

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Langzeiterholung, Lebensqualität und
Prognosefaktoren bei Schlaganfallpatienten nach
kombinierter Rekanalisationstherapie bei Verschluss
einer proximalen intrakraniellen Arterie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina Brecht

aus

München

Jahr

2017

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Pfefferkorn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Weber

PD Dr. med. Gunther Fesl

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

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2017

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Definition, Ätiologie und Differentialdiagnosen des Schlaganfalls.....	1
1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls.....	2
1.3 Arterielle Blutversorgung des Gehirns und Symptome des Schlaganfalls.....	3
1.4 Bildgebende Diagnostik bei Schlaganfallverdacht	5
1.5 Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des Schlaganfalls	6
1.6 Prädiktive Faktoren zum Outcome bei Schlaganfallpatienten	9
1.7 Ziel der Arbeit.....	10
2. Patienten und Methoden.....	13
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs	13
2.2 Datenerfassung.....	14
2.2.1 Demographische Daten und Eckdaten des Klinikaufenthalts	15
2.2.2 Anamnese und klinische Untersuchung vor Therapiebeginn	16
2.2.3 Neuroradiologische Diagnostik am Klinikum Großhadern	25
2.2.4 Behandlungsmethoden am Klinikum Großhadern	34
2.2.5 Posttherapeutischer Zeitraum.....	38
2.2.6 Telefonische Follow-up-Phase	39
2.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Zufriedenheit	41
2.2.8 Überlebenszeit und Mortalität	43
2.3 Datenauswertung.....	44
3. Ergebnisse	48
3.1 Deskriptive Statistik	48
3.1.1 Beschreibung der untersuchten Population	48
3.1.2 Aufnahmemodalitäten und Aufenthaltsdauer.....	52
3.1.3 Klinischer Untersuchungsbefund vor Therapiebeginn	53

3.1.4	Neuroradiologische Befunde	62
3.1.5	Therapeutische Verfahren	69
3.1.6	Post-Therapie und Komplikationen.....	74
3.1.7	Follow-up	77
3.2	Statistische Berechnungen zur Suche nach prädiktiven Faktoren	102
3.2.1	Univariate Analyse	102
3.2.2	Logistische Regressionsanalyse	112
4.	Diskussion	116
4.1	Betrachtung des Patientenkollektivs	116
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	119
4.2.1	Therapeutisches Vorgehen.....	119
4.2.2	Telefonisches Interview und Langzeit-Outcome	122
4.2.3	Subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	128
4.2.4	Mortalitätsrate	131
4.2.5	Prädiktive Faktoren der Langzeiterholung	132
4.3	Störgrößen und methodische Schwächen	141
5.	Zusammenfassung.....	144
6.	Literaturverzeichnis	147
7.	Anhang	158
8.	Danksagung	173

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 Demographische Daten und Eckdaten des Klinikaufenthalts	15
Tabelle 2 Anamnese und klinische Untersuchung vor Therapiebeginn	17
Tabelle 3 Ermittlung des Glasgow Coma Scales nach Teasdale et al. 1974 beim Erwachsenen	19
Tabelle 4 Bestimmung des Schweregrades nach dem NIHSS-Summenscore	21
Tabelle 5 Ermittlung des Charlson-Komorbiditätsindex nach Charlson et al. 1987	21
Tabelle 6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren mit Normwerten nach Herold et al. 2011	23
Tabelle 7 Prodromalsymptome des Schlaganfalls	24
Tabelle 8 Einteilung des modified Rankin Scale nach van Swieten et al. 1988	25
Tabelle 9 Neuroradiologische Diagnostik am Klinikum Großhadern	26
Tabelle 10 Erläuterung der Ätiologie nach TOAST nach Adams et al. und Ringelstein et al.	28
Tabelle 11 Arterieller Blutkreislauf und versorgende Hirnstrukturen nach Jansen et al. 2011 und Martin et al. 2008	29
Tabelle 12 Modifizierter ASPECTS	31
Tabelle 13 Ermittlung des MRI-Based Scores nach Renard et al. 2008	32
Tabelle 14 Einteilung des TICI-Scores nach Higashida et al. 2003	34
Tabelle 15 Behandlungsmethoden am Klinikum Großhadern	36
Tabelle 16 Posttherapeutischer Zeitraum.....	39
Tabelle 17 Einteilung des mRS 90d und LZ mRS	40
Tabelle 18 SF-36 Kategorien nach Bullinger et al. 1998	42
Tabelle 19 Verteilung des NIHSS-Summenscores.....	55
Tabelle 20 Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren	57
Tabelle 21 Aufgetretene Prodromalsymptome	58
Tabelle 22 Aufgetretene Schlaganfallsymptome	59
Tabelle 23 Verteilung des mRS akut	61

Tabelle 24 Verteilung der Ätiologien.....	62
Tabelle 25 Betroffene Segmente der ACI.....	64
Tabelle 26 Betroffene Segmente der BA.....	65
Tabelle 27 Betroffene zu- und abführende Gefäße der BA	65
Tabelle 28 Infarktlokalisation im vertebrobasilären Stromgebiet	66
Tabelle 29 Infarktlokalisation im Karotisstromgebiet	67
Tabelle 30 Ermittelte Infarktausdehnung	68
Tabelle 31 Verteilung des TICI-Scores.....	68
Tabelle 32 Eingesetzte endovaskuläre Therapieverfahren	70
Tabelle 33 Klassierte Time to intravenous therapy	71
Tabelle 34 Klassierte Time to endovascular treatment	72
Tabelle 35 Nach Median klassierte Time to endovascular treatment.....	73
Tabelle 36 Eingesetzte Rekanalisationswerkzeuge gruppiert	73
Tabelle 37 Eingesetzte Rekanalisationswerkzeuge	73
Tabelle 38 Posttherapeutische Medikation.....	74
Tabelle 39 Posttherapeutische Komplikationen	75
Tabelle 40 Telefonisches Follow-up: Verteilung des LZ mRS	78
Tabelle 41 Klassierter LZ mRS.....	79
Tabelle 42 Telefonisches Follow-up: Residuelle Schlaganfallsymptome	79
Tabelle 43 Verteilung des mRS 90d	81
Tabelle 44 Telefonisches Follow-up: Versorgung im Alltag.....	84
Tabelle 45 Telefonisches Follow-up: Psychisches Befinden.....	87
Tabelle 46 Telefonisches Follow-up: Berufliche Situation	88
Tabelle 47 Telefonisches Follow-up: Soziale Integration	90
Tabelle 48 Follow-up: Zufriedenheit 1	91
Tabelle 49 Follow-up: Zufriedenheit 2	92

Tabelle 50 Follow-up: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens	93
Tabelle 51 SF-36-Mittelwerte der westdeutschen Normpopulation.....	94
Tabelle 52 SF-36-Mittelwerte des International Stroke Trials 1999.....	95
Tabelle 53 Loss-of-Follow-up	99
Tabelle 54 Follow-up: Todesursachen	100
Tabelle 55 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 1	102
Tabelle 56 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 2	103
Tabelle 57 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 3	104
Tabelle 58 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 4	105
Tabelle 59 Univariate Analyse der vorderen Zirkulation.....	108
Tabelle 60 Univariate Analyse des M1-/M2-Verschlusses	110
Tabelle 61 Univariate Analyse der hinteren Zirkulation	111
Tabelle 62 Logistische Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs	112
Tabelle 63 Logistische Regressionsanalyse der vorderen Zirkulation	113
Tabelle 64 Logistische Regressionsanalyse des M1-/M2-Verschlusses.....	113
Tabelle 65 Logistische Regressionsanalyse der hinteren Zirkulation.....	114

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 Diagnostische und therapeutische Abläufe am Klinikum Großhadern	36
Abbildung 2 Histogramm der Altersverteilung	49
Abbildung 3 Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht	50
Abbildung 4 Zusammensetzung der Studienpopulation.....	51
Abbildung 5 Zusammenhang zwischen Aufnahmeintervall und Aufnahmeort	53
Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der GCS-Werte	54
Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung des NIHSS-Summenscores	55
Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Charlson-Komorbiditätsindexe	56
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Risikofaktoren	58
Abbildung 10 Balkendiagramm des mRS akut aller Patienten	62
Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung der Ätiologien	63
Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der Patienten nach betroffener Strombahn	64
Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der Rekanalisationsergebnisse	69
Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung der angewandten Behandlungsmethoden	70
Abbildung 15 Häufigkeitsverteilung der klassierten TTIVT	72
Abbildung 16 Balkendiagramm des LZ mRS aller Follow-up Patienten	78
Abbildung 17 Balkendiagramme zum Vergleich der mRS-Werte aller Patienten	82
Abbildung 18 Balkendiagramme zum Vergleich der mRS-Werte aller Überlebenden .	83
Abbildung 19 Häufigkeitsverteilung der Versorgungsoptionen vor Ereignis	86
Abbildung 20 Häufigkeitsverteilung der Versorgungsoptionen nach Ereignis	87
Abbildung 21 Häufigkeitsverteilung der beruflichen Situation vor Ereignis	89
Abbildung 22 Häufigkeitsverteilung der beruflichen Situation nach Ereignis.....	90
Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung der Zufriedenheit	92
Abbildung 24 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den alters-und geschlechtskorrigierten Mittelwerten der westdeutschen Normpopulation	95

Abbildung 25 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den Mittelwerten der Studienpopulation des International Stroke Trials 1999.....	96
Abbildung 26 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den Mittelwerten der Studienpopulation von Cerniauskaite et al.....	97
Abbildung 27 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation im Nachbeobachtungszeitraum	98
Abbildung 28 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation im ersten Jahr nach Schlaganfall	99
Abbildung 29 Auswahl der Patienten des Kollektivs für die univariate Analyse und Subgruppenbildung.....	107

1. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Langzeiterholung, Lebensqualität und den Prognosefaktoren von Schlaganfallpatienten, welche bei nachgewiesenem Verschluss einer proximalen intrakraniellen Arterie eine kombinierte endovaskuläre Rekanalisationstherapie erhielten.

1.1 Definition, Ätiologie und Differentialdiagnosen des Schlaganfalls

Als Schlaganfall bezeichnet man ein „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“.

Mit Infarkt hingegen bezeichnet man das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose in der Bildgebung (1).

Der Schlaganfall als solcher lässt sich in verschiedene Gruppen einteilen. Dabei bildet der ischämische Schlaganfall mit etwa 80 % die größte Gruppe, gefolgt vom hämorrhagischen Schlaganfall mit 20 %. Letzterer kann anhand der Blutung weiter in die primäre intrazerebrale Blutung (15 %) und die Subarachnoidalblutung (5 %) unterteilt werden. Die Sinusvenenthrombose bildet als seltene Sonderform eine eigene Gruppe (2, 3).

Am häufigsten sind Schlaganfälle kardioembolischer Ursache, gefolgt von makroangiopathischen Ereignissen im Sinne einer höhergradigen Stenose oder arterio-arteriellen Embolie. Eine weitere wichtige Ursache sind, insbesondere im Rahmen eines Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie auftretende mikroangiopathische Ereignisse. Erstere führen dabei zu den klassischen territorialen Infarkten während es bei der zerebralen Mikroangiopathie typischerweise zu lakunären Infarkten kommt (2, 4).

Kommt es zum Sistieren der benötigten Sauerstoff- und Glukosezufuhr zum Gehirn erliegen innerhalb kürzester Zeit der Zell- und Energiestoffwechsel. Bei einer Infarktgröße von 54 mL - entsprechend einem durchschnittlichen territorialen Infarkt - sterben pro Minute 1,9 Millionen Neuronen, 14 Milliarden Synapsen und 12 km myelinisierte Nervenfasern ab.

Deshalb gilt als oberste Regel in der Akuttherapie: Time is brain (2)!

Vom Schlaganfall abzugrenzen ist die transitorische ischämische Attacke (TIA), welche als kurze Episode neurologischer Dysfunktion gekennzeichnet ist, deren Symptome weniger als 24 Stunden anhalten und einem fokal zerebralen ischämischen Ereignis entsprechen. Eine TIA kann allerdings als Warnzeichen eines sich ankündigenden Schlaganfallereignisses gedeutet werden, so erleiden 10-15 % der Patienten in den nachfolgenden 3 Monaten einen Schlaganfall (5).

Als wichtigste Differentialdiagnosen eines plötzlich auftretenden fokalneurologischen Defizits sind ein Anfallsleiden mit Toddscher Parese, metabolische Entgleisungen (z.B. im Rahmen einer Hypoglykämie), degenerative neurologische Erkrankungen sowie periphere Neuropathien zu nennen (6).

Im Falle einer vorliegenden Basilaristhrombose muss neben oben aufgeführten "stroke mimics" ebenfalls an die Wernicke-Enzephalopathie, die zentrale pontine Myelinolyse, die Basilarismigräne sowie die Hirnstammbulbung gedacht werden (7). Da Hirnstamm- und Kleinhirnsymptome vielfältig sind, können sie auch mit nicht-neurologischen Erkrankungen wie Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen, vestibulärem Schwindel oder Intoxikationen verwechselt werden (3, 8).

1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) zählt den Schlaganfall zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und definiert diesen als eine der Hauptursachen für die weltweit herrschende Morbidität und Mortalität (1).

Laut dem Erlanger Schlaganfallregister lag die Inzidenz des Schlaganfalls in Deutschland im Jahre 2008 bei 196 000 erstmaligen und 66 000 wiederholten Schlaganfällen. Aktuelle Daten zu Inzidenz und Prävalenz sind rar, sodass eine Aussage über die zeitliche Entwicklung schwierig ist (9).

Die WHO ordnet den Schlaganfall auf Platz 2 ihrer weltweiten Todesursachenliste direkt nach den Herz-Kreislauferkrankungen ein (10).

Nach Daten des Statistischen Bundesamtes rangierte der Schlaganfall mit 18 883 Verstorbenen im Jahre 2014 auf Platz 10 der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Es zeigt sich somit in Deutschland ein deutlicher Rückgang der Mortalität, im Jahre 2011 befand sich der Schlaganfall noch auf Platz 6 der häufigsten Todesursachen (11).

Als einer der häufigsten Gründe für die krankheitsbedingte Behinderung (gemessen in behinderungsangepassten Lebensjahren, DALYs = disability-adjusted life years) befindet sich der Schlaganfall nach der Global Burden of Disease Study 2010 auf Platz 3. Im Jahre 1990 befand er sich noch auf Platz 5 und verzeichnet somit eine Zunahme von 19 % innerhalb von 20 Jahren (12).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es aufgrund des zunehmenden Alters in der Bevölkerung und der immer besser werdenden Versorgung zu einer Abnahme der Mortalität nach einem Schlaganfallereignis kommt. Dies gelingt jedoch nur zum Preis einer höheren Behinderungsrate unter den Überlebenden und auf Kosten des Gesundheitssystems. Geschätzt wird diese finanzielle Belastung in den nächsten 20 Jahren auf 108 Milliarden Euro für die direkte Versorgung der Schlaganfallpatienten nur innerhalb Deutschlands (9).

1.3 Arterielle Blutversorgung des Gehirns und Symptome des Schlaganfalls

Abhängig von der Art des vaskulären Syndroms ergibt sich ein buntes Bild an klinischen Symptomen nach einem Schlaganfall. Es soll in diesem Abschnitt der Arbeit nur ein grober Überblick über die häufigsten Symptome gegeben werden.

Einteilen lässt sich die arterielle Blutversorgung des Gehirns in einen vorderen (Karotisstromgebiet) und hinteren Kreislauf (vertebrobasiläres Stromgebiet), welche über den Circulus arteriosus Willisi miteinander in Kontakt stehen.

Die Arteria carotis interna teilt sich am Karotis-T in die beiden Endäste, die A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri media (MCA) auf. Der stärkere Ast, die MCA, verzweigt sich weiter in 4 Segmente (M1-M4) (8).

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit Verschluss der proximalen A. cerebri media (M1/M2) berücksichtigt.

Die Aufzweigungen des Hauptstamms der A. cerebri media weisen verschiedene Varianten auf und können somit unterschiedlich große Bereiche perfundieren. Nach einem ischämischen Schlaganfall kommt es daher zu einer divergierenden Klinik. Als Symptomatik steht jedoch typischerweise die kontralaterale brachiofazial betonte Halbseitenlähmung (Hemiparese) im Vordergrund. Es können Sensibilitätsausfälle und je nach betroffener Hemisphäre kortikale, also die Hirnrinde betreffende Zeichen wie Wahrnehmungsstörungen (Neglect) oder Sprachstörungen (Aphasie) hinzukommen (8).

Im hinteren Stromgebiet entsteht nach der Vereinigung der beiden Aa. vertebrales die A. basilaris, diese teilt sich wiederrum am Basilariskopf in die beiden Aa. cerebri posteriores auf. Bei Verschluss der A. basilaris (sog. Basilaristhrombose = BAO) handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Situation, da es hierbei zu einem Funktionsverlust von Hirnstamm und Kleinhirn kommen kann. Typischerweise treten gekreuzte Symptome, also ipsilaterale Hirnnervenausfälle und eine kontralaterale Hemiparese, bis hin zur Tetraparese auf, darüber hinaus kann es zu Schwindel und Doppelbildern kommen. Typische Kleinhirnsymptome beschreibt die Trias aus einer Augenbewegungsstörung (Nystagmus), einer Sprechstörung (Dysarthrie) und einer zielgerichteten rhythmischen Bewegungsstörung (Intensionstremor).

Die A. cerebri posterior versorgt insbesondere den okzipitalen Kortex und anteilig den Thalamus. Die Symptomatik betrifft hierbei insbesondere das Gesichtsfeld. So kommt es klassischerweise zu einer homonymen Hemianopsie, eventuell von einer Bewusstseinsstörung begleitet (2, 8).

1.4 Bildgebende Diagnostik bei Schlaganfallverdacht

Als wichtigste apparative Untersuchung bei Schlaganfallpatienten gilt nach wie vor die kraniale Computertomografie (CCT), welche bei akut betroffenen Patienten ohne Verzug durchzuführen ist. Diese dient vor allem dem Ausschluss einer intrazerebralen Blutung als wichtigste Kontraindikation für eine systemische intravenöse Thrombolyse. Darüber hinaus kommt sie auch in der Detektion von Infarktfrühzeichen und der Lokalisation von infarziertem Gewebe zum Einsatz (3).

Eine Magnetresonanztomografie (MRT) ist als Alternative einsetzbar, allerdings nur, wenn diese schnell zur Verfügung steht und eine Gradienten-Echo-Sequenz zum Blutungsausschluss möglich ist. Während CCT und MRT innerhalb des Thrombolyse-Zeitfensters von 4,5 Stunden gleich sensitiv sind, ist die MRT nach Ablauf des Zeitfensters und bei unklarer Klinik vorzuziehen (3, 13, 14). Außerdem wird sie vor allem bei Verschlüssen im hinteren Blutkreislauf empfohlen, da Infarktfrühzeichen im Bereich des Hirnstamms schlecht erkennbar sind (15).

Im Mittelpunkt der Frühdiagnostik des proximalen intrakraniellen Gefäßverschlusses stehen inzwischen die CT- und MR-Angiografie (CTA/MRA), sowie die CT-Perfusion (CTP). Diese Bestandteile des sogenannten Stroke-Protokolls (CCT + CTP + CTA) bilden eine wichtige Grundlage, die Entscheidung zur möglichen interventionellen Rekanalisationstherapie besser fällen zu können. Das Stroke-Protokoll gilt vor allem für den ischämischen Schlaganfall im vorderen Stromgebiet (13).

Zur genauen Lokalisation und endgültigen Diagnose eines Verschlusses dient die invasive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) (3).

Seit 1981 von Astrup et al. der Begriff der „ischämischen Penumbra“ definiert wurde, ist klar, wie wichtig eine Diagnostik nicht nur in Hinblick auf das Ausmaß des eigentlichen Schlaganfallkerns ist, sondern viel mehr zur Identifizierung des „tissue at risk“, des an den Schlaganfall angrenzenden Randzonengewebes dient. Genau dieses Gewebe besitzt nach frühzeitiger Wiederherstellung der Perfusion die Fähigkeit zur Regeneration, sodass der Stellenwert einer

Identifizierung dieses Areals nicht überschätzt werden kann. Berechnet wird die Größe dieses Areals über das sogenannte „Mismatch“, also die Größendifferenz der Infarktläsionen in der diffusionsgewichteten (DW) und perfusionsgewichteten (PW) MRT (16, 17). Sogar 8 bis 9 Stunden nach Symptombeginn findet sich noch potentiell regenerationsfähiges Gewebe.

