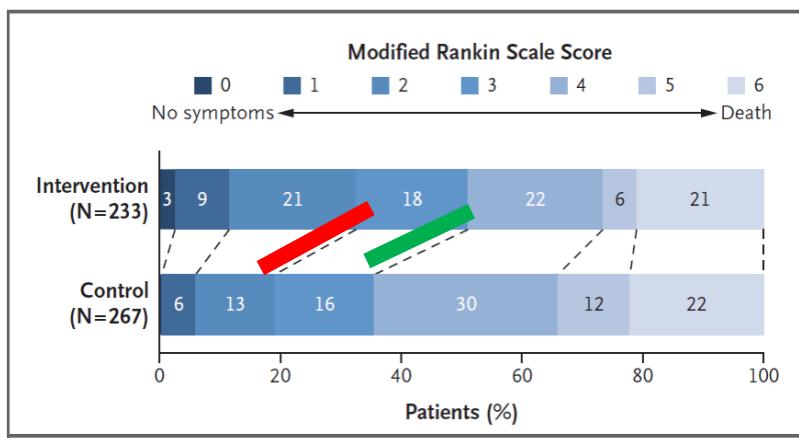
Wie bereits erwähnt, konnte erst im Jahr 2014 eine erste klare Positivstudie präsentiert werden, welcher im Verlauf des Jahres weitere folgten. Anhand dieser ersten großen

Positivstudie, namens MR CLEAN konnte ein klarer Behandlungsvorteil der pharmakomechanischen Gefäßrekanalisation gegenüber der reinen intravenösen Thrombolyse gefunden werden. MR CLEAN ist eine große prospektive randomisierte Studie mit 502 Patienten aus 16 endovaskulären Zentren in den Niederlanden. Der Behandlungsarm bestand in der intraarteriellen Therapie mit freier Entscheidung über den Einsatz von intraarteriellem rtPA, Urokinase, Stent-Retrievers und/oder direkter Aspiration. Der Kontrollarm erhielt keine intraarterielle Behandlung. Beide Arme erhielten „best medical management“, welches in den meisten Fällen intravenöses rtPA beinhaltete. Alle Patienten hatten einen Verschluss der intrakraniellen Abschnitte der Gefäße in der vorderen Zirkulation, bestätigt durch CTA (ICA, ICA + MCA, M1, M2, A1 oder A2). Der NIHSS betrug 2 oder größer (Median 18). Einschluss von Patienten mit zusätzlich extrakraniellen ACI-Verschlüssen oder Dissektionen wurden dem Behandler überlassen. 6 Stunden nach Symptombeginn wurde mit der Behandlung begonnen. Das Ergebnis in dieser Studie wurde mittels Feststellung des MRS nach 90 Tagen, Auswertung einer CTA oder MRA nach 24 h zur Feststellung des Rekanalisationsgrades und cCT-Bildgebung nach 5 Tagen zur Überprüfung von Blutungskomplikationen abgebildet.

Abbildung 3: A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke
N Engl J Med 2015; 372: 11-20; MR CLEAN

Outcome	Intervention (N=233)	Control (N=267)	Effect parameter	Unadjusted effect (95% CI)	Adjusted effect (95% CI)
mRS 0-1 at 90 days – n. (%)	27 (11.6%)	16 (6.0%)	OR	2.06 (1.08 to 3.92)	2.07 (1.07 to 4.02)
mRS 0-2 at 90 days –	13,5 %	51 (19.1%)	OR	2.05 (1.36 to 3.09)	2.16 (1.39 to 3.38)
mRS 0-3 at 90 days – n. (%)	119 (51.1%)	95 (35.6%)	OR	1.89 (1.32 to 2.71)	2.03 (1.36 to 3.03)
mRS 0-4 at 90 days – n. (%)	171 (73.4%)	176 (65.9%)	OR	1.43 (0.97 to 2.10)	1.50 (0.95 to 2.38)
mRS 0-5 at 90 days – n. (%)	184 (79.0%)	208 (77.9%)	OR	1.07 (0.69 to 1.63)	1.05 (0.65 to 1.69)

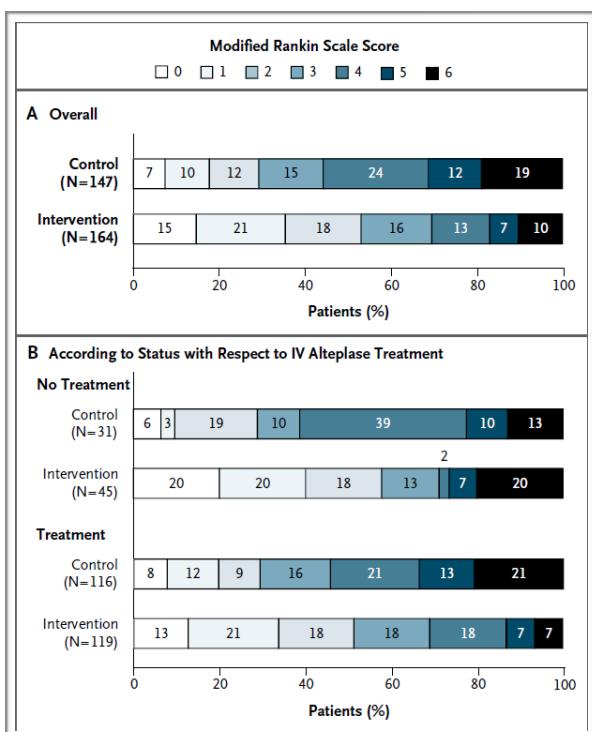
Abbildung 4: A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke N Engl J Med 2015; 372: 11-20; MR CLEAN



Das Ergebnis zeigt ein favourite outcome (MRS 0-2) mit einem shift von delta = 13,5 % zugunsten der Interventions- zur Kontrollgruppe. Auf dem Boden dieser Daten wurden alle aktuell laufenden Interventionsstudien gestoppt und Interimsanalysen durchgeführt.

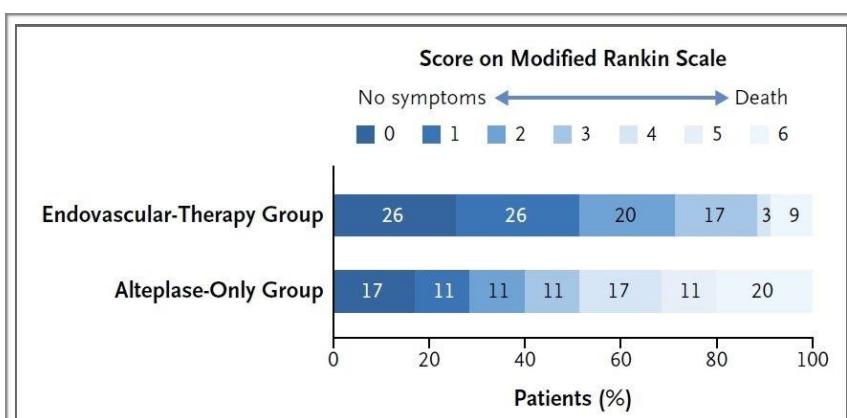
Weitere aktuelle Positivstudien hatten zusätzlich weitere Selektionskriterien, was zu einem noch besseren Endergebnis führte. Die ESCAPE TRIAL zum Beispiel schloss 22 Zentren weltweit in ihre Studie ein. Bei allen Patienten sollte rtPA zum Einsatz kommen, ein Gefäßverschluss und moderate bis gute Kollateralen waren im Vorfeld CT-morphologisch und zudem angiographisch gesichert worden. Eingeschlossen worden waren akute ischämische Schlaganfälle mit einem NIHSS > 5 im maximal 12 Stunden Fenster. Es war keine Altersbeschränkung gefordert worden. Bei allen Patienten lag ein guter prämorbid Zustand vor und nur Patienten mit einem ASPECTS von mehr als 5 waren in die Studie aufgenommen worden.

Abbildung 5: Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke, N Engl J Med 2015; 372:1019-1030, ESCAPE



Eine weitere Positivstudie, die EXTEND-IA Studie ist gestoppt worden nach insgesamt 70 Patienten, 35 in jeder Gruppe. Es war das Infarktvolumen mittels perfusionsgewichteten Aufnahmen vorher bestimmt worden und dann je nach Größe der Ausdehnung entschieden, welche Patienten mit in die Studie einfließen würden. Somit war auch bei geringen Patientenzahlen im Hinblick auf ein solches Selektionskriterium eine Signifikanz erreicht worden.

Abbildung 6: Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection, N Engl J Med 2015; 372: 1009-18; EXTEND-IA



Nimmt man alle Positivstudien und vergleicht sie mit dem Ergebnis unserer Ingolstädter Studie, so lässt sich feststellen, dass das funktionelle Outcome von MRS 0-2 in Ingolstadt mit 56,5 % zwischen dem Ergebnis der ESCAPE und SWIFT-PRIME-Studie liegt. Dies ist am ehesten darauf zurück zu führen, dass bei der Auswahl der Patienten ähnliche Kriterien angewandt worden waren. Es fällt auf, dass nahezu 80 % der Gesamtpopulation der EXTEND-IA-Studie ein funktionelles Outcome von 0-2 aufweisen und damit ein ungefähr mindestens 20 Prozentpunkte besseres Ergebnis deutlich wird. Aufgrund klarer, oben bereits beschriebener Selektionskriterien konnte so ein deutlicher Behandlungsvorteil einer pharmakomechanischen Rekanalisation im Vergleich zur i.v.-Lyse allein gezeigt werden.

Diagramm 22: Funktionelle Erholung (MRS 0-2 nach 90 Tagen in %), Vergleich

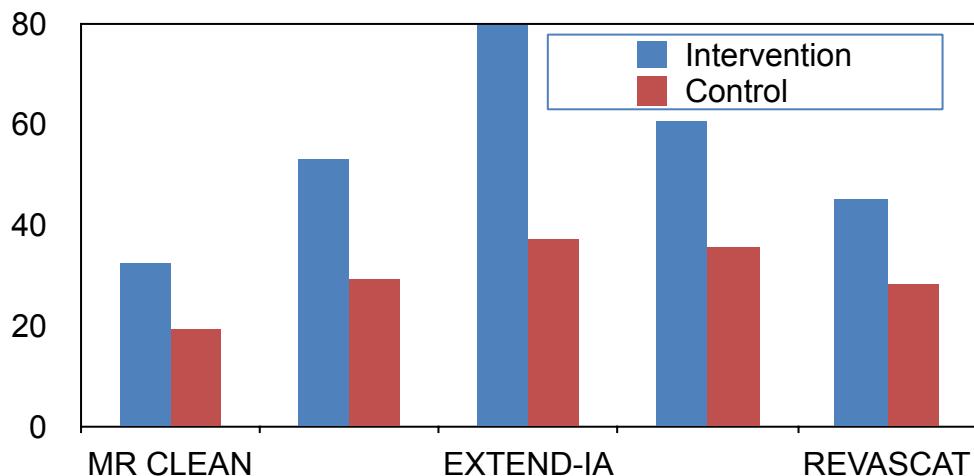
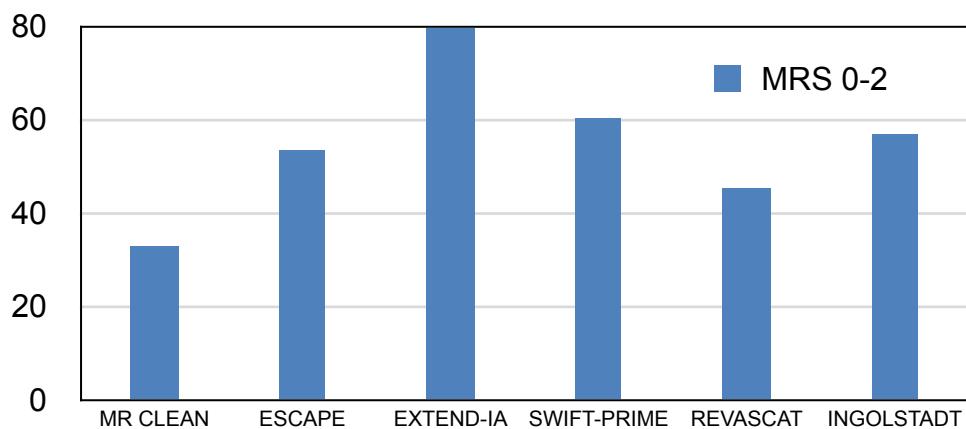