Durch die konsequente Anwendung dieser bildgebenden Techniken können Patienten ausfindig gemacht werden, welche auch noch über das empfohlene Zeitfenster hinaus von einer nachfolgenden Therapie profitieren können (18, 19).

1.5 Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des Schlaganfalls

Die Grundlage der Akuttherapie des Schlaganfalls bildet im Sinne der Prämissen „time is brain“ die schnellstmögliche Aufnahme auf eine Stroke-Unit (Schlaganfalleinheit) mit möglichst frühem Therapiebeginn. Wichtige Basismaßnahmen, die auf dieser Schlaganfalleinheit durchgeführt werden sollten, sind das konsequente Monitoring der Vitalparameter, insbesondere des Blutdrucks und der Körpertemperatur, die Kontrolle des Elektrolytstatus und des Blutzuckers sowie die Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung (1).

Seit der wegweisenden Arbeit von Del Zoppo et al. 1992 gilt die systemische intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) als geeignete Akuttherapie des Schlaganfalls (20). Als erste randomisierte plazebokontrollierte Multi-Center-Studie, welche die Wirksamkeit von rt-PA in einer Dosierung von 0,9mg/kg Körpergewicht innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden bestätigte, erwies sich die NINDS-Studie aus dem Jahre 1995 (21). Im Rahmen der randomisierten, plazebokontrollierten doppelblinden ECASS-III-Studie zeigten Hacke et al. einige Jahre später auf, dass eine intravenöse Thrombolysetherapie mit Alteplase auch bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn zu einem signifikant verbesserten klinischen Outcome der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall führte (22) (23).

Seit 2012 findet sich die Empfehlung zur systemischen Thrombolyse (0,9 mg rt-PA/kg KG; maximale Dosis 90 mg; 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss als Infusion über 60 min) im 4,5-Stunden-Fenster

in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (1).

In einer aktuellen Neuerung der Leitlinie aus dem Jahr 2016 gilt eine intravenöse Thrombolyse bei ausgewählten Patienten sogar innerhalb eines Zeitfensters von bis zu 6 Stunden als gerechtfertigt, jedoch handelt es sich dabei noch um einen individuellen Heilversuch (24).

Das Zeitfenster bei Verschluss der A. basilaris gestaltet sich schon aufgrund der Schwere der Erkrankung als deutlich variabler als bei einem Infarkt im vorderen Stromgebiet. Die DGN empfahl bis vor kurzem als erste Wahl bei Basilarisverschluss die invasive intraarterielle Thrombolyse (IAT) mit thrombusnaher Applikation von Plasminogenaktivatoren (1), obwohl die Ergebnisse der BASICS-Studie, in welcher eine prospektive Untersuchung des Outcomes unter verschiedenen Therapieverfahren bei Basilaristhrombose stattfand, keinen Vorteil der IAT gegenüber der IVT aufzeigen konnten (25). Strbian et al. konnten 2013 sogar zeigen, dass eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA oder Heparin innerhalb von 48 Stunden zu einem guten Outcome bei der Hälfte der Patienten mit Basilarisokklusion (BAO) führte. In der aktualisierten Leitlinie der DGN findet sich nun auch bei Basilarispatienten die Empfehlung zur schnellstmöglichen intravenösen Thrombolyse mit rt-PA (24).

Im vorderen Stromgebiet bezogen sich gegebene Empfehlungen zur IAT vor allem auf die multizentrische randomisierte PROACT-II-Studie, welche einen Vorteil der intraarteriellen Anwendung von Fibrinolytika (Prourokinase) gegenüber der IVT innerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters bei Verschluss der A. cerebri media belegte (1, 26). Mattle et al. empfahlen 2008 sogar die intraarterielle vor der intravenösen Lyse bei Verdacht auf einen Verschluss der A. cerebri media, obwohl die Patienten in der IAT-Gruppe sogar schwerer betroffen waren und die TTT (= time to treat, Zeit bis zur Behandlung) wesentlich länger war (27). Dieser intraarterielle pharmakologische Ansatz wurde in den darauffolgenden Jahren nur noch von einzelnen Forschungsgruppen weiter verfolgt.

Denn als weitere endovaskuläre Therapieform stellt die mechanische Rekanalisation (EMR) als Alternative oder bestenfalls als Ergänzung zur IVT seit einigen Jahren den wichtigsten Untersuchungsbestandteil vieler

renommierten Studien dar und somit die intraarterielle Thrombolyse weitestgehend in den Schatten.

Es stehen heute verschiedene Systeme zur Verfügung, die den Thrombus aspirieren, extrahieren oder fragmentieren können. Als gängigste und von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Rekanalisationswerkzeuge seien an dieser Stelle die Penumbra-, MERCI-, TREVO- und Solitaire-Systeme erwähnt.

Das bis vor kurzem am häufigsten verwendete Penumbra-System basiert auf einer kombinierten Thrombusaspiration und -extraktion, während es sich bei dem MERCI-Device um einen Retriever mit Fangkörbchen handelt (8, 28). Bei den TREVO- und Solitaire-Devices handelt es sich um selbstexpandierende temporäre Stents, welche im Vergleich mit dem MERCI-Device deutlich bessere Ergebnisse zeigten (29, 30).

Die Effizienz, Sicherheit und Schnelligkeit des Solitaire-Stents in der Extraktion von Blutgerinnseln aus der A. cerebri media und A. basilaris wurden in mehreren Studien, allen voran die SWIFT-Studie, aufgezeigt, sodass dieser momentan als effektivstes Device gilt (30-32).

Wie auch in dieser Arbeit steht im wissenschaftlichen Fokus der letzten Jahre, wie bereits erwähnt, die Kombinationstherapie von intravenöser Thrombolyse mit der endovaskulären mechanischen Rekanalisationsmethodik. Konnten große Studien, welche im Jahre 2013 erschienen sind (MR RESCUE, IMS, SYNTHESIS), noch keinen Vorteil der kombinierten Therapie gegenüber der alleinigen systemischen Thrombolyse zeigen, so konnten im New England Journal of Medicine erschienene Studien des Jahres 2015 neue Erkenntnisse ans Tageslicht bringen (33-35). Jede dieser Studien (ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) zeigte einen deutlichen Vorteil der kombiniert endovaskulär therapierten Patienten gegenüber der IVT-Kontrollgruppe (36-39). Die EXTEND-IA und SWIFT-PRIME Studie wurden sogar vorzeitig beendet, da die Effektivität der zusätzlich erfolgten endovaskulären Therapie (in Form des Solitaire-Stents) extrem hoch war.

Aktuelle Meta-Analysen des Jahres 2016 bestätigen darüber hinaus die Effektivität und Sicherheit der kombinierten endovaskulären Therapieverfahren,

insbesondere mit dem Solitaire-Stent-Retriever bei langstreckigen Verschlüssen (40-43).

Diese neuen Ergebnisse leiten aktuell ein Umdenken in der Therapie des akuten Schlaganfalls ein, sodass eine Aufnahme der neuen Erkenntnisse in die Leitlinien der DGN und ESO (European Stroke Organisation) im Frühjahr 2016 erfolgte. Die mechanische Rekanalisation wird vor allem in den ersten 6 Stunden nach Symptombeginn empfohlen und kann sowohl bei Verschlüssen im vorderen als auch hinteren Stromgebiet erfolgen, insbesondere wenn diese langstreckig sind, eine intravenöse Thrombolyse keinen ausreichenden Effekt erzielte oder aufgrund bestehender Kontraindikationen nicht durchgeführt werden kann. Dann empfiehlt die DGN neuerdings die mechanischen Verfahren sogar als Erstlinien-Therapie (24).

In Kooperation mit den regionalen Kliniken wird am Klinikum Großhadern - wie auch in dieser Arbeit - seit einigen Jahren Priorität auf das sogenannte Bridging-Konzept gelegt. Erfolgt die Diagnose eines akuten proximalen intrakraniellen Verschlusses in einem regionalen Krankenhaus ohne Stroke-Unit, wird unter telemedizinischer Anleitung mit einer dosisreduzierten intravenösen Lyse mit rt-PA die Zeit überbrückt, bis der Patient notfallmäßig in eine Klinik mit der Möglichkeit zur endovaskulären Behandlung verlegt wurde. Die Entscheidung über das jeweilige weitere Behandlungsverfahren wird, falls überhaupt noch nötig, vor Ort je nach Lokalisation und Ausmaß des Thrombus, sowie nach interdisziplinärer Einschätzung des Neurologen und Neuroradiologen gefällt (44) (45) (1).

1.6 Prädiktive Faktoren zum Outcome bei Schlaganfallpatienten

Für die Planung und den Vergleich von klinischen Studien, sowie die frühzeitige individuelle Abschätzung des Outcomes eines Patienten bedarf es der Bestimmung von prädiktiven bzw. prognostischen Faktoren. Unter einem prognostischen Faktor versteht man eine objektiv messbare klinische oder biologische Eigenschaft, die Informationen zum wahrscheinlichen Outcome einer Krankheit liefert. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim prädiktiven Faktor um eine klinische oder biologische Eigenschaft, die Informationen zum

Nutzen einer bestimmten Therapieform bereitstellt und somit den Vorteil einer Subgruppe der Studienpopulation gegenüber einer anders therapierten Gruppe zulässt (46). Im Folgenden sollen beide Begriffe synonym verwendet werden.

Nach wie vor handelt es sich bei Alter und Schlaganfallschwere (klinisch als NIHSS gemessen bzw. Größenbestimmung und Lokalisierung in der Bildgebung) um die wichtigsten prädiktiven Parameter des Outcomes beim akuten Schlaganfall (47-50).

1.7 Ziel der Arbeit

Beim Schlaganfall handelt es sich um eine der häufigsten Ursachen für die weltweit herrschende Morbidität. Zwar kommt es dank der immer fortschrittlicheren akutmedizinischen Versorgung jährlich zu einer Abnahme der Mortalitätsrate, jedoch steigt dadurch auch die Zahl der Patienten, welche aufgrund der bestehenden Residuen des Schlaganfalls ihre Selbstständigkeit verlieren und im Alltag Hilfe benötigen.

Als Maßzahl des Ausmaßes der Behinderung wurde in dieser Arbeit der modified Rankin Scale (mRS) verwendet, welcher auch in der aktuellen Literatur als wichtigster Parameter des Outcomes gilt (36-39, 51).

Das gemeinsame Ziel dieser und mehrerer 2015 im New England Journal of Medicine erschienenen Studien bestand darin, die empfohlene Therapie des akuten Schlaganfalls zu optimieren. Einige Zeit nach Erhebung der Daten für diese Arbeit, erhalten viele der hier und in erwähnten Studien gewonnenen Erkenntnisse nun glücklicherweise auch Einzug in die Leitlinien. In diesen wird bekräftigt, dass kombiniert endovaskulär behandelte Patienten einen Vorteil gegenüber Patienten, die nur eine intravenöse Thrombolyse erhielten, besitzen. Es bleibt zu hoffen, dass durch diese neuen Erkenntnisse die Mortalitätsrate des Schlaganfalls weiter gesenkt werden kann, aber auch etwaige Folgeschäden durch eine schnellstmögliche und effektive Behandlung minimiert werden können, um so eine größere Lebensqualität der Überlebenden zu ermöglichen.

Bei allen Patienten dieser Arbeit erfolgte ebenfalls eine kombinierte endovaskuläre Therapie, bei der nach erfolgter leitliniengerechter intravenöser Thrombolyse die Möglichkeit zu einer endovaskulären Behandlung (EMR oder IAT) bestand, falls diese in der Gefäßdarstellung noch als nötig erachtet wurde.

Durch den Vergleich des zum Zeitpunkt des Schlaganfalls erhobenen mRS (mRS akut) und des Langzeit-mRS (LZ mRS) zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung konnte eine Aussage über die Erholung innerhalb des Kollektivs getroffen werden. Der Vergleich mit den Interventionsgruppen randomisiert-kontrollierter Studienkollektive ließ eine Aussage über die Effektivität des kombinierten endovaskulären Verfahrens zu.

Das Besondere dieser Arbeit lag in dem langen Nachbeobachtungszeitraum, denn in der Literatur finden sich die meisten Daten zum Gesundheitszustand der Patienten nach 3 Monaten, obwohl die Rehabilitationsphasen nach ischämischer Schädigung des Gehirns meist wesentlich länger andauern.

Neben der Erhebung des mRS als Parameter des Langzeit-Outcomes, wurde das Kollektiv der vorliegenden Arbeit am Telefon ganzheitlich und ausführlich sowohl auf physisches als auch psychisches Befinden befragt. Es entstand dadurch ein genaues Abbild der aktuellen Lebenssituation, der Einschränkungen im Alltag, des sozialen Umfeldes sowie der psychischen Beeinträchtigung der Patienten.

Als objektivierbares Messinstrument zur Lebensqualität wurde außerdem der „SF-36-Fragebogen“, in modifizierter, weil auf die lange Nachbeobachtungsphase angepasster Form verwendet. Zur Interpretation der Ergebnisse wurden die Mittelwerte der verschiedenen Kategorien daraufhin mit einer genormten Stichprobe der gesunden Normalbevölkerung sowie mit zwei Schlaganfallkollektiven verglichen.

In Hinblick auf das Bestreben, eine zufriedenstellende Versorgung der Patienten im Klinikum Großhadern zu gewährleisten, bekamen die Patienten die Möglichkeit, ihren Aufenthalt in einem weiteren Fragebogen zu bewerten.

Von allen zum Zeitpunkt der Befragung verstorbenen Patienten wurde eine Überlebenszeitanalyse angefertigt, um den Gipfel der Sterblichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt zu definieren und die Mortalitätsrate mit der Literatur zu vergleichen, um so eine Aussage über die Sicherheit der kombinierten endovaskulären Therapie tätigen zu können.

Das Ziel der ausgiebigen Aktenrecherche war, neben der Charakterisierung des Patientenkollektivs, die Zusammenstellung von Daten für das Auffinden von prädiktiven Faktoren, welche einen Einfluss auf das Langzeit-Outcome der Patienten ausüben könnten. Die Berechnung erfolgte in Kreuztabellen im Rahmen einer univariaten Analyse mit anschließender logistischer Regressionsanalyse. Das Wissen um diese prädiktiven Faktoren diente der Einschätzung der späteren Prognose von Schlaganfallpatienten. Im Idealfall besäßen diese Variablen eine Aussagekraft über den Krankheitsverlauf, das Überleben und die Langzeiterholung der Patienten und könnten dadurch den behandelnden Arzt in der Entscheidung für ein entsprechendes Therapieverfahren unterstützen.

Das Besondere dieser Arbeit lag darüber hinaus in der getrennten Untersuchung der prädiktiven Faktoren für das Langzeit-Outcome der nach verschiedenen vaskulären Stromgebieten unterteilten Subgruppen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Patienten der ausgewählten Population erlitten zwischen 2006 und 2011 einen ischämischen Schlaganfall. Sie wurden durch einen Notarzt in die Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern gebracht, von einem regionalen Krankenhaus in Bayern nach Großhadern zur weiteren Behandlung verlegt oder befanden sich bereits aufgrund anderer Aufnahmegründe stationär im Hause.

Die verlegten Patienten stammten zum Teil aus einem der mittlerweile 19 am telemedizinischen Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern (TEMPiS) teilnehmenden Häusern (52).

Im Rahmen des TEMPiS werden die regionalen Kliniken per Videokonferenz von den Schlaganfall-Zentren in München Harlaching und Regensburg dazu angeleitet, eine systemische Thrombolyse mit rt-PA durchzuführen (53). Bestand die Indikation zur möglichen endovaskulären Rekanalisation des Gefäßes, wurden die Patienten in das Klinikum Großhadern zur weiteren Gefäßdiagnostik und Behandlung verlegt. Patienten, welche demnach mit rt-PA "gebrügt" wurden, erhielten laut Müller et al. die Chance auf eine bessere Prognose (54).

In dieser Arbeit wurden sowohl Patienten mit akutem Verschluss einer Hirnarterie der vorderen Gefäßzirkulation (A. carotis interna mit Carotis-T, A. carotis media mit Endästen M1 und M2), als auch Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der hinteren Gefäßzirkulation (A. basilaris und Endäste) betrachtet. Weder Alter, noch Höhe des NIHSS galten als Ausschlusskriterien.

Eingeschlossen in die weiterführenden statistischen Berechnungen wurden alle Patienten, die eine systemische Lysetherapie innerhalb eines definierten Zeitfensters (vordere Zirkulation 4,5 Stunden; hintere Zirkulation 6 Stunden) erhielten und bei denen ein Verschluss in der Bildgebung gesichert werden konnte.

2.2 Datenerfassung

Die Daten der Patienten wurden einerseits über die Krankenakten des Archivs des Klinikums Großhadern, andererseits über die elektronische Datenbank (LAMP) des Klinikums Großhadern erfasst.

Hierzu wurden Notarzteinsatzprotokolle, Anamnese- und Aufnahmebögen der Stationen, Zuverlegungsberichte der regionalen Krankenhäuser, Stationskurven, interne Verlegungsberichte, Konsiliarbefunde, OP-Berichte und Narkoseprotokolle, radiologische Befunde, bereits bestehende Excel-Tabellen zu den Patientendaten sowie Entlassungsbriebe und Totenscheine gesichtet.

Es folgte eine Recherche der Telefonnummern in den Patientenakten und im LAMP sowie in Telefonbuch und Internet. Im telefonischen Interview wurden daraufhin entweder die Patienten persönlich befragt oder, falls nicht anders möglich, deren Angehörige beziehungsweise Pflegekräfte (s. Anhang i).

Aus diesen Angaben konnte als Parameter des Langzeit-Outcomes der "modified Ranking Scale" (Langzeit-mRS) extrahiert werden.

Falls damit einverstanden, erhielten die Patienten eine Patienteninformation (s. Anhang ii) und Einverständniserklärung mit der Studie und der anonymisierten Verwendung der erhobenen Daten (s. Anhang iii). In dem Kuvert befanden sich auch der SF-36-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Behandlung am Klinikum Großhadern (s. Anhänge iv/v).

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in Excel-Kalkulationstabellen (Microsoft 2011), wobei qualitative Merkmale in binäre Zahlencodes umgewandelt wurden und quantitative Daten direkt übernommen oder in Kategorien klassiert wurden.

Trotz großer Bemühungen kam es vor, dass Daten aufgrund einer unvollständigen Dokumentation nicht erhoben werden konnten. Waren der "Glasgow Coma Scale" (GCS) oder der "National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS) nicht in den Akten vermerkt worden, erfolgte eine retrospektive Schätzung der Werte. Falls auch dies nicht zuverlässig möglich war, konnte der Tabellenplatz nur als "fehlend" gekennzeichnet und nicht in die spätere

Berechnung einbezogen werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Nach Import der Tabellen in das Programm IBM SPSS Statistics (Version 20 und 21) wurden die Daten größtenteils dichotomisiert und konnten für weiterführende statistische Berechnungen verwendet werden.

2.2.1 Demographische Daten und Eckdaten des Klinikaufenthalts

Nach Sichtung der Akten und Arztbriefe ließen sich von jedem Patienten Alter und Geschlecht ermitteln und der Altersmedian des Patientenkollektivs berechnen. Das Behandlungsjahr, der Aufnahmeort und die Zeit bis zum Erreichen des erstbehandelnden Krankenhauses wurden ebenfalls recherchiert. Aus diesen Angaben konnten die Liegedauer auf der Intensivstation I2 des Klinikums Großhadern sowie die Dauer des kompletten Klinikaufenthalts ermittelt werden. Es erfolgte darüber hinaus eine Dokumentation der Einrichtung, in die der Patient verlegt wurde, um diese im Rahmen des Follow-ups kontaktieren zu können. Der Nachbeobachtungszeitraum konnte als Differenz zwischen dem Datum des telefonischen Follow-ups und dem Datum des Schlaganfallereignisses berechnet werden.

In den nachfolgenden Tabellen des Abschnitts 2.2 finden sich alle verwendeten Variablen sowie die entsprechende Erläuterung der jeweiligen Variable und deren Einheit oder Kodierung (meist als dichotomisierte Variante). Durch die Dichotomisierung, also Zweiteilung der Variable, konnten Subgruppen gebildet werden, welchen die Patienten zugeordnet werden konnten. Diese Zuordnung ermöglichte eine spätere Kreuzung der Variablen mit dem LZ mRS in den Vierfeldertafeln der univariaten Analyse.

Tabelle 1 Demographische Daten und Eckdaten des Klinikaufenthalts

Variable	Erläuterung	Einheit/Kodierung
Patienten-ID		01 - 121
Alter bei Ereignis		in Jahren

Patienten und Methoden

Alter Median	Alter bei Aufnahme nach Median (68 Jahre) klassiert	1 = < Median 2 = ≥ Median
Geschlecht		1 = Männlich 2 = Weiblich
Behandlungsjahr		1 = 2009 - 2011 2 = 2006 - 2008
Aufnahmeort	Erstbehandelndes Krankenhaus	1 = regionales Krankenhaus 2 = Klinikum Großhadern
Intervall Ereignis bis Aufnahme	Zeit bis zum Erreichen des erstbehandelnden Krankenhauses	in Stunden
Dauer Klinik	Liegendauer insgesamt in Klinik	in Tagen
Dauer I2	Verweildauer auf Intensivstation	in Tagen
Nachbeobachtung	Nachbeobachtungszeitraum	in Monaten/Jahren

2.2.2 Anamnese und klinische Untersuchung vor Therapiebeginn

In der Akutsituation wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, welche den Fokus auf den Bewusstseinszustand des Patienten und die neurologischen Defizite setzte. Um die Schwere des Schlaganfalls durch einen objektivierbaren Score ausdrücken zu können, waren die Untersucher dazu angehalten, den National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) des Patienten zu ermitteln. Der Glasgow-Coma-Scale (GCS) wurde in den meisten Fällen bereits vom Notarzt eruiert.

Als Parameter des akuten Outcomes des Patienten diente der modified Rankin Scale (mRS akut).

Der Patient oder seine Angehörigen wurden außerdem bezüglich Vorerkrankungen und Risikofaktoren befragt, um Kontraindikationen bezüglich

Patienten und Methoden

einer systemischen Thrombolyse zu eruieren. Aus diesen Angaben ließ sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Charlson-Komorbiditätindex der Patienten ermitteln.

Weiter unten findet sich eine ausführliche Erklärung sämtlicher verwendeter Scores.

Tabelle 2 Anamnese und klinische Untersuchung vor Therapiebeginn

Variable	Erläuterung	Einheit/Kodierung
GCS	Glasgow-Coma-Scale	3 - 15 Punkte
GCS klassiert	Glasgow-Coma-Scale klassiert nach der Intubationsindikation	0 = > 8 Punkte
		1 = ≤ 8 Punkte
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	0 - 42 Punkte
NIHSS Median	Kategorisierung des NIHSS nach Median (16)	0 = < Median 1 = ≥ Median
NIHSS Summenscore	Einteilung des Schweregrades des Schlaganfalls nach dem NIHSS-Summenscore	0 = no stroke 1 = minor stroke 2 = moderate stroke 3 = moderate/severe stroke 4 = severe stroke
Charlson-Index	Charlson-Komorbiditäts-Index	0 - 32 Punkte
Charlson	Kategorisierung des Charlson-Komorbiditäts-Index	1 = 0 - 2 Punkte 2 = ≥ 3 Punkte
Risikofaktoren	Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren	1 = < 2 Stück 2 = ≥ 2 Stück

Patienten und Methoden

Prodromi	Vorzeichen/Frühsymptome des Schlaganfalls	0 = nein 1 = ja
mRS akut	Outcome nach dem modified Rankin Scale im Akutstadium	0 = keine Symptome 1 = leichte Beschwerden oder Symptome 2 = leichte Behinderung 3 = mäßige Behinderung 4 = schwere Behinderung 5 = schwerste Behinderung 6 = verstorben
mRS akut klassiert	modified Rankin Scale im Akutstadium klassiert in gutes und schlechtes Outcome	1 = mRS 0 - 2 (gutes Outcome) 2 = mRS 3 - 6 (schlechtes Outcome)
Stationär verstorben	in Akutphase in Klinik verstorben	0 = nein 1 = ja

Glasgow Coma Scale (GCS):

Der 1974 in Glasgow durch Teasdale et al. entwickelte GCS beurteilt Tiefe und Dauer eines eingeschränkten Bewusstseinszustandes oder Komas. Bestandteile sind neben der besten motorischen Antwort des Patienten die beste verbale Antwort und die Fähigkeit zum Augenöffnen.

Dieser Score ist sehr praktikabel, da er sowohl von Ärzten als auch Schwestern in einer neurologischen bzw. neurochirurgischen Abteilung und auf jeder Normalstation durchgeführt werden kann.

Der maximal erreichbare Wert besteht aus 15 Punkten und ist somit als Normalbefund bei vollem Bewusstsein definiert, während ein Wert von 3 ein tiefes Koma determiniert (55).

Der GCS wurde für die hier vorliegende Studie größtenteils aus den

Patienten und Methoden

Notarzteinsatzprotokollen erhoben.

Tabelle 3 Ermittlung des Glasgow Coma Scales nach Teasdale et al. 1974 beim Erwachsenen

Kriterium	Reaktion	Punktzahl
Augen öffnen	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Beste verbale Antwort	konversationsfähig, orientiert	5
	Konversationsfähig, desorientiert	4
	unzusammenhängende Worte, inadäquat	3
	unverständliche Laute	2
Beste motorische Antwort	keine Reaktion	1
	befolgt Aufforderungen	6
	gezielte Schmerzabwehr	5
	ungezielte Schmerzabwehr	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Summe		3 - 15 Punkte

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS):

Bei dem NIHSS handelt es sich um einen erstmalig 1989 durch eine Forschergruppe der Universität Cincinnati beschriebenen akuten Schlaganfall-Score. Dieser ermöglicht in der neurologischen Untersuchung eine quantitative Erhebung des Bewusstseinszustandes und der nach ischämischem Schlaganfall entstandenen Defizite - und dies in einer mittleren Zeit von 6,6 min, was ihn im Klinikalltag äußerst praktikabel macht.

Er kommt sowohl in der Entscheidungsfindung für die richtige Therapieform als auch in der Verlaufsbeurteilung zum Einsatz (56). Abstand von einer intravenösen Thrombolysetherapie sollte laut der DGN nämlich dann genommen werden, wenn in der Untersuchung ein NIHSS von über 25 Punkten auffällt. Das Risiko von Sekundärblutungen wäre dann als zu hoch einzustufen (1). Neu ist jedoch die Empfehlung zur systemischen Thrombolyse auch bei geringem Schlaganfallschweregrad, in welchem Fall früher noch ein zurückhaltendes Vorgehen befürwortet wurde (24).

Das Instrument setzt sich aus 15 Kategorien zusammen, heute gebräuchlich ist allerdings eine modifizierte Version, der mNIHSS. Der mNIHSS erwies sich im Verlauf als Score mit hoher statistischer Power, Zuverlässigkeit und leichterer Handhabung im klinischen Alltag (57, 58).

Die Reliabilität der deutschen Version des NIHSS, welche auch in der hier vorliegenden Arbeit verwendet wurde, wurde durch Berger et al. bestätigt (59). Diese Version umfasst Fragen zu den Bereichen Bewusstseinszustand, Augenbewegung, Gesichtsfeld, mimische Muskulatur, Bewegung der Extremitäten, Koordination der Extremitäten, Sensibilität, Sprachproduktion und -verständnis, Sprechfunktion und Aufmerksamkeit. Der nicht-pathologische Normalbefund entspricht einem Zahlenwert von 0 Punkten während ein maximal erreichbarer Wert von 42 Punkten einem sehr schweren Schlaganfallgeschehen entspricht (s. Anhang vi).

Zur Klassierung des NIHSS in 5 Schweregrade wurde eine Einteilung in sogenannte NIHSS-Summenscores vorgenommen.

Patienten und Methoden

Tabelle 4 Bestimmung des Schweregrades nach dem NIHSS-Summenscore

Schweregrad	NIHSS-Summenscore
no stroke	0 Punkte
minor stroke	1 - 4 Punkte
moderate stroke	5 - 15 Punkte
moderate/severe stroke	16 - 20 Punkte
severe stroke	21 - 42 Punkte

Charlson-Komorbiditätsindex:

Seit der Entwicklung des Index im Jahre 1987 ist eine sinnvolle Klassifizierung des Komorbiditätszustandes des Patienten möglich. Auch eine Vorhersage über das Mortalitätsrisiko aufgrund von bestehenden Vorerkrankungen ist durch den Index möglich, so konnte in der Studie von Charlson et al. eine Ein-Jahres-Sterblichkeit von 85% bei einem Wert von über 5 Punkten beobachtet werden (60).

Zur Ermittlung des Scores werden den 18 unterschiedlich gewichteten Nebendiagnosen ein Wert von 1, 2, 3 oder 6 Punkten zugewiesen. Der Summenscore lässt sich über die Addition der Werte errechnen, die maximale Punktzahl liegt bei 37 Punkten.

Tabelle 5 Ermittlung des Charlson-Komorbiditätsindex nach Charlson et al. 1987

Punktwert der Erkrankung	Erkrankung
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz pAVK Zerebrovaskuläre Erkrankung Chronische Lungenerkrankung Kollagenose Ulkuskrankheit Leichte Lebererkrankung Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)

2	Hemiplegie Moderate oder schwere Nierenerkrankung Diabetes mellitus (mit Endorganschäden) Tumorerkrankung (solider Tumor) Leukämie Lymphom
3	Moderate oder schwere Lebererkrankung
6	Metastasierter solider Tumor AIDS

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Neben den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für ein Schlaganfallereignis wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft oder sozioökonomischer Status, spielen die beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren eine herausragende Rolle.

Allen voran muss die arterielle Hypertonie, als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor in der Entstehung eines ischämischen Geschehens, erwähnt werden. Von 10 Patienten, die in Folge eines Schlaganfalls verstarben, hätten vier gerettet werden können, wäre ihr Blutdruck optimal eingestellt gewesen. Zwei Fünftel der Verstorbenen unter 65 Jahren können mit einem vorangehenden Nikotinabusus assoziiert werden.

Diese Beispiele demonstrieren, wie wichtig eine Eruierung der Risikofaktoren bei den Schlaganfallpatienten sowohl für die Einleitung einer Sekundärprophylaxe, als auch in der Prognoseeinschätzung des Patienten ist (2, 10).

In der nachfolgenden Tabelle finden sich die häufigsten, in dieser Population ermittelten Risikofaktoren. Erläuterungen und Normwerte wurden dem „Herold – Innere Medizin“ entnommen. (61)

Patienten und Methoden

Tabelle 6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren mit Normwerten nach Herold et al. 2011

Risikofaktor (RF)	Erläuterung	Nichtpathologische Normwerte
Arterielle Hypertonie	Erhöhter Blutdruck	Systolisch 120-129 mmHg Diastolisch 80-84 mmHg
Diabetes mellitus	Chronische Hyperglykämie durch Störung der Insulinsekretion oder -wirkung	Nüchtern-Glukose < 100 mg/dL OGTT < 140 mg/dL nach 2 h
Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie	Lipidstoffwechselstörung	Gesamt-Cholesterin < 200 mg/dL LDL < 160 mg/dL (0-1 RF) bzw. < 130 mg/dL (≥ 2 RF) HDL > 40 mg/dL Triglyceride < 150 mg/dL
Adipositas	Fettleibigkeit	BMI 18,5 - 24,9 kg/m ²
Nikotinabusus	aktueller oder ehemaliger Raucher	

Prodromalsymptome (Prodromi):

Das Wissen um auftretende Vorboten bzw. Warnsymptome eines Schlaganfalls ist nicht weit verbreitet, weshalb ihre Bedeutsamkeit von den Patienten oft nicht erkannt wird. Die Vorstellung in der Klinik erfolgt meist erst dann, wenn „richtige“ Symptome des Schlaganfalls hinzukommen, dabei hätte die frühzeitige Aufnahme des Patienten bereits Schlimmeres verhindern können. Frauen scheinen die Präsentation von Prodromi häufiger als Männer zu erleben, was aber ebenso meist erst im Rahmen einer retrospektiven Befragung erkannt wird (62).

Ein Drittel der Schlaganfälle weist keine Prodromi auf, einem Drittel gehen unspezifische Vorboten des Schlaganfalls voraus und ein Drittel der Patienten bemerkt als spezifische Prodromalsymptome flüchtige neurologische Herdsymptome (63) (64).

Diese Symptome können Stunden bis Wochen vor dem Schlaganfall

fluktuierend auftreten und äußern sich bei beginnendem vertebrobasilärem Verschluss vor allem über vestibuläre Symptome wie Doppelbilder, Schwindel, Übelkeit oder Nacken- bzw. Hinterkopfschmerzen (8).

Tabelle 7 Prodromalsymptome des Schlaganfalls

Prodromi

unspezifische Prodromi	Kopfschmerz Schwindel fluktuierende Somnolenz Übelkeit/Erbrechen Gedächtnisstörungen Verschlechterung des AZ Tachyarrhythmien Tinnitus
spezifische Prodromi	Doppelbilder/Sehstörungen Armschwäche/-parese Parästhesien Dysarthrie/Dysphagie Ataxie

Symptome des Schlaganfalls:

Je nach betroffenem Hirnareal präsentiert sich der ischämische Schlaganfall durch eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen (s. auch Abschnitt 1.3).

Alle Patienten des Kollektivs wurden in der Aufnahmeuntersuchung körperlich untersucht und die vorgefundenen Symptome dokumentiert, welche dann im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet werden konnten.

Modified Rankin Scale (mRS):

Bei dem modifizierten Rankin Scale (mRS) handelt es sich um eine durch van Swieten et al. optimierte Form des ursprünglichen Rankin Scale (65).

Die Skala des mRS reicht dabei von 0 bis 6 Punkten, wobei ein mRS von 0 eine komplette Symptomfreiheit und ein mRS von 6 den Tod des Patienten festlegt. Zwischen 0 und 6 Punkten nimmt der körperliche Behinderungsgrad des Patienten zu und definiert somit auch die zunehmende Abhängigkeit des Patienten von seiner Umgebung.

Patienten und Methoden

Tabelle 8 Einteilung des modified Rankin Scale nach van Swieten et al. 1988

mRS	Bedeutung	Erläuterung
0	Keine Symptome	
1	Keine relevante Beeinträchtigung	Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung	Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung	Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung	Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Beeinträchtigung	Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod	Verstorben infolge des Schlaganfalls

Wichtig ist in der Betrachtung des mRS der Vergleich mit dem körperlichen Gesundheitszustand des Patienten vor dem Schlaganfall, um eine bereits vorbestehende Beeinträchtigung festhalten zu können.

Die Erhebung des "mRS akut" wurde von den neurologischen Untersuchern bei Aufnahme des Patienten vorgenommen.

2.2.3 Neuroradiologische Diagnostik am Klinikum Großhadern

Die Recherche der neuroradiologischen Daten erfolgte in Kooperation mit dem neuroradiologischen Institut des Klinikums Großhadern.

Neben der Ätiologie des Geschehens interessierte vor allem die Lokalisation des Verschlusses, da Patienten mit Schlaganfall in verschiedenen Stromgebieten analysiert wurden.

Für die Bestimmung der Schlaganfallschwere waren die Ergebnisse der klinischen Untersuchung (vor allem der NIHSS) und die Befunde der

radiologischen Bildgebung wichtig, um so eine Aussage über die Prognose des Patienten tätigen und die richtige Therapieform auswählen zu können.

Zur Beschreibung der Infarktausdehnung wurden in dieser Arbeit zwei Scores verwendet, der "ASPECTS" und "MRI-based Score", welche weiter unten näher erläutert werden sollen.

Der Rekanalisationserfolg nach Intervention wurde mit dem "TICI-Score" bestimmt.

Tabelle 9 Neuroradiologische Diagnostik am Klinikum Großhadern

Variable	Erläuterung	Kodierung
Ätiologie nach TOAST	Ätiologie nach den TOAST-Kriterien	1 = Makroangiopathie/ Arterio-arterielle Embolie 2 = Kardioembolisch 3 = andere Ätiologie (Vaskulitis, Gerinnungsstörung, Dissektion) 4 = unklare Ätiologie
Ätiologie klassiert	TOAST-Kriterien klassiert	1 = kardiale Ätiologie 2 = nicht-kardiale Ätiologie
Verschluss	Lokalisation des Thrombus	1 = vordere Zirkulation 2 = hintere Zirkulation
Betroffene Stromgebiete	Klassifikation des Verschlusses nach betroffener Strombahn	1 = A. cerebri media (M1, M2) 2 = Karotis-T-Okklusion (CTO) 3 = A. basilaris (BA)
Verschluss gesichert	Verschluss in Angiographie gesichert	0 = nein 1 = ja

Patienten und Methoden

Infarktausdehnung	Infarktausdehnung in der Bildgebung	1 = Diffusionsstörung 2 = Territorialinfarkt/ begrenzter Infarkt 3 = totaler/großer Infarkt
Infarktnachweis	Infarktnachweis in Kontrollbildgebung	1 = cCT 2 = MRT 3 = beides
Infarktlokalisation	betroffene Gehirnareale	
ASPECTS	abgewandelter CT - Score bei Verschluss der A. cerebri media	1 = kortikal 2 = tief 3 = tief und kortikal
MRI-based-Score	MRT - Score bei Verschluss der A. basilaris	0 - 10 Punkte
Rekanalisation erreicht	Rekanalisation nach Therapie erreicht	0 = nein 1 = ja
TICI	Reperfusionsrate des Gefäßes nach Therapie	Grad 0, 1, 2, 3
TICI2+	TICI 2 oder besser	0 = nein 1 = ja

Ätiologie (TOAST-Klassifikation):

Die 1993 im Rahmen der Studie von Adams et al. entwickelte TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) definiert eine Einteilung in verschiedene Ätiologie-Subtypen, um bessere Aussagen zu Prognose, Outcome und Management des ischämischen Schlaganfalls zu ermöglichen (4).

Die Klassifizierung in fünf Untergruppen erfolgt hierbei nach ausgiebiger Ursachenabklärung, als wichtigste diagnostische Verfahren wären die extra-

und transkranielle Doppler- und Duplexsonographie, die zerebrale Schnittbildgebung sowie das Langzeit-EKG und die Echokardiographie zu nennen (3).

Die Inzidenzraten der verschiedenen Subtypen wurden von Kolominsky-Rabas et al. epidemiologisch unter Verwendung der Daten des Erlanger-Schlaganfallregisters untersucht. Mit 30 % handelt es sich bei der kardialen Embolie (meist im Rahmen eines Vorhofflimmern) um die häufigste Ätiologieform, gefolgt von der Mikroangiopathie mit 26 % und der Makroangiopathie mit 15 % Inzidenz (66).

Patienten mit mikroangiopathischer Ätiologie des Schlaganfalls, bei der es zu einer Beteiligung von distalen Gefäßen im vorderen oder hinteren Stromgebiet kommt, wurden im Rahmen dieser Studie vernachlässigt, da lediglich proximale arterielle Verschlüsse untersucht wurden.

Die Erläuterungen und diagnostischen Hinweise in den jeweiligen Subgruppen in der nachfolgenden Tabelle wurden anhand des Werkes von Ringelstein et al. erstellt (67).

Tabelle 10 Erläuterung der Ätiologie nach TOAST nach Adams et al. und Ringelstein et al.

Ätiologie-Subgruppen	Erläuterung	Diagnostische Hinweise
kardioembolisch	Kardiale Emboliequelle bei VHF, PFO, ASA, Myokardinfarkt, Endokarditis	Klinische und bildgebende Befunde wie bei Makroangiopathie, mehr als ein Stromgebiet betroffen
makroangiopathisch	Signifikante Stenose (> 50%) oder Verschluss eines Haupt- oder Nebenastes einer kortikalen Arterie, meist durch Arteriosklerose	kortikale oder cerebelläre Schäden > 1,5 cm im Durchmesser in CT/MRT, ein Stromgebiet betroffen
mikroangiopathisch	Verschluss kleiner Arterien	Lakunäre Infarkte, meist mit Diabetes mellitus oder Hypertonus in der Vorgeschichte, Läsion von < 1,5 cm Durchmesser in CT/MRT
Schlaganfall anderer bestimmter Ursache	Gefäßdissektion, Vaskulitis, Blutgerinnungsstörung	Nachweis einer anderen Genese durch Laboruntersuchung und Angiographie

Schlaganfall unbestimmter embolischer Ursache (ESUS)	Keine Sicherung einer Genese, Patienten mit mehr als einer Schlaganfallursache
---	--

Betroffene Strombahngesäfte:

In das Kollektiv dieser Studie wurden sowohl Patienten mit Verschluss eines Gefäßes des vorderen als auch des hinteren zerebralen Blutkreislaufes aufgenommen. Die Lokalisation des Thrombus in einem Abschnitt der A. cerebri media oder A. basilaris wurde mit Hilfe der Patientenakten und radiologischen Befunde recherchiert. Zusätzlich wurde die Mitbeteiligung der zuführenden und abgehenden Gefäße der A. basilaris dokumentiert (Aa. vertebrales mit PICA, A. cerebri posterior).