Diagramm 23: Funktionelle Erholung (MRS 0-2 nach 90 Tagen in %), Vergleich inkl. Ingolstadt



In einer Metaanalyse von 2015 wurden alle drei Negativstudien (IMS III, MR Rescue und SYNTHESIS) und die 5 neuen Positivstudien (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME und REVASCAT) verglichen. Alle aufgeführten randomisierten Studien umfassten circa 2500 Patienten mit Verschlüssen der distalen ACI oder der proximalen ACM. Unter endovaskulären Methoden war es wahrscheinlicher ein gutes Outcome zu erreichen (OR 1,73; NNT 9,3). Werden alle fünf positiven Studien zusammengefasst zeigt sich die Tendenz noch viel deutlicher (OR 2,42; NNT 5) (vgl. Sandar P et al., 2015). In dieser Metaanalyse zeigt sich erneut die Überlegenheit der frühen endovaskulären Therapie, wobei die Negativität der ersten drei Studien in schwerwiegenden methodischen Problemen begründet liegt (vgl. Diener, 2015, S. 34). Es waren überwiegend ältere Devices zum Einsatz gekommen mit schlechteren Rekanalisationsraten, zu niedrigen Patientenzahlen, viel zu langer Zeit zwischen Eintritt des Ereignisses und Rekanalisierung und eine geringe Erfahrung der Zentren kann angenommen werden (vgl. Diener, 2014, S.469).

Das eindeutig positive Ergebnis unserer Analyse ist auf den klaren Nachweis von Gefäßverschlüssen, relativ kurzen Interventionszeiten, überwiegend Verwendung neuerer Devices und Stenretriever in den letzten Jahren, der jahrelangen Erfahrung im Bereich der interventionellen Neuroradiologie und auf die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Neurologie im Klinikum Ingolstadt zurück zu führen. Ein zudem positiv beeinflussender Faktor auf das Ergebnis kann die Verwendung von GP-IIb/IIIa-RA darstellen. Unter deren Einsatz sich ein Trend zu einem besseren Outcome abzeichnen liess. Unter GP-IIb/IIIa-RA war es zudem im direkten Vergleich zur Gruppe ohne Verwendung von GP-IIb/IIIa-RA zu prozentual weniger Rethrombosen gekommen.

Wir können davon ausgehen, dass bei Vorhandensein höherer Patientenzahlen, in einem kürzeren Zeitraum (Homogenität der Behandlungsverfahren), einem besseren prämorbidem Zustand der Patienten und strengerer Selektionskriterien in unserer Analyse ein noch besseres Ergebnis zu erwarten gewesen wäre. So wurden Patienten mit einem ASPECTS bis 5 eingeschlossen, die Höhe des NIHSS war kein Einschlusskriterium, auf die Kollateralisierung wurde erst in der Auswertung geachtet und auch der prämorbid Zustand stellte kein Ausschlusskriterium dar.

Auch das Bridging-Konzept wurde durch eine Kooperation der Neurologie und Radiologie des Klinikums Ingolstadt bis heute erfolgreich, jedoch in Form eines

individuellen Heilversuchs angewandt, da bisher ausreichende Studien mit ausreichend großen Fallzahlen fehlen. In einer Arbeit von Dr. Dabitz et al. konnte bereits 2006 anhand einer retrospektiven Analyse über 59 konsekutive Patienten, die in den Jahren 2004 bis 2005 mit einer Kombinationsbehandlung aus GP-IIb/IIIa-RA und rtPA lokal nach einem Bridging-Konzept behandelt worden waren, herausgestellt werden, dass das Bridging mit GP-IIb/IIIa-RA bei der interventionellen Behandlung von Basilaris-, Tandem- und Mediahauptstammverschlüssen die Letalität und Morbidität senkt. Betrachtet man nur die Überlebenden unserer aktuellen Ergebnisse, dann erreichten 66,7% ein eigenständiges Leben und 19 % einen MRS von 3, somit konnten 85,7 % der Patienten selbstständig gehen, was eine klare Verbesserung darstellt und im Vergleich zur Analyse von Dabitz et al. aus dem Jahr 2006, in welcher eine Verbesserung bezogen auf die MRS mit 59 % erzielt werden konnte, jetzt ein noch deutlicheres Ergebnis aufweist. Der Hauptunterschied beider Analysen bestand in der Verschlusslokalisation.