Bei einigen Patienten kam es zu einer Thrombosierung mehrerer Abschnitte eines Gefäßes oder sogar zu einem bilateralen Verschluss der links- und rechtshirnigen Arterie.

Tabelle 11 Arterieller Blutkreislauf und versorgende Hirnstrukturen nach Jansen et al. 2011 und Martin et al 2008

Vorderes Strombahngesäft	Gefäßabschnitt	Abkürzung	Versorgende Hirnstrukturen
Carotis-T		CT	
A. cerebri media	Mediahauptstamm: Pars sphenoidalis	M1	frontal, parietal, temporal, Marklager, Stammganglien, Capsula interna
	Mediahauptast: Pars insularis	M2	frontal, parietal, temporal, okzipital
Hinteres Strombahngesäft	Gefäßabschnitt	Abkürzung	Versorgende Hirnstrukturen
A. vertebralis		AV	

Patienten und Methoden

A. cerebelli inferior posterior		PICA	Kleinhirn, Medulla oblongata
A. basilaris	proximale A. basilaris	pBA	Medulla oblongata
	mittlere A. basilaris	mBA	Pons
	distale A. basilaris	dBA	Mesencephalon
A. cerebri posterior		PCA	temporal, okzipital, Hippocampus, Mesencephalon, Thalamus

Infarktlokalisierung und Infarktausdehnung:

Im Rahmen der Erstdiagnostik erfolgte zum Blutungsausschluss eine CCT oder MRT. Innerhalb von 7 Tagen nach Aufnahme des Patienten wurde eine Kontrollbildgebung mittels CCT oder MRT durchgeführt, welche die Ausdehnung des ischämischen demarkierten Infarktes aufzeigen konnte.

Das Ausmaß des Infarktes wurde retrospektiv nach Sichtung der radiologischen Berichte bestimmt. Dieses wurde eingeteilt in eine reine Diffusionsstörung, einen Territorialinfarkt und einen totalen, also malignen Infarkt. Außerdem erfolgte die Lokalisierung der infarzierten Hirnareale.

Die Einteilung diente der Erhebung der ASPECT- und MRI-based-Scores, welche im Folgenden erklärt werden sollen.

Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS):

Die Studie der ASPECTS-Gruppe um Barber et al. setzte sich zum Ziel, mit einem standardisierten, quantitativen CT-Score einen Vorhersagewert für das Outcome der Patienten zu schaffen, in welchen frühe ischämische Veränderungen in der Bildgebung vor dem Beginn der Therapie mit Alteplase, einfließen würden.

Beim ASPECT-Score werden dem Hirnparenchym im Territorium der A. cerebri media maximal 10 Punkte zugewiesen. Jeweils ein Punkt wird vom

Ausgangswert einer normalen CT abgezogen, sollten sich frühe ischämische Veränderungen, wie beispielsweise eine fokale Schwellung oder ein hypodenses Parenchym in den axialen Schnittbildern zeigen. Dabei bilden die subkortikalen Strukturen (Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis, Capsula interna) einen Summenwert von 3 Punkten, während der Cortex der MCA (Insulärer Cortex, M1, M2, M3, M4, M5, M6) aus 7 Punkten besteht.

Nimmt der Wert ab, so steigt die Wahrscheinlichkeit für die Abhängigkeit (mRS 3-5) oder den Tod (mRS 6) des Patienten.

Auch das Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung steigt mit abnehmendem ASPECT-Score. So haben Patienten mit ASPECTS ≤ 7 eine 14-fache höhere Wahrscheinlichkeit, eine Blutung unter der Therapie mit Alteplase zu entwickeln.

Ein Wert von 0 Punkten indiziert eine diffuse Ischämie im ganzen Gebiet der A. cerebri media (68) .

Der Rückschluss, Patienten ab einem gewissen Grenzwert die Lysetherapie aus Angst vor Nebenwirkungen zu enthalten, darf jedoch nicht aufgrund des ASPECT-Scores getätigt werden (69).

Im Rahmen der Dissertation wurde in Analogie zu den Infarktlokalisierungen der ASPECTS-Studie ein vereinfachter Score entwickelt, welcher das Ausmaß der Infarzierung in oberflächliche, tiefer liegende sowie - waren Basalganglien und Kortexbereiche zugleich betroffen - einem Mischbild aus tiefer liegenden und kortikalen Gehirnstrukturen einteilte.

Tabelle 12 Modifizierter ASPECTS

Infarktlokalisation	Modifizierter ASPECTS
Basalganglien	tiefe
Marklager	tiefe
Insel	kortikal
temporaler Kortex	kortikal

parietaler Kortex	kortikal
occipitaler Kortex	kortikal
frontaler Kortex	kortikal

MRI-Based Score for Acute Basilar Artery Thrombosis:

Für die Patienten mit Verschluss der A. basilaris wurde der MRI-Based Score verwendet, der 2008 durch Renard et al. in Analogie zum ASPECT-Score etabliert wurde.

In einer möglichst schnell angefertigten diffusionsgewichteten MRT (DWI) sollen die ischämisch infarzierten Gehirnregionen ermittelt werden.

Je nach Lokalisation werden die Punktewerte 0,5, 1 oder 2 vergeben, wobei ein maximaler Score von 10 Punkten eine bilaterale Läsion von Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon, Kleinhirn, Thalamus und des temporo-okzipitalen Lappens impliziert.

Obwohl die Bestimmung des Infarktvolumens bei Patienten mit Basilarisokklusion nicht eindeutig mit dem klinischen Status korreliert, lässt sich ein hoher MRI-Based Score mit der Prognose für ein schlechtes Outcome assoziieren (70).

Wie der ASPECT-Score wurde der MRI-Based-Score retrospektiv auf Grundlage der Dokumentenrecherche bestimmt.

Tabelle 13 Ermittlung des MRI-Based Scores nach Renard et al. 2008

Infarktlokalisation	MRI-Based Score
Medulla, unilateral	1
Medulla, bilateral	2
Pons, unilateral	1

Patienten und Methoden

Pons, bilateral	2
Mesencephalon, unilateral	1
Mesencephalon, bilateral	2
Cerebellum, unilateral	1
Cerebellum, bilateral	2
Thalamus, unilateral	0,5
Thalamus, bilateral	1
Temporo-occipitaler Lappen, unilateral	0,5
Temporo-occipitaler Lappen, bilateral	1

Thrombolysis in Cerebral Infarction – Score (TICI):

Der durch die TIMI Study Group entwickelte TIMI Flow Grade diente ursprünglich zur Beurteilung der epikardialen Perfusion in der Angiographie nach akutem Myokardinfarkt.

Dieser Score reicht von 0 bis 3 Punkten, wobei 0 einen kompletten Verschluss und 3 eine normale Perfusion repräsentiert. Es handelt sich dabei um einen starken Prädiktor für das klinische Outcome, sein Nutzen wurde in mehreren Studien bestätigt, sodass er mittlerweile weltweit in dieser oder einer abgewandelten Form auch für die Perfusion der cerebralen Gefäße (TICI) genutzt wird (71, 72).

Um nach erfolgter Intervention angiographisch den Offenheitsgrad und somit die Reperfusion des Gefäßes zu evaluieren, wurde der TICI-Score durch die Neuroradiologen des Klinikums Großhadern bestimmt. Bei Patienten, die nach intravenöser Thrombolysetherapie keine weitere endovaskuläre Behandlung mehr benötigten, wurde eine vollständige Reperfusion und somit ein TICI-Score

Grad 3 angenommen.

Zur Untersuchung des Einflusses des Scores auf das spätere Outcome erfolgte eine Dichotomisierung in „TICI 0-1“ (schlechte Reperfusion) und „TICI2+“ (gute Reperfusion).

Tabelle 14 Einteilung des TICI-Scores nach Higashida et al. 2003

TICI-Score	Erläuterung	Kontrastmittel (KM)
0	Kompletter Verschluss, keine Perfusion	
1	Penetration des Thrombus ohne Perfusion	das KM dringt minimal über den Verschluss hinaus in das Gefäß ein, keine Kontrastierung nachfolgender Gefäße
2	Partielle Perfusion	das KM passiert die Stenose und färbt das dahinter gelegene Gefäßbett vollständig an, die Flussgeschwindigkeit ist allerdings herab gesetzt
3	Vollständige Perfusion	das KM strömt mit der gleichen Geschwindigkeit in das Gefäßbett distal der Obstruktion ein wie proximal, die Flussgeschwindigkeit entspricht jener bei nicht-obstruierten Gefäßen

2.2.4 Behandlungsmethoden am Klinikum Großhadern

Alle Patienten des Kollektivs erhielten nach Blutungsausschluss in der CCT eine gewichtsadaptierte, systemische intravenöse Lysetherapie mit rt-PA, die in der regional versorgenden Klinik eingeleitet wurde (Bridging) oder direkt am Klinikum Großhadern erfolgte.

In der vorliegenden Arbeit erhielten auch die Patienten eine systemische Lysetherapie, welche älter als 80 Jahre waren, entgegen der damaligen Empfehlung der DGN. Andere absolute Kontraindikationen wie kurz zurück liegenden Blutungen, Operationen oder erhöhte Blutungsrisiken aufgrund von Vorerkrankungen oder einer oralen Antikoagulation führten jedoch zum Ausschluss der Patienten von der Lysetherapie (1).

Nach Einleitung der Lysetherapie bzw. nach Verlegung des Patienten in das Klinikum Großhadern erfolgte bei Verdacht auf einen persistierenden Gefäßverschluss oder klinischer Verschlechterung eine Angiographie in Interventionsbereitschaft.

Bei dem Großteil der Patienten erfolgte daraufhin eine endovaskuläre Therapie in Form einer intraarteriellen Thrombolyse mit rt-PA, einer mechanischen Rekanalisation mit einem der gängigen Rekanalisationswerkzeuge oder einer Kombination aus beiden Verfahren (44) (73).

Nachfolgend findet sich eine Abbildung zu den diagnostischen und therapeutischen Abläufen am Klinikum Großhadern nach Aufnahme eines Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall (s. auch Lyseprotokoll als Anhang vii).

Patienten und Methoden

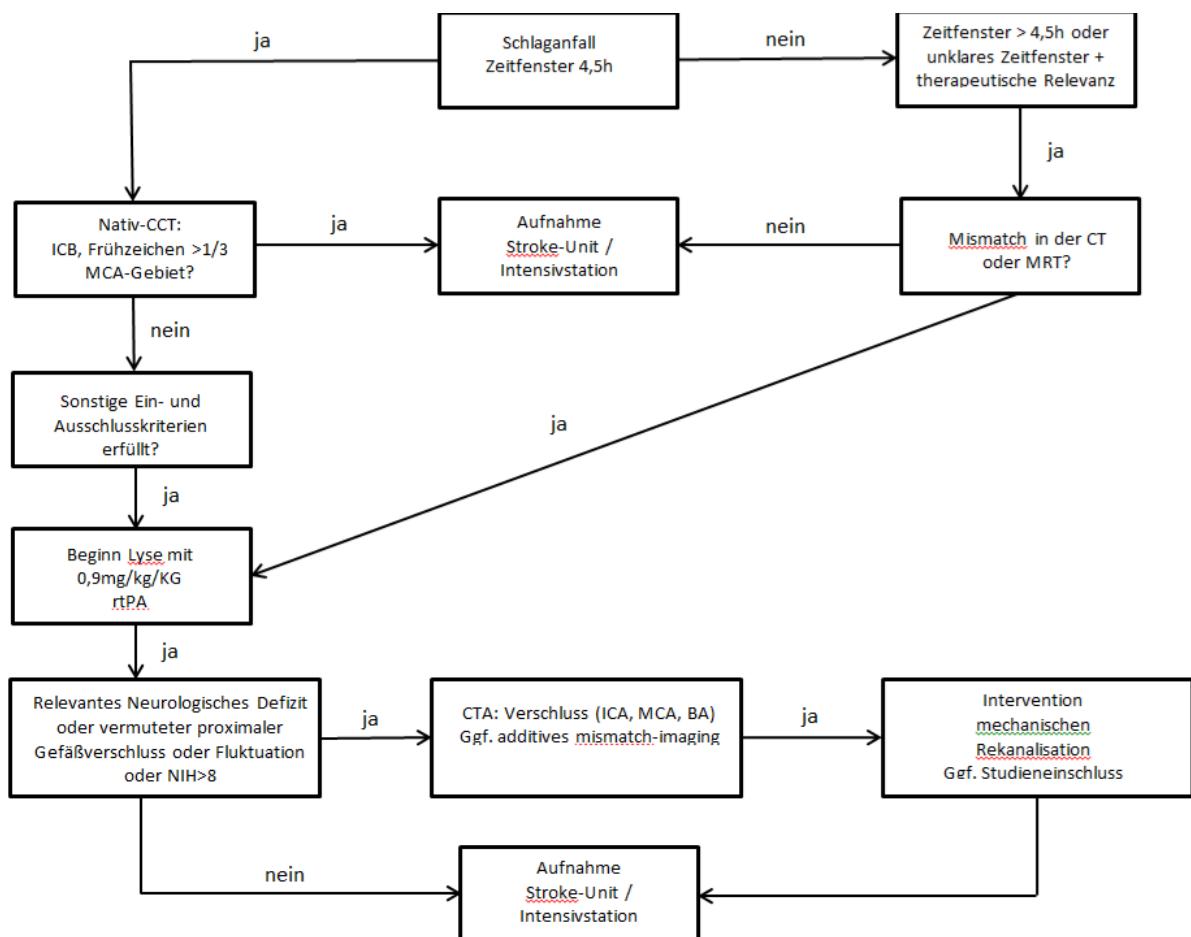


Abbildung 1 Diagnostische und therapeutische Abläufe am Klinikum Großhadern

In nachfolgender Tabelle finden sich alle verwendeten Variablen zu den Behandlungsmethoden am Klinikum Großhadern einschließlich verwendeter Dosierungen.

Tabelle 15 Behandlungsmethoden am Klinikum Großhadern

Variable	Erläuterung	Einheit/Kodierung
IVT	intravenöse Thrombolyse mit rt-PA erfolgt	0 = nein 1 = ja
TTIVT	Time to IVT = Zeit bis zum Beginn der IVT	in Stunden

Patienten und Methoden

TTIVT klassiert		1 = ≤ 3 Stunden
		2 = > 3 Stunden
Wake-up-Stroke	Beginn der Schlaganfallsymptome in unklarem Zeitfenster	0 = nein 1 = ja
rtPA IVT mg	Menge an i.v. gegebenem rt-PA	0 - 90 mg
Rekanalisation nach IVT	Rekanalisierung des Gefäßes nach IVT erreicht (TICI 2+)	0 = nein 1 = ja
Endovaskuläre Therapie	intraarterielle Lyse oder mechanische Rekanalisation erfolgt	0 = nein 1 = ja
IAT	intraarterielle Thrombolyse mit rt-PA erfolgt	0 = nein 1 = ja
TTIAT	Zeit bis zu Beginn der IAT	in Stunden
rtPA IAT mg	Menge an intraarteriell gegebenem rt-PA	0 - 90 mg
EMR	endovaskuläre mechanische Rekanalisierung durchgeführt	0 = nein 1 = ja
TTEMT	Time to endovascular mechanical treatment = Zeit bis zum Beginn der endovaskulären Therapie	in Stunden
TTEMT klassiert		1 = ≤ 5 Stunden
		2 = > 5 Stunden
TTEMT Median	TTEMT nach Median (4,5 Stunden) klassiert	1 = ≤ 4,5 Stunden 2 = > 4,5 Stunden

Device	verwendetes Instrument zur mechanischen Rekanalisation klassiert	1 = nur Solitaire 2 = Solitaire + anderes 3 = anderes
--------	--	---

2.2.5 Posttherapeutischer Zeitraum

Die Überlebenden der Akutphase erhielten im posttherapeutischen Zeitraum eine Antikoagulation mit Heparin, einem anderen Antikoagulanz oder einer Kombination aus mehreren Medikamenten. So sollte einerseits das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose aufgrund der Immobilität des Patienten minimiert werden, andererseits diente die Antikoagulation als vorübergehende Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall bis zur Evaluierung der genauen Ätiologie des Schlaganfalls.

Im Fokus des posttherapeutischen Zeitraums steht nämlich insbesondere die Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils und die Einleitung der passenden Sekundärprophylaxe. Im Falle eines makroangiopathischen Geschehens erhält der Patient lebenslang eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder Clopidogrel in Kombination mit einem Statin. Patienten mit gesichertem Vorhofflimmern erhalten eine orale Antikoagulation mit Marcumar oder einem neuen oralen Antikoagulanz (NOAK). Ein weiterer wichtiger Punkt stellt die optimale Blutdruckeinstellung dar (74).

Einige Patienten entwickelten im posttherapeutischen Zeitraum Komplikationen zerebraler oder extrazerebraler Art, die entweder in Zusammenhang mit der Therapie standen (z.B. Dissektion eines Gefäßes) oder auch aufgrund der Schwere des Infarktgeschehens auftraten (z.B. Herniation von Hirngewebe). Die häufigsten Komplikationen finden sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 16 Posttherapeutischer Zeitraum

Variable	Erläuterung	Kodierung
Post Therapie	Medikamente zur Antikoagulation nach Therapie	0 = keine 1 = Heparin 2 = Heparin + anderes 3 = ASS 4 = Clopidogrel 5 = Marcumar 6 = Aggrastat + ASS
Zerebrale Komplikationen	intrakranielle Blutung, Dissektion, maligner Infarkt, Herniation, Rethrombose, Sinusvenenthrombose, Hydrozephalus, Epileptischer Anfall	0 = nein 1 = ja
Extrazerebrale Komplikationen	extrakranielle Blutung, Septischer Schock, HIT, Kardiale Komplikationen, Hypotonie	0 = nein 1 = ja

2.2.6 Telefonische Follow-up-Phase

Das telefonische Follow-up, in welchem die Patienten, deren Angehörige oder Pflegekräfte im Rahmen eines Interviews befragt wurden, fand im Frühjahr des Jahres 2011 statt.

Es wurde ein standardisierter, strukturierter Fragebogen verwendet, welcher Fragen zur häuslichen Versorgung, zum körperlichen und psychischen Wohlbefinden, zu Beruf, zur sozialen Integration des Patienten sowie zur Zufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation enthielt (s. Anhang i).

Im Rahmen dieses Telefoninterviews wurde außerdem der „Langzeit-modified-Rankin-Scale“ (LZ mRS) als Parameter der Langzeiterholung erhoben.

Für weiterführende statistische Untersuchungen stellte der LZ mRS in dichotomisierter Form (gutes Outcome vs. schlechtes Outcome) die Grundlage

zur Auffindung prädiktiver Faktoren dar. Nach dem telefonischen Gespräch wurde notiert, welche Schlaganfallsymptome die Patienten als Residuen behalten hatten.

Der „mRS 90d“, der Outcome-Parameter, der 90 Tage nach Schlaganfall von den Kollegen am Klinikum Großhadern telefonisch ermittelt wurde, lag für diese Arbeit nur bei der Hälfte der Patienten vor. In Zusammenschau mit dem mRS akut und LZ mRS ermöglichte dieser Parameter jedoch, zumindest für einen Teil der Patienten, eine ausführliche Betrachtung der Erholungsphase.

Erläuterungen und Kodierungen des mRS 90d und LZ mRS finden sich in nachfolgender Tabelle, eine genaue Definition des "modified Rankin Scale" unter Abschnitt 2.2.2.

Tabelle 17 Einteilung des mRS 90d und LZ mRS

Variable	Erläuterung	Kodierung
mRS 90 d	mRS nach 90 Tagen	0 = keine Symptome
		1 = leichte Beschwerden oder Symptome
		2 = leichte Behinderung
		3 = mäßige Behinderung
		4 = schwere Behinderung
		5 = schwerste Behinderung
		6 = verstorben
mRS 90d klassiert	mRS nach 90 Tagen klassiert	1 = mRS 0 - 2
		2 = mRS 3 - 6

LZ mRS	Langzeit-mRS zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews	0 = keine Symptome 1 = leichte Beschwerden oder Symptome 2 = leichte Behinderung 3 = mäßige Behinderung 4 = schwere Behinderung 5 = schwerste Behinderung 6 = verstorben
LZ mRS klassiert	mRS zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews klassiert	1 = mRS 0 - 2 = gutes LZ-Outcome 2 = mRS 3 - 6 = schlechtes LZ-Outcome

2.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Zufriedenheit

Ein weiterer Teil der Nachuntersuchung bestand darin, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der überlebenden Patienten zu bestimmen. Als Messinstrument eignete sich hierfür der "Short Form Health Survey Questionnaire" (SF-36 Fragebogen), die Weiterentwicklung des Originals der Medical Outcomes Study (75). Bei jedem Fragebogen wurde das vorgegebene 4-Wochen-Zeitfenster manuell ausgebessert und die Patienten in einem Anschreiben zusätzlich darüber aufgeklärt, ihre Antworten nicht nur auf diese 4-wöchige Zeitspanne zu beziehen, sondern auf ihr Befinden im Allgemeinen seit dem Schlaganfallereignis.