Die Rationale für den Einsatz von GP-IIb/IIIa-RA, auch beim ischämischen Schlaganfall basierte auf den bis dahin vereinzelten Publikationen über den Einsatz dieser Substanzen und in Ermangelung bewiesener besserer Alternativen im Beobachtungszeitraum. Abciximab konnte in einer Phase I Studie an 54 Patienten placebokontrolliert die Sicherheit des Einsatzes mit einem Trend zu einem besseren funktionellem Outcome zeigen (Stroke 2000;31:601-9.). Zahlreiche weitere Fallserien ohne signifikante Erhöhung der intrakraniellen Blutungsrate mit Trend zu einem besseren Outcome folgten (Neurology 2005;65:612-5., Neurology 2006;66:1132. und andere).

In AbESTT I (Stroke 2005;36:880-90.), einer Phase II Studie wurde 2005 über einen positiven Trend für ein funktionelles Outcome in einer Serie von 400 Patienten in den ersten drei Monaten berichtet. Dabei war die Rate intrakranieller Blutungen nur gering erhöht. Erst die AbESTT II Studie (Stroke 2008;39:87-99.), multizentrisch und placebokontrolliert verfehlte es, ein positives Ergebnis zugunsten der Verumgruppe bei gleichzeitig erhöhten intrakraniellen Blutungsraten zu zeigen. Seit Publikation dieser Studie wurde die Anwendung von Abciximab auch in Ingolstadt aus Sicherheitsgründen gestoppt, obwohl in unserer kleineren Fallserie kein erhöhtes Sicherheitsrisiko bestand. Mit Eptifibatide hatten wir keine Erfahrungen gesammelt und es beim ischämischen Schlaganfall nie zur Anwendung gebracht.

Für den Einsatz von Tirofiban gab es zahlreiche Positivhinweise in der Literatur, die den Einsatz im Einzelfall, wie publiziert, mit und ohne Kombination mit rtPA rechtfertigten (z.B. Junghans et al., Cerebrovasc Dis 2001;12:308-12., Mangiafico et al., AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:2595-601.). Alle diese Fallserien zeigten kein erhöhtes Blutungsrisiko mit Trend zu Effektivität für Tirofiban. Die SaTIS Studie (The Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke), eine Phase II Studie, zeigte 2011 an 127 Verumpatienten im Vergleich zu 123 im Plazebokontrollarm eine reduzierte Mortalität nach sechs Monaten ohne erhöhtes Blutungsrisiko. Kontrollierte Phase III Studien fehlen allerdings bis heute. Der systematisierte Einsatz von Tirofiban ausserhalb individueller Heilversuche kann deshalb keinesfalls empfohlen werden.

Insgesamt sind viele Kriterien zu beachten, die zu einer erfolgreichen Rekanalisation und einem guten funktionellen Outcome führen. Ein möglichst optimales Zeitmanagement, von Erster Hilfe über Zuführung erster medizinischer Diagnostik und Therapie im Sinne einer zügigen klinischen Untersuchung, Bildgebung und damit Blutungsausschluss und Nachweis eines Gefäßverschlusses. Zudem sollte, wenn die erste Versorgung in einem peripheren Haus stattfindet so schnell wie möglich, nach Ausschluss von Kontraindikationen eine rasche intravenöse rtPA-Behandlung eingeleitet werden und der Patient dann umgehend in eine nahgelegene Akutneurologie überführt werden. Hiermit wird die Netto-Interventionszeit bis zur Gefäßeröffnung von 44 auf 22 Minuten signifikant reduziert und es kann somit ein signifikant besseres Outcome erzielt werden (vgl. Pfefferkorn et al., 2012, Int J Stroke 7:14-18).

Ein weiterer Ausbau der Versorgungsstrukturen in Deutschland respektive in Bayern ist zu fördern. Das bereits bestehende NEVAS-Netzwerk (Neurovaskuläres Versorgungsnetzwerk), bei dem über telemedizinische Verfahren mindestens eine Zentrumsklinik mit weiteren Kooperationskliniken verbunden ist und womit eine flächendeckende Akutversorgung von Schlaganfallpatienten sichergestellt werden soll, hat sich bereits in der Schlaganfalltherapie gut etabliert.

Neben einer Verbesserung des funktionellen Outcomes durch möglichst frühzeitigen Beginn der Therapie, konnte man durch Verwendung fortschrittlicher Thrombektomiesysteme, den sogenannten Stent-Retrievern, die in den meisten Fällen der ersten klaren Postivstudie MR CLEAN zum Einsatz kamen, ein verbessertes Outcome erzielen. Neben der verbesserten Chance das Blutgerinnsel komplikationslos aus dem Blutgefäß zu entfernen, konnte in 80 % der Patienten eine Rekanalisation