Der Fragebogen bestand aus 36 Kategorien, denen 8 verschiedene Themenbereiche zugeordnet waren (s. Anhang iv). Die Patienten wurden dazu angehalten, die Antwort anzukreuzen, die ihrem Empfinden am nächsten kam. Die Antwortmöglichkeiten waren je nach Frage entweder in binärer Form (ja/nein) oder als sechsstufige Skala vorzufinden (76).

Nachfolgend findet sich eine Tabelle mit der Erläuterung der 8 Themenbereiche des SF-36.

Patienten und Methoden

Tabelle 18 SF-36 Kategorien nach Bullinger et al. 1998

Themenbereich	Abkürzung	Erläuterung
Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)	pfi	Ausmaß der Beeinträchtigung bei körperlichen Aktivitäten (Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben sowie mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten) aufgrund des Gesundheitszustandes
Körperliche Rollenfunktion (4 Items)	rolph	Ausmaß der Beeinträchtigung die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten betreffend (weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen) aufgrund des Gesundheitszustandes
Körperliche Schmerzen (2 Items)	pain	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit (im als auch außerhalb des Hauses)
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)	ghp	Subjektive Beurteilung der Gesundheit (des aktuellen Gesundheitszustands, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen)
Vitalität (4 Items)	vital	sich energiegeladen und voller Elan fühlen vs. müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)	social	Ausmaß der Beeinträchtigung bei normalen sozialen Aktivitäten durch körperliche oder emotionale Probleme
Emotionale Rollenfunktion (3 Items)	rolem	Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten durch emotionale Probleme (weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten)
Psychisches Wohlbefinden (5 Items)	mhi	Allgemeine psychische Gesundheit (Depression, Ängste, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit)

Die Ergebnisse des SF-36-Fragebogens der Patienten wurden daraufhin mit den geschlechts- und alterskorrigierten Mittelwerten der westdeutschen Normpopulation verglichen, deren Werte der "Handanweisung zum SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand" entnommen wurden (76). Da es sich bei

der Stichprobe der westdeutschen Bevölkerung um eine gesunde Population handelte, erfolgte ein weiterer Vergleich der Studienpopulation mit den Schlaganfallkollektiven des International Stroke Trials von 1999 und dem Kollektiv der Arbeitsgruppe von Cerniauskaite et al. (77, 78).

Zusätzlich zum SF-36 Fragebogen erhielten die Patienten einen Fragebogen zur persönlichen Zufriedenheit mit Behandlung und Aufenthalt sowie der ärztlichen und pflegerischen Betreuung am Klinikum Großhadern (s. Anhang v). Die Patienten besaßen zudem die Möglichkeit, persönliche Kommentare und Verbesserungsvorschläge zu hinterlassen.

2.2.8 Überlebenszeit und Mortalität

Um die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen in klinischen Studien zu beurteilen, wird gerne eine sogenannte „Überlebenszeitanalyse“ (survival analysis) verwendet. Benötigt werden dazu zwei Parameter: ein definiertes Ereignis, welches positiv sein kann oder wie in der vorliegenden Arbeit auch negativ, als das Versterben des Patienten, sowie der Zeitraum bis zum Eintritt des definierten Ereignisses.

Im Rahmen dieser Arbeit wird von einem sogenannten „zensierten Beobachtungszeitraum“ gesprochen, denn das Ereignis „Tod“ muss am Ende des Beobachtungszeitraum nicht eingetreten sein. Zensiert wurde ein Patient auch dann, wenn er „lost-of-follow-up“ war, also im Laufe der Beobachtung verloren gegangen ist und somit unklar war, ob er noch lebte oder bereits verstorben war (79).

Die Überlebenszeit der Patienten wurde in Tagen bestimmt. Den Anfangspunkt bildete dabei das Datum der Aufnahme in die Klinik mit der Diagnose „akuter Schlaganfall“, den Endpunkt das Ereignis „Tod“ oder die Zensur bei Überleben. Verstarb die betreffende Person nicht in der Akutphase, sondern erst später, wurde im telefonischen Gespräch mit den Angehörigen das Todesdatum und die Todesursache ermittelt. Es wurde außerdem dokumentiert, ob der Tod des Patienten einen direkten Zusammenhang mit dem Schlaganfallereignis aufwies oder unabhängig davon eintrat.

2.3 Datenauswertung

Sämtliche statistische Auswertungen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 20 und 21) durchgeführt. Die Datenerhebung wurde am 15.08.2012 endgültig abgeschlossen, die Ergebnisse beziehen sich somit auf den Dokumentationszustand zu diesem Zeitpunkt.

Deskriptive Statistik:

Die deskriptive Statistik diente insbesondere der Beschreibung des Studienkollektivs. Alle im Rahmen der Aktenrecherche und des telefonischen Follow-ups erhobenen Variablen wurden entsprechend ihrer Häufigkeit analysiert. Für metrische und kategoriale Variablen wurden, neben der „Anzahl N“ der Patienten einer bestimmten Gruppe, die jeweiligen Prozentwerte berechnet. Für die metrischen Daten wurden außerdem der Mittelwert [MW], die Standardabweichung [SD], der Median [M], das Minimum [Min] und Maximum [Max] bestimmt.

Die Variablen „mRS akut“, „mRS 90d“ und „LZ mRS“, als Parameter des Outcomes zu verschiedenen Zeitpunkten, wurden in ihren Häufigkeiten verglichen und ermöglichen somit eine Aussage über die Erholung der Patienten über den Nachbeobachtungszeitraum.

Sämtliche Graphiken wurden mit SPSS Statistics oder Excel erstellt.

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier:

Um die Überlebenszeit der Patienten darstellen zu können, durchliefen alle 121 Patienten eine Analyse nach Kaplan-Meier, die bereits unter Abschnitt 2.2.8 genauer erläutert wurde. Dabei wurden für alle Patienten ein „Ereignis“ (1 = Tod; entspricht LZ mRS von 6) sowie die „Zeit“ (von der Aufnahme in die Klinik bis zu dem Ereignis „Tod“ in Tagen) definiert.

Die überlebenden Patienten (Ereignis 0 = Überleben) wurden censiert, entweder zum Zeitpunkt des telefonischen Follow-ups oder im Falle eines „Loss-of-Follow-up“ zu dem Zeitpunkt, als sie das letzte Mal lebend gesehen wurden.

Aus diesen Daten wurde mit SPSS Statistics eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse über den kompletten Nachbeobachtungszeitraum erstellt.

Univariate Analyse:

Alle in der deskriptiven Analyse erhobenen Variablen, welche einen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben könnten, wurden zuerst dichotomisiert und danach mit dem Langzeit-mRS in Kreuztabellen verrechnet. Die Dichotomisierung der Variablen wurde nach der in der Literatur üblichen Einteilung vorgenommen oder nach eigenen Überlegungen definiert. Der LZ mRS wurde in ein „gutes Outcome“ (mRS 0-2) und „schlechtes Outcome“ (mRS 3-6) klassiert. Die Klassierung und Kodierung sämtlicher verwendeter Variablen finden sich im Abschnitt 2.2.

Das Ziel der Analyse war, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Variable x und dem Langzeit-mRS aufzudecken, wodurch sich die Variable x als prädiktiver Faktor des Langzeit-Outcome definiieren lassen könne. Somit wäre die Identifizierung einer Subpopulation innerhalb der Studiengruppe möglich, welche eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome besäße (46).

Die Signifikanz [p-Wert] wurde im exakten 2-seitigen Test nach Fisher bestimmt. Als statistisch signifikant wurde ein Zusammenhang angenommen, wenn der p-Wert $< 0,05$ war, dann konnte die Nullhypothese abgelehnt werden.

Als Risikoschätzer wurde die Odds Ratio [OR] mit dem 95%igen Konfidenzintervall [KI] ermittelt. Mit Hilfe dieses Quotenverhältnisses, der Odds Ratio, wurde untersucht, wie stark der Einfluss der Variable auf die Langzeiterholung der Patienten zu sein schien. Die Ergebnisse der OR beziehen sich immer auf die Chance für ein „gutes Outcome“ und lassen somit eine Aussage darüber zu, inwieweit eine Variable protektiv wirkt. Bei einem Wert von 1 bestand kein Zusammenhang zwischen den Variablen.

Das Konfidenzintervall gab an, in welchem Bereich sich die Messergebnisse mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit befinden würden. Enthielt das Konfidenzintervall die Zahl 1, so wurde kein signifikanter Zusammenhang

angenommen.

Für die Berechnungen der univariaten Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die innerhalb des IVT-Zeitfensters von 4,5 Stunden (vordere Zirkulation) bzw. 6 Stunden (hintere Zirkulation) lagen. Von den verbliebenen 114 Patienten konnte bei 6 Patienten kein LZ mRS ermittelt werden, sodass sich die Ergebnisse der Analyse auf N = 108 Patienten beziehen.

Logistische Regressionsanalyse:

In die logistische Regressionsanalyse wurden all jene Variablen eingeschlossen, welche in der univariaten Analyse einen p-Wert < 0,2 ergaben. Diese Bestätigungsuntersuchung der univariaten Analyse erfolgte als simultane Testung mehrerer Variablen als Einflussfaktoren auf das Outcome.

Es wurde Wert darauf gelegt, dass es nicht zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Variablen kommen würden, weshalb beispielsweise der GCS nicht in die Regressionsanalyse eingeschlossen wurde, obwohl er in vorhergehenden Berechnungen einen p-Wert < 0,2 aufwies, jedoch eine Verzerrung des NIHSS bewirken könnte. Das Statistik-Programm wählte demnach 98 Patienten für die Berechnung aus.

Als statistisch signifikant erwiesen sich die Variablen wiederum bei einem p-Wert < 0,05, als Schätzer der Wahrscheinlichkeit wurde der „Exponent B“ betrachtet.

Auswertung der SF-36-Fragebögen:

Die Fragebögen wurden ausgewertet, indem sämtliche Antworten der Patienten in eine SPSS-Tabelle eingefügt wurden, um diese dann mit der Syntax der dem Handbuch beiliegenden Diskette zu transformieren. Ausgewertet werden konnte eine Skala, wenn weniger als 50 % der Antworten einer Kategorie fehlten.

Es entstanden nach Addition und Gewichtung zusammengefasste Summenskalen von 8 Dimensionen (s. Abschnitt 2.2.7), die in Werte zwischen 0 und 100 transformiert wurden, wobei 100 einem idealen Gesundheitsempfinden entsprechen würde. Die geläufigere Interpretation

bezieht sich jedoch auf den Vergleich mit alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppen (76).

Auswertung der Fragebögen zur Zufriedenheit:

Die Antworten der Fragebögen zur Zufriedenheit mit dem Klinikum Großhadern wurden in SPSS-Tabellen eingetragen und kodiert. Aus diesen Daten wurden die Häufigkeiten der jeweiligen Antwortkategorie ermittelt und graphische Abbildungen zur besseren Übersicht erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Beschreibung der untersuchten Population

Für diese Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von $N = 121$ Patienten rekrutiert, die zwischen 2006 und 2011 am Klinikum Großhadern versorgt wurden. Die meisten Daten lagen zu Patienten der Behandlungsjahre 2009 - 2011 vor (74,4 %; $n = 90$).

In der Akutphase verstarben bereits 22 Patienten. Die verbliebenen 99 Schlaganfallpatienten konnten entweder in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt oder nach Hause entlassen werden.

Im telefonischen Follow-up zeigte sich, dass im Nachbeobachtungszeitraum weitere 9 Patienten verstorben waren. Trotz großer Bemühungen konnten 7 Patienten nicht telefonisch erreicht werden, sodass unklar blieb, ob diese noch am Leben waren.

Zweiundachtzig der 83 für das telefonische Interview verbliebenen Personen bekamen nach Zustimmung einen SF-36-Fragebogen und einen Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Klinikum Großhadern zugeschickt.

Sechsundsiebzig Patienten schickten diesen innerhalb eines Zeitraumes von 2 Monaten zurück. Sechs Personen gaben auch nach erneutem Nachfragen an, sich nicht im Stande zu fühlen, die Fragen des Fragebogens selbstständig oder mit Hilfe ihrer Angehörigen zu beantworten.

In der univariaten Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen die intravenöse Thrombolyse innerhalb des definierten Zeitfensters (4,5 Stunden für die vordere Zirkulation und 6 Stunden für die hintere Zirkulation) begonnen werden konnte. Somit blieben für die weiterführende Statistik 114 Patienten übrig. Nur bei 108 Patienten konnte ein LZ mRS bestimmt werden, sodass weitere 6 Patienten ausgeschlossen werden mussten.

Das mittlere Alter der 121 Patienten betrug bei Aufnahme $66,36 \pm 13,87$ Jahre [Mittelwert \pm SD] bei einem Altersmedian von 68 Jahren.

Ergebnisse

Achtundfünfzig Patienten (47,9 %) waren jünger als der Altersmedian, 63 Patienten (52,1 %) waren mindestens 68 Jahre alt.

Die Altersspanne aller Patienten lag zwischen 26 und 91 Jahren.

In der Population lag demnach annäherungsweise eine Normalverteilung vor, die sich gut in nachfolgendem Histogramm erkennen lässt.

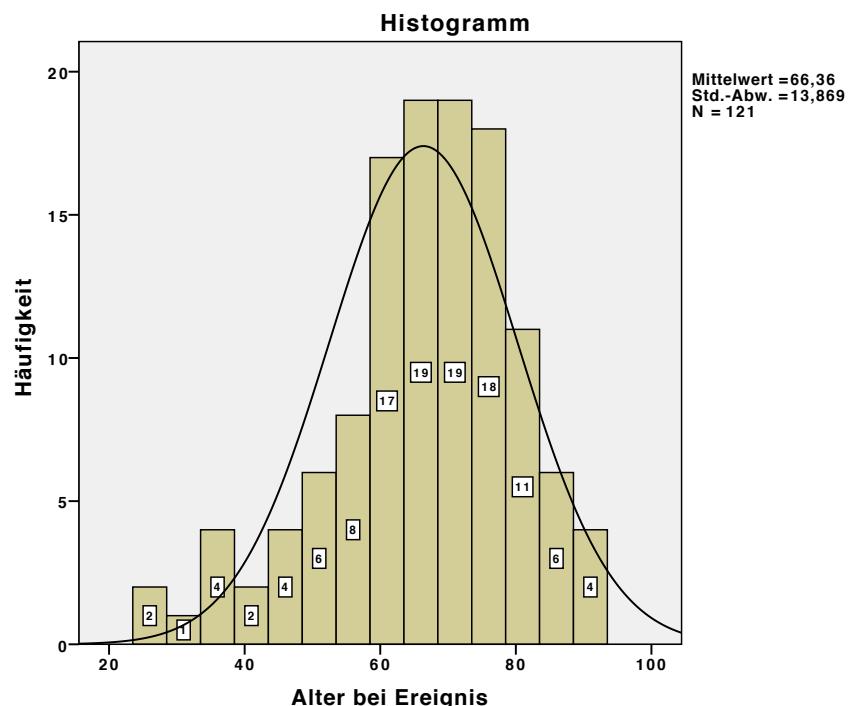


Abbildung 2 Histogramm der Altersverteilung

Die Population bestand aus 66 Männern (54,5 %) und 55 Frauen (45,5 %).

In nachfolgender Abbildung zeigt sich unter den Männern ein Altersmittelwert von $65,76 \pm 1,49$ Jahren, unter den Frauen von $67,09 \pm 2,14$ Jahren. Es fanden sich 7 Ausreißer, die außerhalb der Boxen liegen.

Ergebnisse

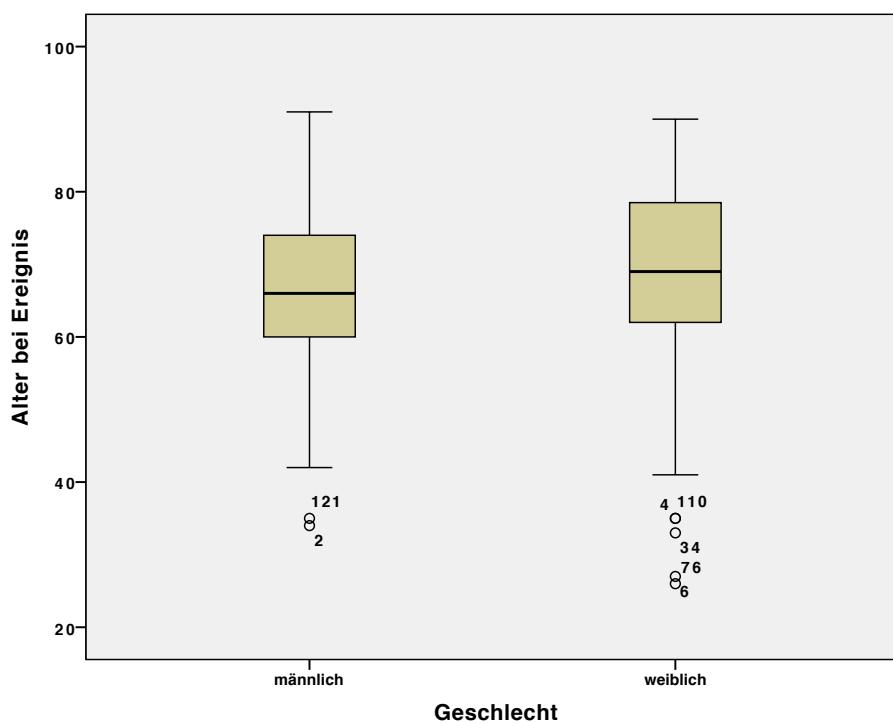


Abbildung 3 Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht

Nachfolgendes Flussdiagramm gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung des Gesamtkollektivs. Ersichtlich wird die Anzahl der überlebenden und verstorbenen Patienten. Auch die Anzahl der Patienten, welche für das Follow-up zur Verfügung standen und die SF-36-Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zurückschickten, lassen sich dem Diagramm entnehmen.

Ergebnisse

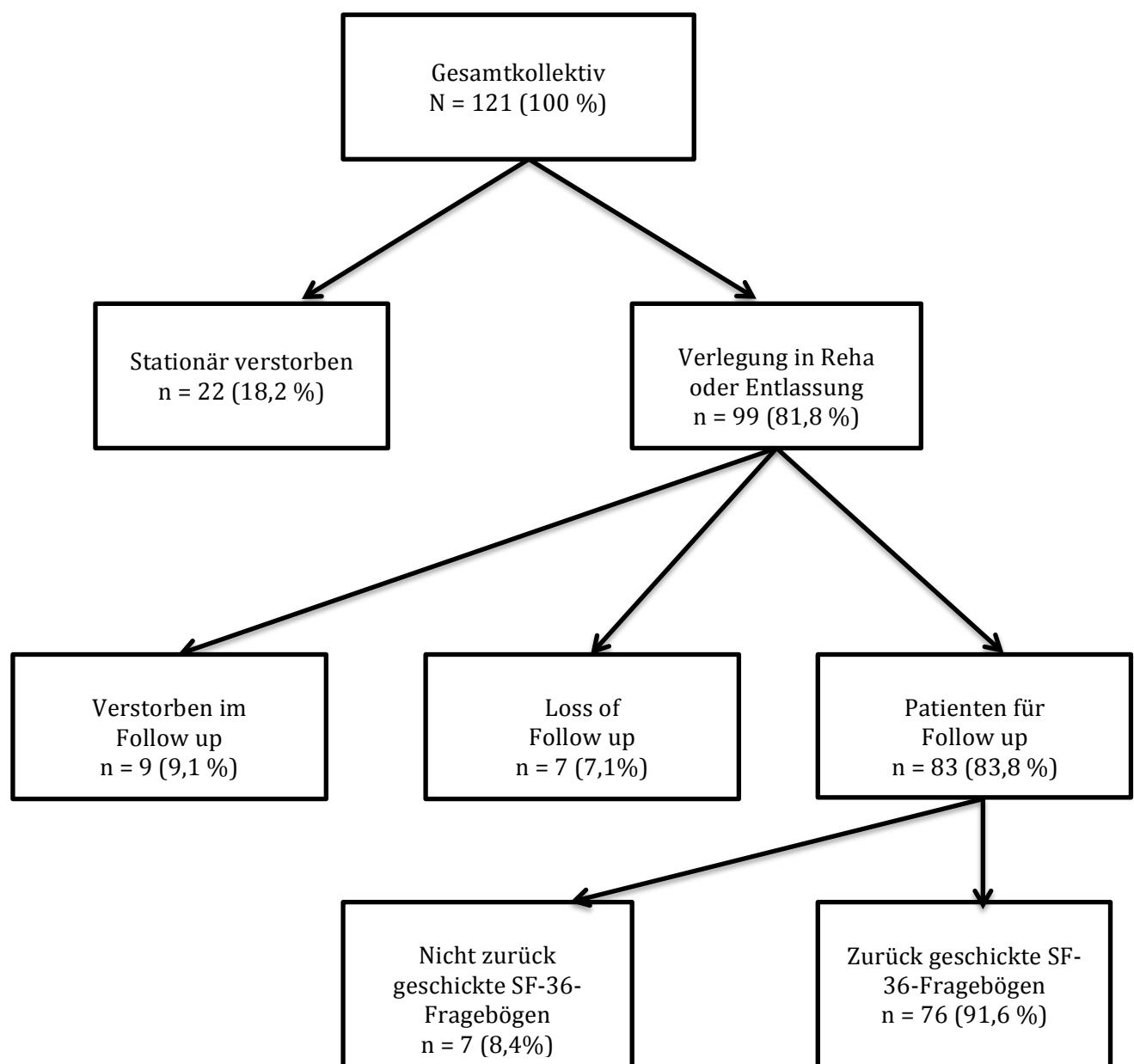


Abbildung 4 Zusammensetzung der Studienpopulation

3.1.2 Aufnahmemodalitäten und Aufenthaltsdauer

Die Erstbehandlung erfolgte bei 66 Patienten (54,5 %) im Klinikum Großhadern nach Einweisung durch den Notarzt oder da sich der Patient bereits in der Klinik in fachfremder Behandlung befand. Fünfundfünfzig Patienten (45,5 %) wurden in einem regionalen Krankenhaus erstversorgt, bevor sie nach Großhadern verlegt wurden.