erzielt werden und gleichzeitig ein therapeutischer Nutzen im Sinne eines verbesserten Outcomes (vgl. Röther, Diener & Groden, 2014, ¶4).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in bisherigen Studien, wenn das Studiendesign monozentrisch war die Fallzahlen nicht hoch genug waren. Die meisten Studien waren multizentrisch, weshalb man annehmen kann, dass durch unterschiedliche Therapiekonzepte und Erfahrungen der Behandler des jeweiligen Krankenhauses unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden. In Anbetracht der von uns durchgeföhrten monozentrischen Studie mit sehr guter interdisziplinärer Kooperation von interventioneller Neuroradiologie und Neurologie, konnte über einen langen Zeitraum von insgesamt 10 Jahren mit engen Einschlusskriterien eine relativ große Fallzahl von insgesamt 76 Patienten rekrutiert werden, welche alle pharmakomechanisch behandelt worden waren, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse unterstützt wird. Auch die Homogenität des Patientenkollektivs bezogen auf die Verschlusslokalisierung und Form der Behandlung ist in hohem Maße gegeben. Bezogen auf das Alter (mittleres Alter $58,4 \pm 11,21$), der Schwere der Behinderung bei Aufnahme (NIHSS $17 \pm 3,73$; Minimum: 6; Maximum: 26), den prämorbidien Zustand der Patienten und Art der pharmakologischen und mechanischen Intervention (i.v.-Lyse, GP-IIb/IIIa-RA, intraarterielle Lyse und die verschiedenen Thrombektomieinstrumente) herrscht Heterogenität. Den GCS kann man nur in gewissem Maße gegen das Outcome auftragen, da bei Gefäßverschlüssen in der Form, wie sie in die Studie eingeschlossen wurden sich der GCS innerhalb von Minuten bis hin zur Intubationspflichtigkeit verändern kann. Es fällt auf, dass in unserer Arbeit, sobald verfügbar, neuere Devices in Form von Stent-Retrievern zum Einsatz kamen. Der frühere Einsatz von Merci-Retrievern kann das Ergebnis negativ beeinflusst haben. Ein Prädiktor für das gute Outcome unserer Arbeit besteht unter Umständen auch darin, dass rückblickend nur Patienten behandelt worden waren, die einen ASPECTS größer oder gleich 5 aufwiesen. Umgekehrt hätte gegebenenfalls auch ein besseres Outcome erzielt werden können, wenn nur Patienten mit einem ASPECTS größer 7 einbezogen worden wären.

Insgesamt ist festzuhalten, dass in unserem Patientenkollektiv mit im Mittel zunehmendem NIHSS bei Aufnahme, höherem Lebensalter und verzögter Rekanalisationszeit der Grad der Behinderung bzw. die Letalität zunimmt. Ein entscheidender Faktor für das Outcome ist der angiographisch darstellbare Grad der

Kollateralisierung. Die überwiegende Zahl der Patienten mit einer CT-angiographisch darstellbaren „black-hemisphere“ verstarben bereits im Akutkrankenhaus (MRS 6). Auch die Komplikation Aspirationspneumonie stellte möglicherweise einen wichtigen Faktor für ein schlechteres Outcome dar. Patienten mit einer Aspirationspneumonie verblieben länger auf der Intensivstation und starben häufiger. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion betrug im Mittel 184 Minuten, gleichzusetzen mit den Ergebnissen der ESCAPE und SWIFT-PRIME-Studie, was zeigt, dass verglichen mit anderen großen Studien im Klinikum Ingolstadt ein sehr gutes Ergebnis erzielt werden konnte. Die im Mittel relativ hohen Zeiten vom Symptom bis zur Aufnahme in unser Akutkrankenhaus, ergeben sich aus den Fällen, die aus peripheren Häusern zuverlegt wurden. Die maximale Zeit liegt hier bei 280 Minuten.

Diagramm 24: Vergleich Studiendesign von MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT und Ingolstadt

	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT PRIME	REVASCAT	Ingolstadt
Patientenzahl (Intervention / Kontrolle)	233/267	165/150	35/35	98/93	103/103	76
Intervention	Standardt herapie + I.A. Therapie	Standardt herapie + Thromb- ektomie	IVT + Solitaire FR	IVT + Solitaire FR	IVT +Solitaire	IVT und/oder GP-IIb/IIIa-RA und/oder nur I.A.Therapie + Thrombektomie
Kontrolle	Standardt herapie	Standardt herapie	IVT	IVT	IVT	-
Einschluss- Kriterien	ACI, A1, A2, M1, M2	ACI, M1, M2, Kollaterali- sierung in der CTA	ACI, M1, M2, Infarkt < 70 ml in der CT- Perfusion	ACI, M1, M2, kein großer Infarkt in CTP oder CTA	ACI, M1, M2	proximale ACI, Carotis T, M1 oder funktionell M1, unabhängig von Kollateralen
Symptom- beginn – Leisten- punktion	260 Minuten	185 Minuten	201 Minuten	184 Minuten	269 Minuten	184 Minuten

5. Zusammenfassung

Die pharmakomechanische Behandlung von akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen wird im Klinikum Ingolstadt bereits seit vielen Jahren durch ein hochspezialisiertes interdisziplinäres Team durchgeführt. In dieser retrospektiven Analyse von 76 konsekutiven Patienten mit kombinierten ACI- und ACM-Verschlüssen, welche zwischen 2005 und 2015 behandelt worden waren, sollte in der Hauptsache untersucht werden, wie sich Rekanalisationsraten und funktionelles Outcome in einer 90-Tage-Nachbeobachtung darstellen.

Als aus der Untersuchung gewonnene Ergebnisse sind aufzuzeigen:

- Eine erfolgreiche Rekanalisation mit einem TIMI von 2 und mehr wurde bei 54 Patienten (71%) erzielt. Der mittlere MRS der Überlebenden betrug bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus 3,9. Das Endergebnis lag nach der Rehamaßnahme (im Mittel 96 Tage nach dem Akutereignis) durchschnittlich bei einem MRS von 2,2. Dabei erreichten 56,4 % der Überlebenden einen MRS von 0-2 (funktionell unabhängiges Leben).
- Die Gesamtletalität lag bei 27,6% (21 Patienten). Kein Patient verstarb während der Intervention. Bei 17 Patienten (22,4 %) kam es CT-graphisch im Verlauf zu Blutungskomplikationen, dabei handelte es sich bei 5 Patienten um hämorrhagische Transformationen und bei 12 Patienten um intrakranielle Hämatome. Seltener, aufgrund maligner Hirninfarkte mussten 8 Patienten kraniektomiert werden, wovon 2 Patienten verstarben.
- In unserer Patientenpopulation war das funktionelle Outcome nach pharmakomechanischer Rekanalisation von kombinierten Gefäßverschlüssen der ACI und ACM vergleichbar mit dem der aktuellen, publizierten randomisierten Thrombektomie-Studien. Auch die Komplikationsraten waren vergleichbar.
- Im Vergleich zur Vorbehandlung mit rtPA, zeigte sich bei dem Einsatz von GP-IIb/IIIa-RA eine Tendenz zu einem besseren funktionellen Outcome. Eine Signifikanz wurde

wurde allerdings nicht erreicht.