Das Intervall von Symptombeginn bis zur Aufnahme im erstversorgenden Krankenhaus lag zwischen 0 (Patient befand sich bereits in der Klinik) und 11 Stunden. Der Mittelwert entsprach $2,82 \pm 2,04$ Stunden bei einem Median von 2,5 Stunden.

Bei 3 Patienten wurde ein sogenannter Wake-up-Stroke festgestellt, bei welchem sich nicht genau definieren ließ, zu welchem Zeitpunkt die Symptome begonnen hatten und ob somit das entsprechende Lysezeitfenster der Thrombolyse überschritten war.

In nachfolgender Abbildung lässt sich erkennen, dass das Intervall „Ereignis bis Aufnahme in die Klinik“ bei Erstaufnahme im Klinikum Großhadern 2 Stunden betrug. Bei Erstaufnahme in ein regionales Haus zeigte sich ein Mittelwert von fast 4 Stunden. Es finden sich jedoch viele Ausreißer nach oben.

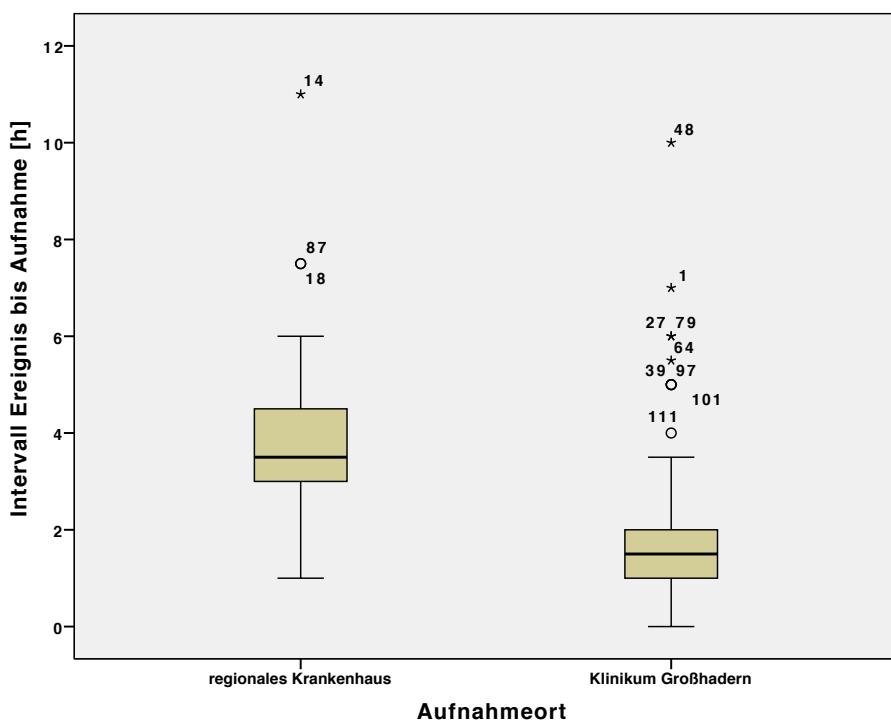


Abbildung 5 Zusammenhang zwischen Aufnahmeverintervall und Aufnahmehort

Die Patienten befanden sich im Mittel $11,80 \pm 7,67$ Tage in der Klinik bei einer medianen Aufenthaltsdauer von 10 Tagen.

Der Mittelwert für die Dauer des Aufenthalt auf der Akutstation I2 betrug $7,27 \pm 7,57$ Tage, die mediane Aufenthaltsdauer 5 Tage.

Die Länge des kompletten Krankenhausaufenthalts aller Patienten lag zwischen 2 und 33 Tagen.

3.1.3 Klinischer Untersuchungsbefund vor Therapiebeginn

GCS (Glasgow-Coma-Scale):

Nachfolgende Grafik zeigt die Häufigkeitsverteilung der erhobenen GCS-Werte (von 3 bis 15 Punkten) im Akutstadium. Der Mittelwert des GCS lag bei $10,27 \pm 4,08$ Punkten, der mediane GCS bei 11 Punkten.

Ergebnisse

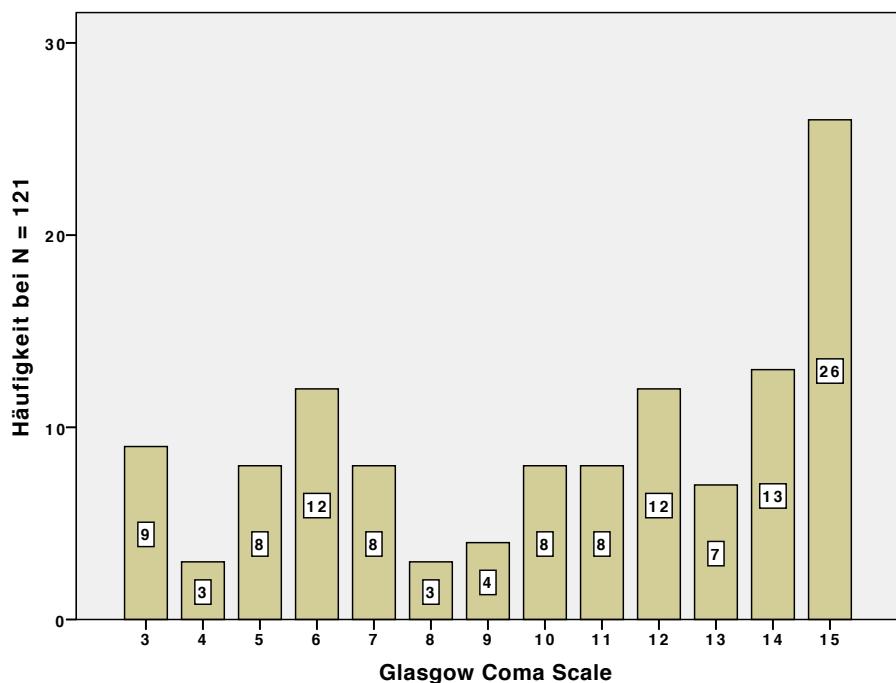


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der GCS-Werte

Da die Punktzahl des ermittelten GCS zur Entscheidung für oder gegen eine Intubation des Patienten beitrug, wurde die Population für weitere Berechnungen in zwei Gruppen dichotomisiert. Die erste Gruppe wurde von den Patienten gebildet, die einen GCS > 9 besaßen, welcher sich bei $n = 78$, also 64,5 % der Patienten bestimmten ließ. Die zweite Gruppe bestand aus den Patienten mit $GCS \leq 8$ (formal Indikation zur Intubation), was auf $n = 43$ (35,5 %) zutraf.

NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale):

Zur Überprüfung der neurologischen Funktionsfähigkeit der Patienten wurde der "National Institute of Health Stroke Scale" bei Aufnahme bestimmt.

Der Mittelwert des NIHSS lag bei $17,1 \pm 6,9$ Punkten bei einem medianen Wert von 16 Punkten auf der Skala.

Achtundfünfzig Patienten (47,9 %) des Kollektivs lagen dabei unterhalb des Medians von 16 Punkten, während $n = 63$ (52,1 %) einen NIHSS von 16 oder höher aufwiesen.

Der niedrigste Wert, welcher vergeben wurde lag bei 2, der höchste bei 34

Ergebnisse

Punkten.

Der Schweregrad des Schlaganfalls konnte über den NIHSS-Summenscore eingeteilt werden. Die meisten Patienten (45,5 %) wiesen dabei einen "moderate stroke" mit einem NIHSS von 5-15 Punkten auf.

Tabelle 19 Verteilung des NIHSS-Summenscores

NIHSS-Summenscore	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
minor stroke (1-4)	3	2,5 %
moderate stroke (5-15)	55	45,5 %
moderate/severe stroke (16-20)	28	23,1 %
severe stroke (21-42)	35	28,9 %

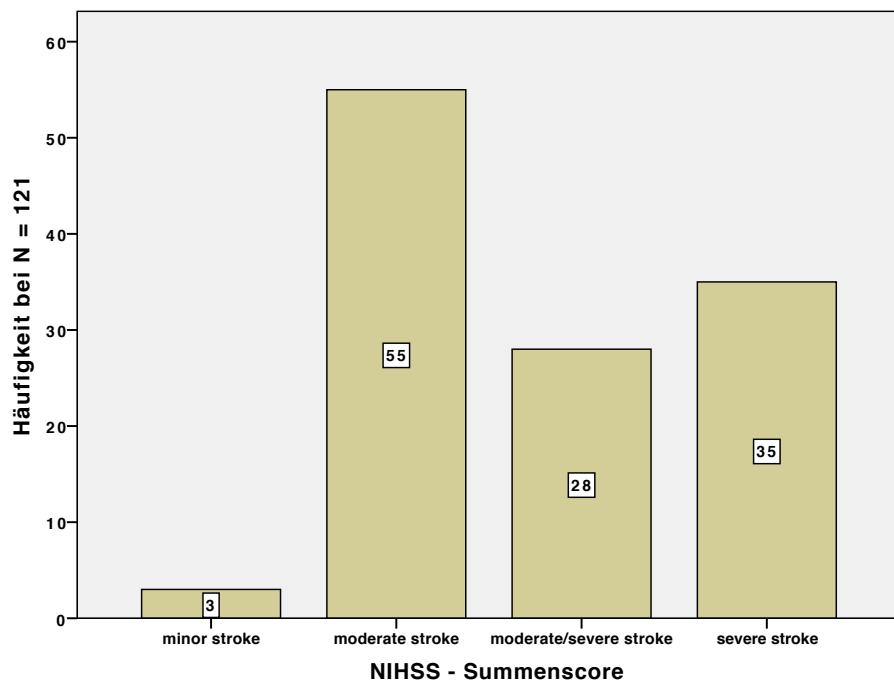


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung des NIHSS-Summenscores

Ergebnisse

Charlson-Komorbiditätsindex:

Die Vorerkrankungen der Patienten ließen sich über Charlson-Komorbiditätsindex erfassen. Die Patienten erreichten Werte zwischen 0 und 6 Punkten.

Der Mittelwert lag bei $1,41 \pm 1,41$ Punkten, der Median bei 1 Punkt.

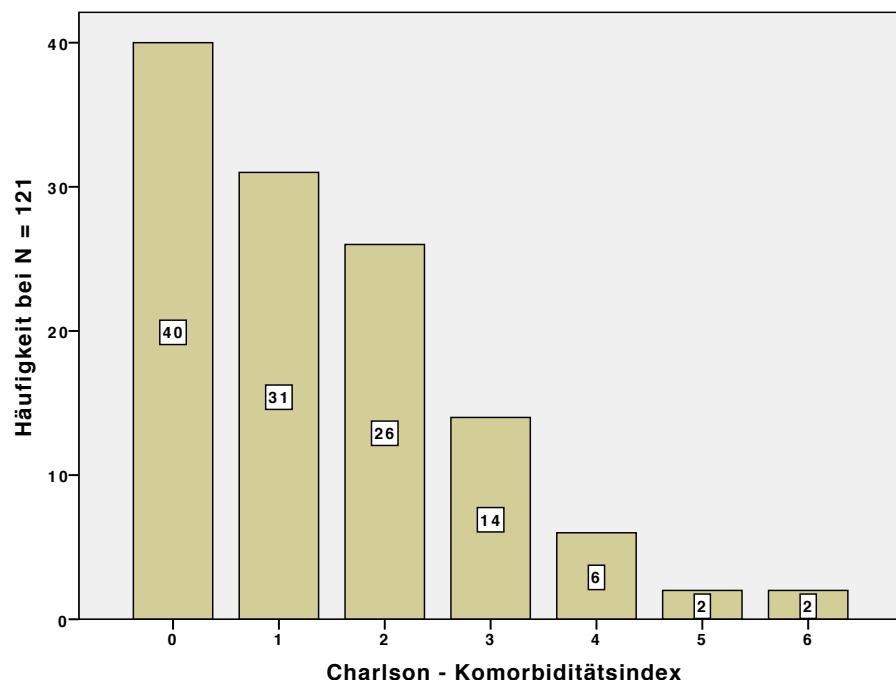


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung aller erhobenen Charlson-Komorbiditätsindexe

Für weitere statistische Berechnungen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Einem Punktewert von 0 bis 2 ließen sich $n = 97$ (80,2 %) zuordnen und wiesen somit einen besseren Gesundheitszustand als die andere Gruppe auf. Nur bei 24 Patienten (19,8 %) ergab der Charlson-Komorbiditätsindex 3 oder mehr Punkte und sprach somit für eine höhere Komorbidität der Betroffenen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

In nachfolgender Tabelle finden sich die Risikofaktoren, die bei mindestens 10 % der Patienten der vorliegenden Population anamnestisch eruiert werden konnten. Andere Risikofaktoren wurden an dieser Stelle vernachlässigt.

Die arterielle Hypertonie stellte mit 62,8 % den häufigsten Risikofaktor unter

Ergebnisse

den Patienten dar.

Tabelle 20 Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Risikofaktor	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
Arterielle Hypertonie	76	62,8 %
Nikotinabusus	35	28,9 %
Hypercholesterinämie	25	20,7 %
Diabetes mellitus	22	18,2 %
Adipositas	14	11,6 %

Am häufigsten fanden sich 2 Risikofaktoren pro Patient (n = 44), der Mittelwert lag bei $1,86 \pm 1,15$ Risikofaktoren pro Person.

Zwei oder mehr Risikofaktoren wiesen insgesamt 75 Patienten (62,0 %) auf.

Die höchste Anzahl von 6 Risikofaktoren fand sich bei einem Patienten, 14 Patienten hatten keinerlei kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Ergebnisse

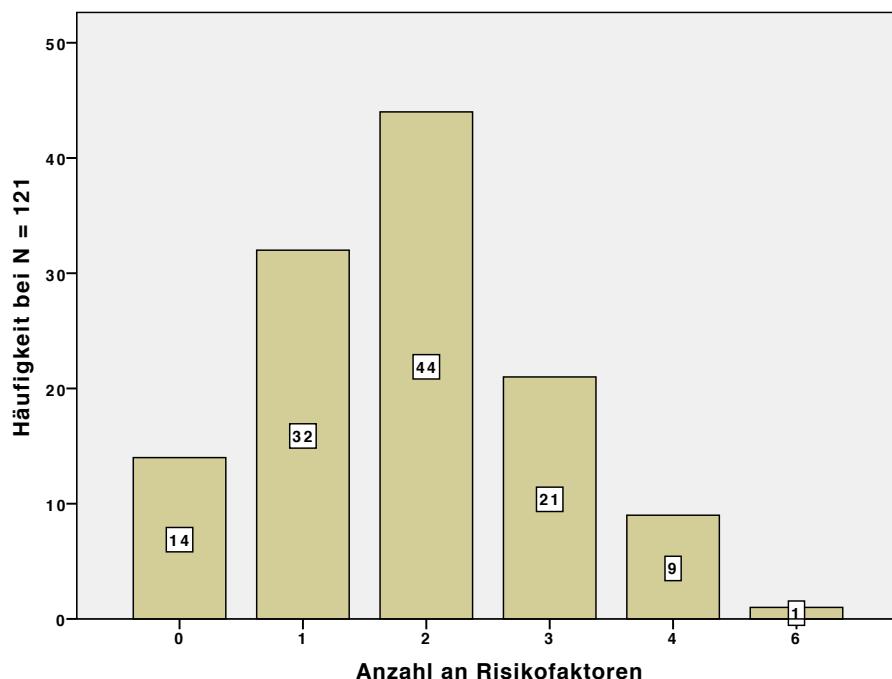


Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Risikofaktoren

Prodromalsymptome (Prodromi):

Bei 33 Patienten (27,3 %) konnte mindestens eines der in nachfolgender Tabelle aufgelisteten Warnsymptome vor Auftreten der eigentlichen Schlaganfallsymptomatik ermittelt werden. Achtundachtzig Patienten (72,7 %) verneinten, Prodromi bemerkt zu haben.

Mit fast 40 % stellte der Schwindel das häufigste Prodromalsymptom dar. An zweiter Stelle befanden sich Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von den Kopfschmerzen.

Tabelle 21 Aufgetretene Prodromalsymptome

Prodromi	Anzahl (n von $N = 33$)	Prozentzahl
Schwindel	13	39,4 %
Übelkeit/Erbrechen	8	24,2 %
Kopfschmerz	7	21,2 %

Ergebnisse

Doppelbilder/Sehstörungen	5	15,2 %
Armschwäche/-parese	3	9,1 %
Dysarthrie/Dysphagie	3	9,1 %
Parästhesien	2	6,1 %
Tachyarrhythmien	2	6,1 %
Ataxie	1	3,0 %
Tinnitus	1	3,0 %
Einschränkung der Merkfähigkeit	1	3,0 %
Verschlechterung des AZ	1	3,0 %

Initiale Symptome:

Die Symptome, welche sich bei den Patienten akut am häufigsten zeigten, finden sich in nachfolgender Tabelle. Das häufigste Symptom stellte die kontralaterale motorische Hemiparese dar, es waren 72,7 % der Patienten in der Akutphase betroffen. Eine Beeinträchtigung der Vigilanz lag bei mehr als der Hälfte (55,4 %) der Patienten vor, wobei größtenteils die Patienten mit Basilaristhrombose betroffen waren.

Schwierigkeiten in der Wortbildung und dem Wortverständnis lagen bei etwa einem Drittel der Patienten vor, ebenso kam es bei einem Drittel der Patienten zu Störungen in der Okulomotorik oder Sehstörungen.

Tabelle 22 Aufgetretene Schlaganfallsymptome

Symptome	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
Kontralaterales motorisches Defizit (Hemiparese)	88	72,7 %

Ergebnisse

Tetraparese	9	7,4 %
Fazialisparese	28	23,1 %
Kontralaterales sensibles Defizit (Hemihypästhesie)	24	19,8 %
Dysarthrie/Dysphagie	45	37,2 %
Aphasia	34	28,1 %
Vigilanzminderung	67	55,4 %
vegetative Symptomatik (Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel)	26	21,5 %
Kopf- und/oder Blickwendung	38	31,4 %
Störungen der Okulomotorik (Doppelbilder, Nystagmus, Bulbusdivergenz, skew deviation, Anisokorie, Horner-Syndrom)	35	28,9 %
Neglect	10	8,2 %
Ataxie	12	9,9 %
Locked-in-Syndrom	2	1,7 %

mRS akut (modified Rankin Scale):

Um das körperlich funktionelle Outcome der Patienten direkt nach dem Schlaganfallereignis bewerten zu können, wurde bei allen Patienten der "mRS akut" ermittelt.