Bei Patienten mit kombinierten ACI/ACM-Verschlüssen sind die möglichst frühzeitige Rekanalisation und Reperfusion essentielle Faktoren für den Erhalt von Hirngewebe und eine gute klinische Erholung.

Vor oder parallel zu der Thrombektomie sollte im 4,5-Stunden-Fenster eine systemische Thrombolyse durchgeführt werden, falls keine relevanten Kontraindikationen vorliegen. Der alternative Einsatz von GP-IIb/IIIa-RA lieferte in unserem Kollektiv vielversprechende Ergebnisse, muss aber noch in randomisierten multizentrischen Studien prospektiv getestet werden.

Die überzeugenden Ergebnisse der zuletzt publizierten Thrombektomie-Studien und die hier dargestellten positiven „real-life“-Erfahrungen machen es notwendig, die pharmakomechanische Rekanalisation (mechanische Thrombektomie mit vorgeschalteter systemischer Thrombolyse) flächendeckend verfügbar zu machen. Bereits bestehende Neurovaskuläre Versorgungsnetzwerke sollten deshalb weiter ausgebaut und bei Bedarf neu etabliert werden.

6. Literaturverzeichnis

Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators.

Patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized phase 2 trial.

Stroke 2005; 36: 880-90.

Adams HP JR, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al.

Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Stroke, 1993; 24: 35-41.

Adams HP JR, et al.

Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II).

Stroke. 2008 Jan;39(1):87-99.

Aktion Meditech,

Innovation: Stent Retriever zur Blutgerinnselemtfernung im Gehirn, Anwendung: Schlaganfalltherapie, www.aktion-meditech.de, Haas & Health Partner Public Relations GmbH, Stand: April 2013.

American Heart Association (2011).

Advanced Cardiovascular Life Support Provider Manual.

Becker KJ, Brott TG.

Approval of the MERCI clot retriever: A critical view.

Stroke, 2005; 36(2):400–3.

Bendszus M, Principal Investigator, University Hospital Heidelberg.

Comparison of Thrombectomy and Standard Care for Ischemic Stroke in Patients Ineligibility for Tissue Plasminogen Activator Treatment (THRILL).

Study Start Date: March 2014, Estimated Study Completion Date: March 2018.

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al.

A randomised trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke.

N Engl J Med 2015; 372: 11-20.

Bhatia R, et al.

Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action.

Stroke, 2010; 41: 2254-2258.

Bracard S, et al., Central Hospital Nancy France.

The Contribution of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke in Patients Treated With Intravenous Thrombolysis (THRACE).

Study Start Date: June 2010, Estimated Study Completion Date: March 2016.

-
- Broderick JP, Palesch Y, Demchuk AM et al.
For the Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators.
Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke.
N Engl J Med 2013; 368:893-903.
-
- Busch MA, Schienkiewitz A, et al.
Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut. Berlin Bundesgesundheitsbl 2013; 56:656–660, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
-
- Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B, et al.
A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA).
International Journal of Stroke 2013; Vol 9, January 2014, 126-132.
-
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleining TJ, et al.
Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection.
N Engl J Med 2015; 372: 1009-18.
-
- Carlos A, et al.
REVASCAT: A randomized trial of revascularization with SOLITAIR FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting with eight-hours of symptom onset.
International Journal of Stroke 2013; Vol 10, June 2015, 619-626.
-
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J.
Validation of a combined comorbidity index.
J Clin Epidemiol. 1994 Nov; 47(11):1245-51.
-
- Charlson M, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.
J Chron Dis 1987; 40; 373-83.
-
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M et al.
for the SYNTHESIS Expansion Investigators.
Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke.
N Engl J Med 2013; 368:904-913.
-
- Cohen JE, et al.
Extracranial carotid artery stenting followed by intracranial stent-based thrombectomy for acute tandem occlusive disease.
J Neurointerv Surg 2014; 0:1-6.

Cohen JE, Gomori M, Rajz G et al.

Emergent stent-assisted angioplasty of extracranial internal carotid artery and intracranial stent-based thrombectomy in acute tandem occlusive disease: technical considerations.

J NeurolIntervent Surg 2013; 5:440-446.

Dabitz R, Brenner S et al.

Bridging-Konzept mit GPIIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten bei lokaler Lyse.

Ingolstadt 2006.

Akt Neurol 2006; 33 - P470.

Dabitz R, Triebel S, Leppmeier U, Ochs G, Vorwerk D.

Percutaneous Recanalization of Acute Internal Carotid Artery Occlusion in Patients with Severe Stroke.

Cardiovascular and Interventional Radiology 2007; 30:34-41.

Diener HC., et al.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.

Entwicklungslinie: S1 Stand: September 2012 Gültig bis: Dezember 2014

URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/II_22_2012_akuttherapie_des_ischamischen_schlaganfalls_update.pdf

Diener HC.

Endovaskuläre Therapie bei akutem ischämischen Insult.