Der Großteil der Patienten (n = 98; 81,0 %) war so schwer betroffen, dass er vorerst auf permanente Hilfe im Alltag oder beim Gehen angewiesen war oder sogar verstarb und somit ein schlechtes Outcome aufwies (mRS 3-6).

In der Akutphase verstarben insgesamt 22 Patienten (18,2 %).

Die meisten Patienten wiesen einen „mRS akut“ von 4 Punkten auf (30,6 %).

Ergebnisse

Der Median des „mRS akut“ lag somit bei 4 Punkten, der Mittelwert bei $3,83 \pm 1,65$ Punkten.

Bei 23 Patienten (19,0 %) war das Geschehen weniger folgenschwer verlaufen, sodass ein gutes Outcome (mRS 0-2) verzeichnet werden konnte und die Patienten fähig waren, sich sofort wieder selbstständig zu versorgen.

Tabelle 23 Verteilung des mRS akut

mRS akut	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl	mRS akut klassiert
0	7	5,8 %	gutes Outcome
1	5	4,1 %	19,0 %
2	11	9,1 %	
3	19	15,7 %	schlechtes Outcome
4	37	30,6 %	81,0 %
5	20	16,5 %	
6	22	18,2 %	

Die nachfolgende Abbildung zeigt ein Balkendiagramm der akut erhobenen modified Rankin Scales aller Patienten (N = 121).

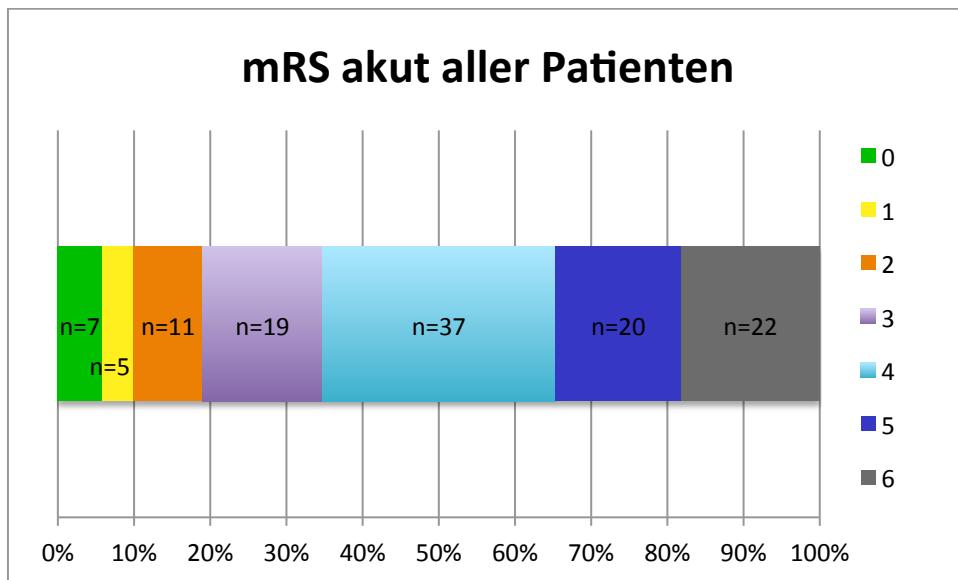


Abbildung 10 Balkendiagramm des mRS akut aller Patienten

N = 121, mRS 0 = 5,8 %, mRS 1 = 4,1 %, mRS 2 = 9,1 %, mRS 3 = 15,7 %, mRS 4 = 30,6 %, mRS 5 = 16,5 %, mRS 6 = 18,2 %

3.1.4 Neuroradiologische Befunde

Ätiologie:

Nach Ursachenabklärung wurden die Patienten entsprechend der Ätiologie ihres Schlaganfalls in vier Gruppen nach TOAST eingeteilt.

Bei über der Hälfte der Patienten lag eine kardioembolische Ursache vor, wobei bei 47 Patienten (75,8 %) ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden konnte. Andere kardiale Ursachen stellten das offene Foramen ovale (PFO) mit oder ohne Vorhofaneurysma (ASA), die Mitralklappenendokarditis, der Klappenersatz mit postinterventioneller Komplikation und der Zustand nach Myokardinfarkt dar.

Mit 27,3 % stellten die Patienten mit Makroangiopathie der intrakraniellen Gefäße die zweitgrößte Gruppe dar.

Tabelle 24 Verteilung der Ätiologien

Ätiologie nach TOAST	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
Kardiale Embolie	62	51,2 %

Ergebnisse

Makroangiopathie/ Arterio-arterielle Embolie	33	27,3 %
unklare Ätiologie	23	19,0 %
Dissektion, Gerinnungsstörung, Vaskulitis	3	2,5 %

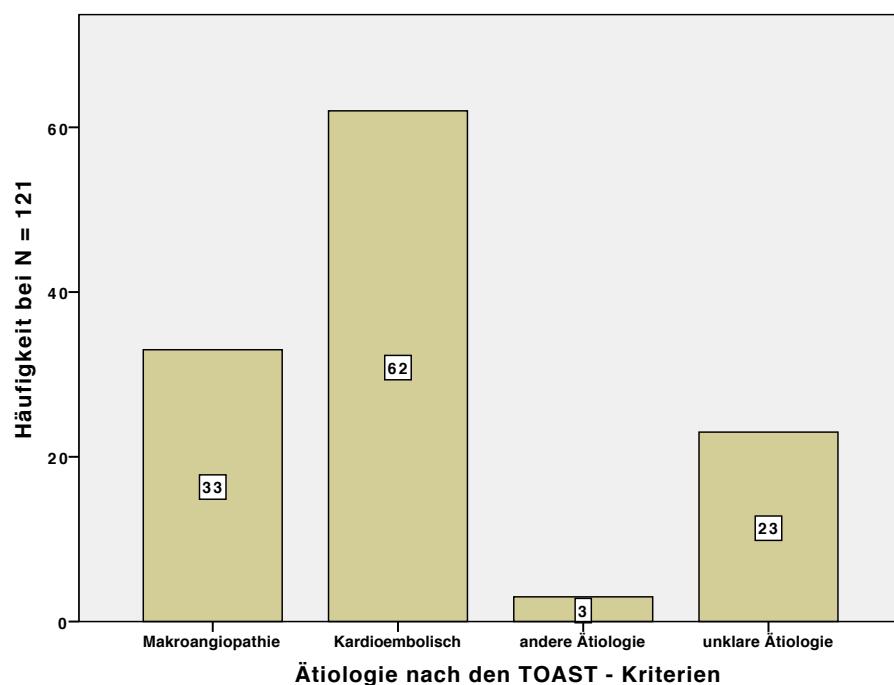


Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung der Ätiologien

Betroffene Strombahngebiete:

Zu einem Verschluss einer Arterie des vorderen Kreislaufs (Carotis-T, A. cerebri media mit Endästen M1/M2) kam es bei 70 Patienten. Dabei handelte es sich in 42,1 % der Fälle (n = 51) um einen Verschluss der Endäste der A. cerebri media (M1; M2). Bei 15,7 % (n = 19) war das Carotis-T betroffen.

Zu einer Okklusion der A. basilaris oder einer ihrer Endäste kam es bei 42,1 % (n = 51).

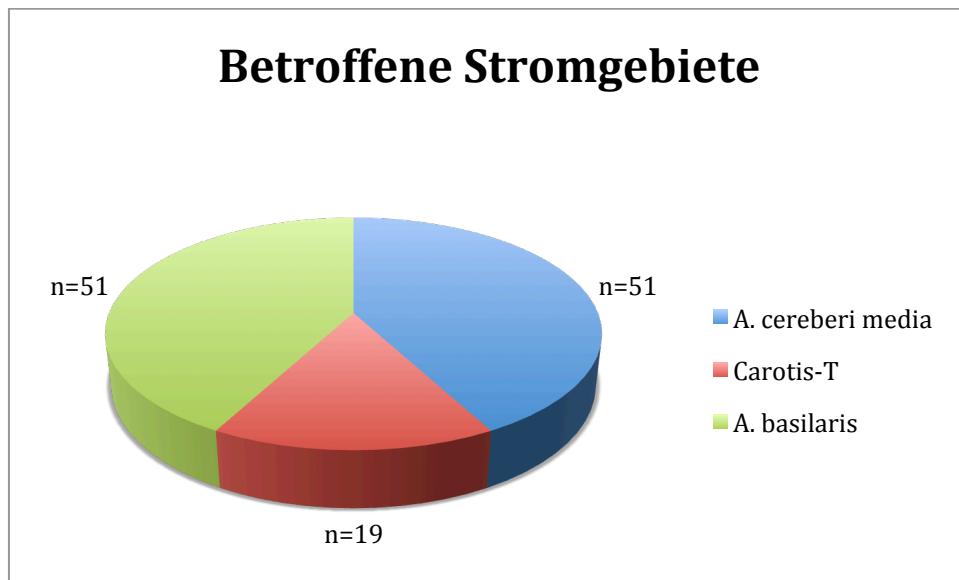


Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der Patienten nach betroffener Strombahn

N = 121, A. cerebri media mit M1/M2 = 42,1 %, Carotis-T = 15,7 %, A. basilaris mit Endästen = 42,1 %

Bei über der Hälfte der Patienten mit Verschluss im vorderen Stromgebiet konnte der Thrombus im Bereich des M1-Segmentes der A. cerebri media lokalisiert werden (58,6%).

Tabelle 25 Betroffene Segmente der ACI

Segment der ACI	Anzahl (n von N = 70)	Prozentzahl
Carotis-T	19	27,1 %
M1	41	58,6 %
M2	6	8,6 %
M1 + M2	4	5,7 %

Im Bereich der hinteren Zirkulation befand sich der Thrombus am häufigsten in der distalen A. basilaris (39,2 %).

In 27 Fällen (52,9 %) war nur ein Segment betroffen, bei 17 Patienten (33,3 %) waren zwei Segmente verschlossen. Zu einem langstreckigen Verschluss des distalen, medialen und proximalen Anteils der A. basilaris kam es bei 7

Ergebnisse

Patienten (13,7 %).

Tabelle 26 Betroffene Segmente der BA

Segment der BA	Anzahl (n von N = 51)	Prozentzahl
DBA	20	39,2 %
MBA	2	3,9 %
PBA	5	9,8 %
DBA + MBA	9	17,6 %
MBA + PBA	8	15,7 %
DBA + MBA + PBA	7	13,7 %

Bei einigen Basilarispatienten waren auch die A. cerebri posterior (PCA), A. vertebralis (AV) oder A. cerebelli inferior posterior (PICA) von einem Verschluss betroffen.

Tabelle 27 Betroffene zu- und abführende Gefäße der BA

Gefäß	Anzahl (n von N = 51)	Prozentzahl
PCA	3	5,8 %
AV unilateral	12	23,5 %
AV bilateral	2	3,9 %
PICA	4	7,8 %

Infarktausdehnung und -lokalisierung:

Nach Blutungsausschluss über die CCT wurde bei den Patienten am Klinikum Großhadern eine CT-Angiographie und/oder digitale Subtraktionsangiographie

Ergebnisse

(DSA) durchgeführt, um den Verschluss des Gefäßes darzustellen und gegebenenfalls direkt intervenieren zu können.

Der Nachweis des demarkierten Infarktes in der Kontrollbildgebung erfolgte bei 47 Patienten (38,8 %) mittels CCT, in 64 Fällen (52,9 %) in der MRT. Bei 10 Patienten (8,3 %) wurde im Verlauf sowohl eine CCT als auch eine MRT veranlasst.

In der Vermessung des Infarktvolumens ließ sich bei 58 Patienten (47,9 %) ein Territorialinfarkt bzw. begrenzter Infarkt nachweisen, in 43 Fällen (35,5 %) eine Diffusionsstörung und bei 19 Patienten (15,7 %) lag ein Totalinfarkt bzw. maligner Infarkt der betroffenen Strombahn vor.

Die 51 Patienten mit Verschluss der A. basilaris oder eines anderen Gefäßes der hinteren Strombahn wiesen in 78,4 % der Fälle eine Hirnstammbeteiligung (Mesencephalon, Pons oder Medulla oblongata) auf (n = 40). Der Thalamus war in 47 % der Fälle (n = 24) mitbetroffen, eine Infarzierung des Kleinhirns trat in 78,4 % der Fälle auf (n = 40).

Eine genaue Aufteilung der Infarktlokalisierungen findet sich in nachfolgender Tabelle, wobei natürlich bei einem Patienten mehrere Bereiche betroffen sein konnten. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die 51 Patienten mit Basilarisverschluss.

Tabelle 28 Infarktlokalisierung im vertebrobasilären Stromgebiet

Infarktlokalisierung		Mesencephalon	Pons	Medulla oblongata	Thalamus	Kleinhirn	temporo-occipitaler Lappen
unilateral	n	8	16	5	14	12	11
	%	15,7 %	31,4 %	9,8 %	27,4 %	23,5 %	21,6 %
bilateral	n	10	18	0	10	28	3
	%	19,6 %	35,3 %		19,6 %	54,9 %	5,9 %
Gesamt	n	18	34	5	24	40	14
	%	35,3 %	66,7 %	9,8 %	47,0 %	78,4 %	27,5 %

Ergebnisse

In Analogie zur Tabelle Nr. 13 wurde der MRI-based Score ermittelt (zur Bestimmung der Punktzahl siehe Abschnitt 2.2.3).

Der Mittelwert des MRI-based-Scores aller Patienten betrug $3,68 \pm 1,83$ Punkte bei einem Maximum von 9 und einem Minimum von 1 Punkt. Der mediane Score lag bei 3,5 Punkten.

Von den 69 Patienten mit Mediainfarkt oder Carotis-T-Verschluss (von einem Patienten erfolgte keine weitere Bildgebung) wiesen 85,5 % (n = 59) eine Beteiligung der Basalganglien auf. Bei 31,9 % kam es zu einer Infarzierung der Inselregion (n = 22) und bei 78,2 % (n = 54) waren kortikale Gehirnstrukturen betroffen.

Tabelle 29 Infarktlokalisierung im Karotisstromgebiet

Infarktlokalisierung	Anzahl (n von N = 69)	Prozentzahl
Basalganglien	59	85,5 %
Insel	22	31,9 %
temporaler Kortex	22	31,9 %
parietaler Kortex	20	30,0 %
occipitaler Kortex	7	10,1 %
frontaler Kortex	29	42,0 %

Für die Patienten mit Mediainfarkt wurde in Analogie zu Tabelle Nr. 12 der ASPECT-Score ermittelt.

Da dies retrospektiv schwierig war, wurde ein modifizierter ASPECTS mit Einteilung der Infarktausdehnung in „kortikal“, „tief“ und „kortikal/tief“ verwendet.

Ergebnisse

Tabelle 30 Ermittelte Infarktausdehnung

Infarktausdehnung	Anzahl (n von N = 69)	Prozentzahl
kortikal (Insel, frontaler, temporaler, parietaler, occipitaler Cortex)	10	14,5 %
kortikal/tief	44	63,7 %
tief (Basalganglien, Marklager)	15	21,7 %

Bei den meisten Patienten (63,7 %) waren sowohl Basalganglien als auch oberflächliche Kortexbereiche ischämisch infarziert.

Reperfusionsrate (TICI):

Nach der endovaskulären Intervention wurde von den Neuroradiologen des Klinikums Großhadern der TICI-Score, als objektivierbarer Parameter der Reperfusionrate des Gefäßes, bestimmt (siehe Abschnitt 2.2.3).

Nach alleiniger systemischer Thrombolysetherapie konnte bereits bei 28 Patienten (23,1 %) ein wiedereröffnetes Gefäß festgestellt werden (TICI 3), sodass es keiner endovaskulären Therapie mehr bedurfte.

Tabelle 31 Verteilung des TICI-Scores

TICI	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
0	12	9,9 %
1	4	3,3 %
2	53	43,8 %
3	52	43,0 %

Bei 86,8 % (n = 105) wurde ein TICI-Score von 2 oder 3 und somit eine gute bis

vollständige Reperfusion erreicht.

Im Gegensatz dazu wiesen 16 Patienten (13,2 %) nach frustraner Intervention ein immer noch teilweise oder komplett verschlossenes Gefäß auf (TICI 0-1).

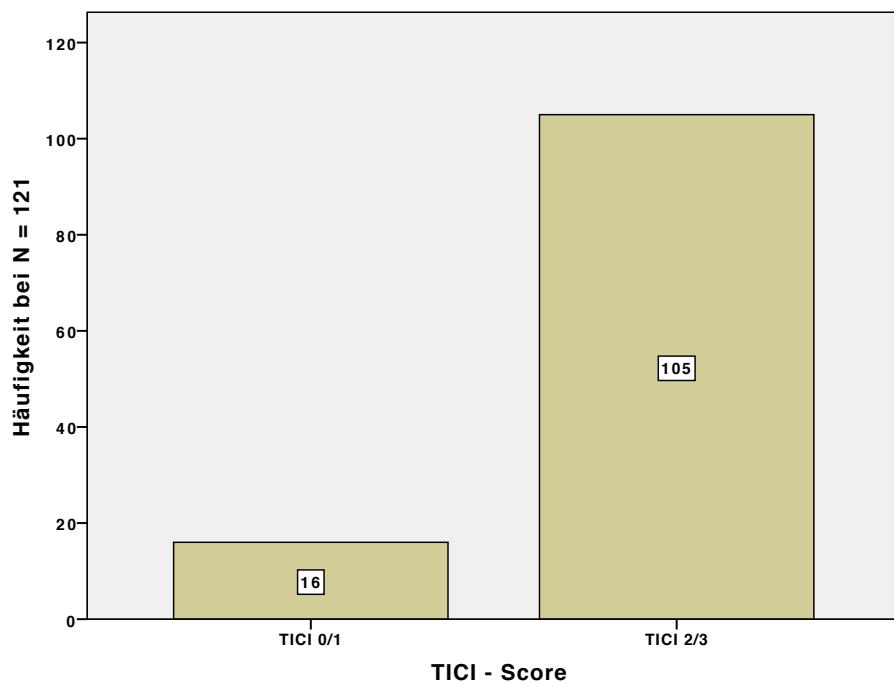


Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der Rekanalisationsergebnisse

3.1.5 Therapeutische Verfahren

Alle 121 Patienten erhielten leitliniengerecht eine systemische intravenöse Thrombolyse (IVT) mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA).

Bei 90 Patienten (74,4 %) wurde zusätzlich eine endovaskuläre Therapie in Form einer intraarteriellen Thrombolyse (IAT) mit rt-PA, einer mechanischen Rekanalisation (EMR) oder einer Kombination aus beiden Verfahren (IAT + EMR) durchgeführt. Am häufigsten kam die alleinige mechanische Rekanalisationstherapie zum Einsatz (86,7 %).

Die restlichen 31 Fälle (25,6 %) wurden nach der intravenösen Lysetherapie nicht endovaskulär weiterbehandelt, da eine weitere Intervention als nicht notwendig erachtet wurde. Bei 28 Patienten (23,1 %) war das Gefäß nämlich bereits nach der IVT komplett reperfundiert. Bei 3 Patienten hingegen wurde

Ergebnisse

aufgrund der infausten Prognose ein konservatives Therapieregime angestrebt.

Tabelle 32 Eingesetzte endovaskuläre Therapieverfahren

Endovaskuläre Therapieform	Anzahl (n von N = 90)	Prozentzahl
IAT	2	2,2 %
IAT + EMR	10	11,1 %
EMR	78	86,7 %

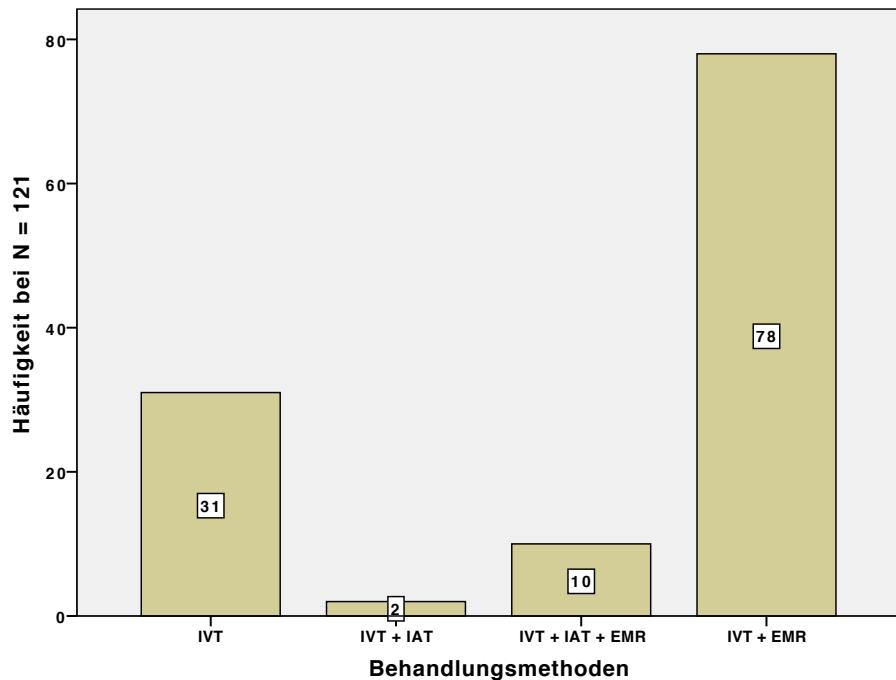


Abbildung 14 Häufigkeitsverteilung der angewandten Behandlungsmethoden

Der Mittelwert für die intravenöse Gabe von rt-PA lag bei $66,61 \pm 11,02$ mg, bei einer medianen Gabe von 67 mg. Die geringste Menge rt-PA, die bei einem Patienten verabreicht wurde, lag bei 34 mg. Die maximal gegebene Dosis lag bei 90 mg.