In Fo Neurologie&Psychiatrie 2015; 17 (9); Seite 34.

Diener HC, Weimar C.

Thrombektomie beim akuten ischämischen Insult ist und wird eine Routinemethode - Pro.

Akt Neurol 2014; 41: 469-470.

Donnan G, et al.

How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke.

Nature 2011; 7:400-409.

Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al.

Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort.

Stroke 1999. 30(11): 2280-2284.

Fischer, et al.

Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery.

European Journal of Neurology 2013; Vol 20,7:1017–1024.

Fransen, et al.

MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial.

Trials 2014;15:343.

Fulgham JR, et al.

Management of acute ischemic stroke.

Mayo Clin Proc 2004; 79:1459-1469.

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al.

Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) Trial.

N Engl J Med 2015; 372:1019-30.

Goyal M, et al.

Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes.

Stroke 2010; 42(1):93-7.

Hacke W, Diener HC.

Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischen Schlaganfall. Wo stehen wir nach den jüngsten Studienergebnissen?

Nervenarzt 2015; 86:719-724.

Heine, Feldbach.

Wiener Medizinische Wochenschrift Skriptum 2/2012; Interventionelles Schlaganfallmanagement aus der Sicht eines peripheren Hauses; Band 9 / Heft 2:S. 25-26.

Hurford R, Tyrrell PJ.

Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE). Stroke thrombolysis: where are we and where are we going?

Clin Med (Lond). 2013 Dec;13 Suppl 6:s20-3.

Hurwitz AS, Brice JH, Overby BA, Everson KR.

Directed use of the Cincinnati Prehospital Stroke Scale by laypersons.

Prehosp Emerg Care 2005; 9 (3): 292-6.

Linn J, Wiesmann M, Brückmann H.

Atlas Klinische Neuroradiologie;

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.

Jansen O, Brückmann H.

Interventionelle Therapie des Schlaganfalls; ISBN: 978-3-13-153511-5, Georg Thieme Verlag 2011.

Jovin TG et al.

Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours (REVASCAT).

N Engl J Med 2015; 372:2296-306.

Junghans U, et al.

Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GPIIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: An open pilot study.

Cerebrovasc Dis 2001; 12:308-12.

Karow T, Lang-Roth R.

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

17.Auflage, 2009.

Khatri P, Neff J, Broderick JP et al.

Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus perfusion in IMS-I.

Stroke 2005; 36: 2400-03.

Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al., MR RESCUE Investigators.

Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy.

N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):914-23.

Mandava P, Anderson J, & Kent T.

MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke within a 3- to 24-hour window.

Neurology. 2006 April 11;66(7):1132.

Mangiafico S, Cellerini M, Nencini P, et al.

Intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (Tirofiban) followed by intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke.

AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 2595– 601.

Mitsias PD, Lu M, Silver B, et al.

MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke within a 3- to 24-hour window.

Neurology 2005; 65: 612-5.

National Institute of Health,

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.

Nogueira R, et al., for the TREVO 2 Trialists.

Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial.

The Lancet, Volume 380, No. 9849, p1231–1240, 6 October 2012.

Ottomeyer C, Zeller J, Pfefferkorn T et al.

Multimodal Recanalization Therapy in Acute Basilar Artery Occlusion, Long-Term Functional Outcome and Quality of Life.

Stroke 2012;43:00-00.

Peeters A, et al.

Abciximab in acute ischemic stroke. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study.

Stroke. 2000 Mar;31(3):601-9.

Pfefferkorn T et al.

Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion.

Int J Stroke 2012; 7:14-18.

Rha JH, Saver JL.

The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis.

Stroke 2007; 38: 967–973.

Ribo M et al.

Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation.

Stroke 2011; 42, 3465-3469.

Riedel CH et al.

The Importance of Size; Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length.

Stroke. 2011;42:1775-1777.

Riedel CH et al.

Assessment of Thrombus in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion Using Thin-Slice Nonenhanced Computed Tomography Reconstructions.

Stroke. 2010;41:1659-1664.

Röther J, Diener HC, Groden C.

Schlaganfall-Behandlung: Thrombektomie erstmals in der Vergleichsstudie MR CLEAN erfolgreich; Pressemitteilung der DGN, DSG und DGNR, 20.11.2014

Intra-arterial treatment for acute ischemic stroke: Results of MR CLEAN (Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the netherlands). <http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/25179366>.

Röther J, Diener HC, Groden C.

Gemeinsame Presseinformation der DSG, DGN und DGKR. Spektakuläre Studien zur endovaskulären Therapie: komplexe Schlaganfalltherapie mit großem Nutzen, 2015 <http://www.dsg-info.de/presse/pressemeldungen/2-nachrichten/allgemeine-nachrichten/428-komplexe-schlaganfalltherapie-mit-grossem-nutzen.html>.

Sandar P, Chatterjee S, Giri J et al.

Endovascular therapy for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.

Eur Heart J. 2015 Sep 14;36(35):2373-80.

Saver JL, et al.

Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial.

The Lancet, Volume 380, p1241–1249, 6 October 2012.

Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al.,

Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous r-PA vs. tPA Alone in Stroke. For the SWIFT PRIME Investigators.

N Engl J Med 2015; 372:2285-95.

Siebler M, et al.

Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. Stroke 2011 Sep; 42(9):2388-92.

Smith WS, Sung G, Starkman S et al.

Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial.

Stroke 2005 Jul;36(7):1432-8.

Smith WS, Yan B.

REVASCAT Trial: Further Advancement in Endovascular Stroke Therapy.

Stroke 2015; 46:3012-3013.

Smith, von Kummer.

Door-to-needle times in acute ischemic stroke.

Neurology 2012; 79:1.

Teasdale G, Jennett B.

Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.

Lancet, Band 2, 1974, S. 81–84.

Tomsick TA.

TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Feb;28(2):382-4.

Tomsick TA et al.

Equipoise among recanalization strategies.

Neurology 2010; 74:1069-1076.

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J.

Interobserver agreement for assessment of handicap in stroke patients.

Stroke 1988; 19: 604-607.

Ver Hage.

The NIH stroke scale: a window into neurological status.

Nurse. Com Nursing Spectrum (Greater Chicago).

September 12, 2011;24(15):44-49.

Wahlgren N, Karolinska University Hospital.

SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) Open Artery by Thrombectomy
in Acute Occlusive Stroke Study (SITS Open).

Study Start Date: March 2014. Estimated Study Completion Date: December 2017.

Warwick Pexman JH, et al.

Use of Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans
in Patients with Acute Stroke.

AJNR. 2001; 22: 1534-1542.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Nina Böttcher

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Religionszugehörigkeit: evangelisch

Ausbildung:

Schulausbildung: 1990 - 2004

Schulabschluss: 2004 mit Vollendung der 13. Klassenstufe, Abitur

Studium: Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2004 - 2011

1. Staatsexamen: Juni 2006

2. Staatsexamen: Juni 2011

Famulaturen: Februar bis März 2007 in den Pfeifferschen Stiftungen in Magdeburg auf der Station für Innere Medizin
März bis April 2008 in der Centralny Szpital Kliniczny Akademii Medycznej Banacha 1A (Polen) auf der Station für Innere Medizin
August bis November 2008 im Kantonsspital Luzern auf der Station für Orthopädie

Praktisches Jahr: August bis Dezember 2009
Studentin im Praktischen Jahr/1. Tertiäl
Viermonatige Tätigkeit im Bereich der Inneren Medizin (Pulmologie, Kardiologie, Nephrologie, Onkologie),
Stationsarbeit und Durchlaufen der Funktionsdiagnostik,
BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

Dezember 2009 bis März 2010
Studentin im Praktischen Jahr/2. Tertial
Operationsassistenz in der Kinderchirurgie/
kinderchirurgische Ambulanz/Stationsvisiten,
Centre hospitalier universitaire Pointe-à-Pitre
Guadeloupe
März bis Juli 2010
Studentin/3. Tertial
Chirurgie/ Orthopädie im Bereich Station/ Ambulanz/
OP-Assistenz/ Bereitschaftsdienste
Kantonsspital Luzern

Berufserfahrung: Seit Mai 2016
Assistenzärztin am Universitätsspital Zürich,
Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Oktober 2011 - Mai 2016
Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik Ingolstadt,
Jeweils mindestens 6 Monate ärztliche Tätigkeit auf
einer neurologischen Allgemeinstation, der
interdisziplinären Notaufnahme, der neurologischen
Tagesklinik, der Rehabilitations-Station, Akutversorgung
auf einer Stroke Unit und der Intensivstation des
Klinikums Ingolstadt.

Resort-Doc-Tätigkeit: General Practitioner im Medical Center des Kuramathi
Island Resorts, Malediven, Juli - Oktober 2011

General Practitioner im Medical Center des Hilton
Seychelles Labriz Resort/ Silhouette, September -
November 2013

General Practitioner im Medical Center der Four
Seasons Serengeti Safari Lodge, Tanzania, Juli - August

2014

Diving Medical Officer (Zusatzbezeichnung als
Tauchmediziner) im Medical Center des Shangri-La/
Silversands Villingili Resorts, Malediven, September
2015

Poster:

Das Poster zu dieser Arbeit mit dem Titel:
„Pharmakomechanische Rekanalisation von kombinierten
Verschlüssen der A. carotis interna und A. cerebri media“
wurde auf der DGN 2015 in Düsseldorf ausgestellt.

8. Danksagung

Ich bedanke mich sehr bei Herr Prof. Dr. med. Thomas Pfefferkorn, welcher mein Doktorvater war und für den initialen Anstoß sich der Aufgabe einer wissenschaftlichen Arbeit zu stellen verantwortlich ist. Er hat mich im Wesentlichen immer wieder daran erinnert zeitliche Rahmen einzuhalten und mir somit in regelmäßigen ertragreichen Feedbackgesprächen Rückhalt gegeben.

Herr Dr. med. Rainer Dabitz möchte ich für seine intensive Betreuung, die ständige Präsenz, seine stetige fachliche Beratung und positive Unterstützung durch Motivation und der Bereitschaft zur konstruktiven Kritik danken. Er war zu jeder Zeit erreichbar und half mir maßgeblich bei der Fertigstellung der Dissertation durch stets schnelle und hochkompetente Korrekturen der Manuskripte.

Für die Hilfestellung zum Verständnis der Auswertung und Bewertung der radiologischen Unterlagen und im Besonderen für die Bereitstellung des Patientenkollektivs möchte ich mich außerordentlich bei Herr Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk, dem Leiter der radiologischen Abteilung des Klinikums Ingolstadt bedanken.

Ein ganz wesentlicher Dank gilt meiner Familie und Herr Dr. Christoph Walther, welche mich zu jedem Zeitpunkt motiviert und mir die nötige Kraft gegeben haben an mich zu glauben und ein solches Unternehmen bis zum Ende durchzuziehen.

Eidesstattliche Versicherung

Böttcher, Nina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Pharmakomechanische Rekanalisation von kombinierten Verschlüssen der
A. carotis interna und A. cerebri media

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzelnen nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Zürich, 29.06.2017

Ort, Datum

Nina Böttcher

Unterschrift Doktorandin/Doktorand