Intraarteriell erhielten die Patienten im Mittel $20,00 \pm 16,20$ mg rt-PA. Die mediane Gabe lag bei 20 mg (Minimum 5 mg, Maximum 70 mg).

Ergebnisse

TTIVT (Time-to-Intravenous-Therapy):

Die Daten zur TTIVT waren bis auf eine Ausnahme vollständig vorhanden. Im Mittel verstrichen bei den Patienten $2,64 \pm 1,65$ Stunden zwischen Symptombeginn und Einleitung der intravenösen Therapie. Die mediane Zeit lag bei 2 Stunden (Minimum 1 Stunde, Maximum 11 Stunden).

In weiterführenden statistischen Berechnungen wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Therapiebeginn innerhalb des definierten Lysezeitfensters von 4,5 Stunden (A. cerebri media/Carotis-T) bzw. 6 Stunden (A. basilaris) lag.

Tabelle 33 Klassierte Time to intravenous therapy

TTIVT klassiert	Anzahl (n von N = 120)	Prozentzahl
≤ 3 Stunden	99	82,5 %
> 3 Stunden	21	17,5 %

Bei über 80 % der Patienten konnte innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn eine intravenöse Thrombolyse eingeleitet werden.

Ergebnisse

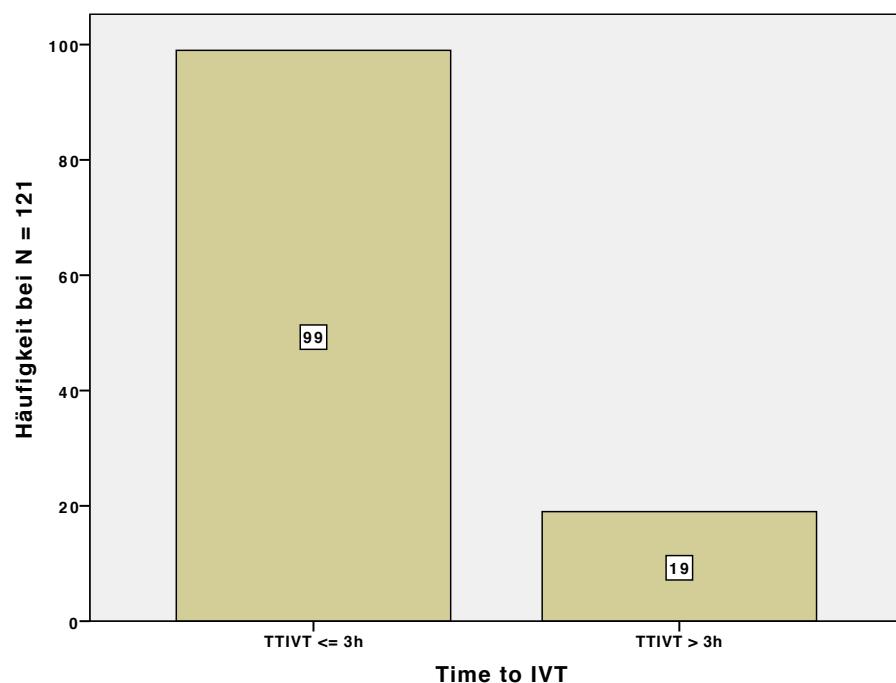


Abbildung 15 Häufigkeitsverteilung der klassierten TTIVT

TTEMT (Time-to-Endovascular-Treatment):

Im Mittel vergingen bis zum Beginn der endovaskulären Therapie (IAT oder EMR) $4,82 \pm 1,95$ Stunden. Die mediane Zeitspanne lag bei 4,5 Stunden (Minimum 1 Stunde, Maximum 13 Stunden).

Tabelle 34 Klassierte Time to endovascular treatment

TTEMT klassiert	Anzahl (n von N = 90)	Prozentzahl
≤ 5 Stunden	56	62,2 %
> 5 Stunden	34	37,8 %

In über 60 % der Fälle wurde die endovaskuläre Therapie innerhalb von 5 Stunden, bzw. bei der Hälfte der Patienten innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet.

Ergebnisse

Tabelle 35 Nach Median klassierte Time to endovascular treatment

TTEMT Median	Anzahl (n von N = 90)	Prozentzahl
≤ Median = 4,5 Stunden	46	51,1 %
> Median = 4,5 Stunden	44	48,9 %

Rekanalisationswerkzeug (Device):

Von 90 Patienten, welche endovaskulär behandelt wurden, erhielten 88 Patienten eine alleinige oder mit intraarteriellem rt-PA kombinierte mechanische Rekanalisation. Die Hälfte dieser Patienten wurde mit dem Solitaire-Stent-Retriever, eventuell in Kombination mit einem anderen Rekanalisationswerkzeug, behandelt.

Tabelle 36 Eingesetzte Rekanalisationswerkzeuge gruppiert

Device	Anzahl (n von N = 88)	Prozentzahl
Solitaire	19	21,6 %
Solitaire + anderes	25	28,4 %
anderes Device	44	50,0 %

In der genaueren Betrachtung wird deutlich, dass die meisten, also 60 % der Patienten, mit dem Penumbra-Aspirationssystem behandelt wurden. Meistens wurde dieses jedoch in Kombination mit dem Solitaire-Stent-Retriever eingesetzt.

Tabelle 37 Eingesetzte Rekanalisationswerkzeuge

Device	Anzahl (n von N = 88)	Prozentzahl
Penumbra	53	60,2 %

Ergebnisse

Solitaire	44	50,0 %
nicht selbst-expandierbarer Stent	16	18,2 %
PTA	16	18,2 %
Snare	5	5,7 %
AngioJet	4	4,5 %
Trevo	2	2,3 %
FargoMax	2	2,3 %
MERCI	1	1,1 %
Separator	1	1,1 %
Phenox	1	1,1 %

3.1.6 Post-Therapie und Komplikationen

Post-Therapie:

Von 99 Überlebenden erhielten 92 Patienten eine postinterventionelle Antikoagulationstherapie und/oder Thrombozytenaggregationshemmung.

Die Hälfte (n = 51) der Patienten wurde zumindest vorerst mit Heparin antikoaguliert.

Tabelle 38 Posttherapeutische Medikation

Post - Therapie	Anzahl (n von N = 99)	Prozentzahl
Heparin	27	27,3 %
Heparin + anderes	24	24,2 %

Ergebnisse

ASS	20	20,2 %
Clopidogrel	14	14,1 %
keine	7	7,1 %
Marcumar	6	6,1 %
Aggrastat + ASS	5	5,1 %

Komplikationen:

Zu postoperativen Komplikationen nach Thrombolysetherapie oder mechanischer Manipulation kam es bei 62 Patienten (51,2 %) des Gesamtkollektivs.

Die Prozentzahlen beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 121 Patienten, lediglich bei Betrachtung der iatrogenen Dissektion sowie dem malignen Infarkt wurden nur die Patienten der jeweiligen Strombahn berücksichtigt (vorderes Stromgebiet N = 70, hinteres Stromgebiet N = 51).

Gerade bei schwer betroffenen Patienten traten mehrere Komplikationen gleichzeitig auf.

Eine Blutungskomplikation nach Therapie (zerebral oder extrazerebral) wurde bei 18 Patienten (14,9 %) registriert. Unter einer zerebralen Blutung wurden die Subarachnoidalblutung (SAB), die intrazerebrale Blutung (ICB) sowie Einblutungen in das Ventrikelsystem zusammengefasst.

Eine iatogene Dissektion, welche im Rahmen der Angiographie auftrat, betraf 7 Patienten (10,6 %).

Tabelle 39 Posttherapeutische Komplikationen

Lokalisation	Komplikation	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl
--------------	--------------	------------------------------	-------------

Ergebnisse

	keine		59	48,8 %
zerebral	Blutung		15	12,4 %
	Maligner Infarkt	Media	9	12,9 %
		Kleinhirn	8	15,7 %
	iatrogene Dissektion	ACI	6	8,6 %
		AV	1	2,0 %
	Herniation		3	2,5 %
	(Stent-)Rethrombose		3	2,5 %
	Sinusvenenthrombose		2	1,7 %
	Hydrozephalus		2	1,7 %
extrazerebral	Hypotonie		4	3,3 %
	Kardial	Bradyarrhythmie	3	2,5 %
		Tachykardes VHF	7	5,8 %
		AV-Block mit Reanimation	1	0,8 %
		Kardiogener Schock	2	1,7 %
	Blutung	Epistaxis	2	1,7 %
		Hämaturie	1	0,8 %
	HIT		1	0,8 %
	Septischer Schock		1	0,8 %

3.1.7 Follow-up

3.1.7.1 *Telefonisches Interview und Langzeit-mRS*

Das telefonische Interview wurde wie unter Abschnitt 2.2.6 erläutert durchgeführt. Neben der Erhebung des Langzeit-mRS (LZ mRS) als Parameter des Langzeit-Outcome wurde mit den Patienten ein standardisierter Fragebogen zur aktuellen Lebenssituation und dem psychischen Befinden durchgegangen.

Der Nachbeobachtungszeitraum lag dabei zwischen 2,8 Monaten (83 Tage) und 5,2 Jahren (1888 Tage). Es ergab sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 20,9 Monaten (626 Tage).

Langzeit-modified Rankin Scale (LZ mRS):

Nach Gewinnung des Langzeit-mRS ließ sich zu drei Zeitpunkten das körperlich funktionelle Outcome der Schlaganfallpatienten betrachten: in der Akutphase direkt nach dem Schlaganfall, nach 90 Tagen (wobei dieser Wert nur bei der Hälfte der Population vorlag) sowie zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung im Frühjahr 2011.

Im Rahmen des Follow-ups konnte von 114 Patienten der Langzeit-mRS erhoben werden. In 7 Fällen (5,8 %) war dies nicht möglich, da der Verbleib des Patienten unklar war (Lost-of-Follow-up).

Bei 36,8 % der Patienten (n = 42 von N = 114) konnte ein gutes Outcome (LZ mRS 0-2) ermittelt werden. Bei 72 Patienten (63,2 %) bestand eine Restbehinderung oder der Patient war verstorben (LZ mRS 3-6). Dieser Gruppe ließen sich allerdings auch jene 22 Patienten zuordnen, welche den Schlaganfall bereits in der Akutphase nicht überlebten.

Die Gruppe der Verstorbenen (mRS = 6) erweiterte sich von 22 Patienten, welche bereits in der Akutphase verstorben waren, um 9 weitere Patienten auf insgesamt 31 Personen (27,2 % von N = 114).

Ergebnisse

Tabelle 40 Telefonisches Follow-up: Verteilung des LZ mRS

LZ mRS	Anzahl (n von N = 114)	Prozentzahl	LZ mRS klassiert
0	18	15,8 %	gutes Outcome
1	14	12,3 %	36,8 %
2	10	8,8 %	
3	16	14,0 %	schlechtes Outcome
4	13	11,4 %	63,2 %
5	12	10,5 %	
6	31	27,2 %	

Die nachfolgende Abbildung zeigt ein Balkendiagramm der im Follow-up erhobenen LZ mRS der 114 Patienten.

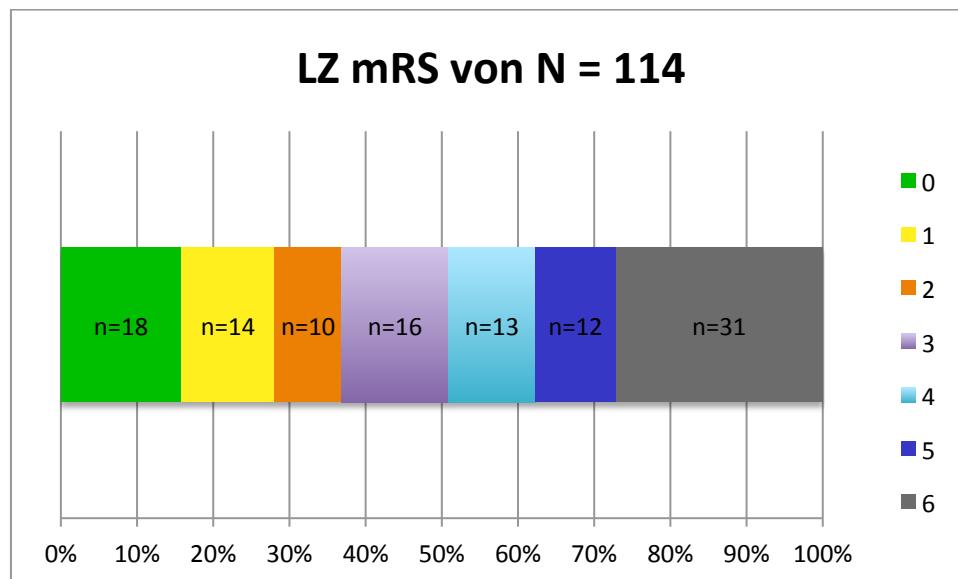


Abbildung 16 Balkendiagramm des LZ mRS aller Follow-up Patienten

N = 114, mRS 0 = 15,8 %, mRS 1 = 12,3 %, mRS 2 = 8,8 %, mRS 3 = 14,0 %, mRS 4 = 11,4 %, mRS 5 = 10,5 %, mRS 6 = 27,2 %

Ergebnisse

Interessant war insbesondere die Betrachtung der 92 Patienten, welche die Akutphase überlebt hatten und nicht im Follow-up verloren gegangen waren. Fast die Hälfte dieser Patienten (45,7%) wies zum Zeitpunkt des telefonischen Follow-ups ein gutes Outcome (LZ mRS 0-2) auf.

Tabelle 41 Klassierter LZ mRS

LZ mRS Klassiert	Anzahl (n von N = 92)	Prozentzahl
Gutes Outcome LZ mRS 0-2	42	45,7 %
Schlechtes Outcome LZ mRS 3-6	50	54,3 %

Im Zuge der Erhebung des LZ mRS wurden die Patienten oder deren Angehörige nach noch vorhandenen Schlaganfallresiduen befragt.

Am häufigsten wurden motorische Beeinträchtigungen erwähnt, insbesondere die spastische Hemiparese (42,2 %), welche den Patienten im Alltag die meisten Einschränkungen bereitete. Ebenfalls häufig waren Schwierigkeiten in Wortbildung und Wortverständnis (31,3 %).

Eine genaue Auflistung der verbliebenen Symptome der 83, im telefonischen Interview Befragten findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 42 Telefonisches Follow-up: Residuelle Schlaganfallsymptome

Residuelle Symptome	Anzahl (n von N = 83)	Prozentzahl	
Motorische Beeinträchtigungen	Hemiparese	35	42,2 %
	Tetraparese	1	1,2 %

Ergebnisse

	Ataxie	8	9,6 %
	Tremor	3	3,6 %
Sprache	Aphasie	21	25,3 %
	Dysarthrie	5	6,0 %
Depression/ Stimmungsschwankungen		9	10,8 %
Reduziertes Sehvermögen	Gesichtsfeldausfälle	8	9,6 %
	Doppelbilder	3	3,6 %
Gedächtnisstörungen		4	4,8 %
Konzentrationsschwierigkeiten		4	4,8 %
Schwindel		3	3,6 %
Apraxie		1	1,2 %
Neglect		1	1,2 %
Reduziertes Hörvermögen		1	1,2 %
Verwirrtheit		1	1,2 %

Verlässliche Daten zum mRS nach 90 Tagen lagen nur von 61 Patienten, also etwa der Hälfte des ursprünglichen Kollektivs vor. Natürlich waren die Todesereignisse am besten dokumentiert worden, sodass die Gruppe mit mRS = 6 am größten war (37,7 %).

In 24,6 % der Fälle (n = 15) konnte nach 3 Monaten ein gutes Outcome (mRS 90d 0-2) eruiert werden, bei 75,4 % (n = 46) lag noch eine deutliche Behinderung vor oder der Patient war verstorben (mRS 3-6).

Ergebnisse

Tabelle 43 Verteilung des mRS 90d

mRS 90d	Anzahl (n von N = 61)	Prozentzahl	mRS 90d klassiert
0	3	4,9 %	gutes Outcome
1	4	6,6 %	24,6 %
2	8	13,1 %	
3	7	11,5 %	schlechtes Outcome
4	8	13,1 %	75,4 %
5	8	13,1 %	
6	23	37,7 %	

Zum besseren Vergleich der mRS - Werte von der Akutphase bis hin zur telefonischen Kontaktaufnahme sei hier nochmals die Tabelle 23 „mRS akut – Ergebnisse“ aus Abschnitt 3.1.3 ersichtlich.

mRS akut	Anzahl (n von N = 121)	Prozentzahl	mRS akut klassiert
0	7	5,8 %	gutes Outcome
1	5	4,1 %	19,0%
2	11	9,1 %	
3	19	15,7 %	schlechtes Outcome
4	37	30,6 %	81,0 %

Ergebnisse

5 20 16,5 %

6 22 18,2 %

Zur besseren Übersicht folgt eine Abbildung zur Entwicklung des „modified Rankin Scales“ von Schlaganfallereignis bis zum Zeitpunkt des telefonischen Follow-ups.

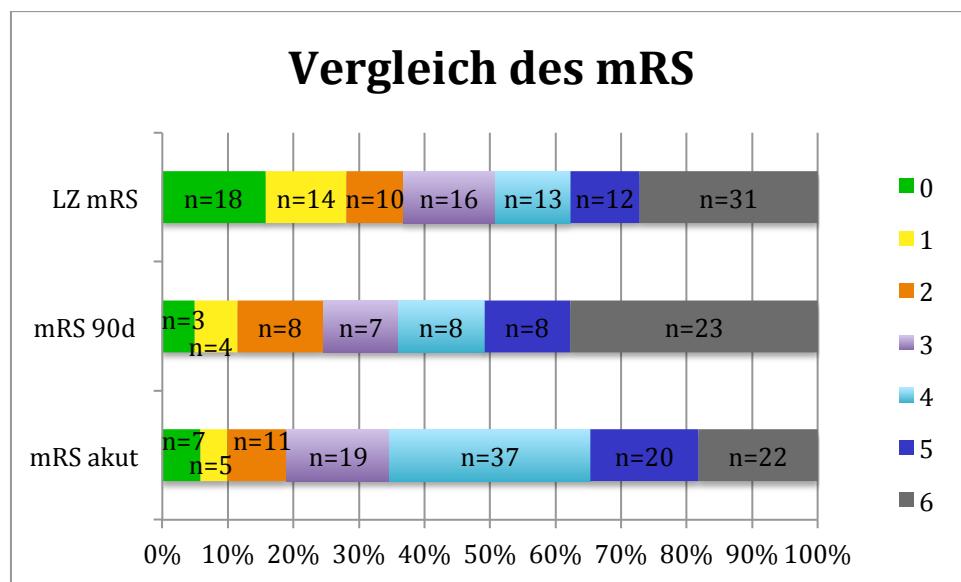


Abbildung 17 Balkendiagramme zum Vergleich der mRS-Werte aller Patienten

N (LZ mRS) = 114, N (mRS 90d) = 61, N (mRS akut) = 121

Konnte nach 90 Tagen bei 24,6 % der Patienten ein gutes Outcome (mRS 0-2) erhoben werden, so gaben zum Zeitpunkt der telefonischen Konsultation 36,8 % an, selbstständig und ohne einschränkende Behinderungen leben zu können.

In der Akutphase konnte nur bei 9,9 % der Patienten keine bis leichten Beschwerden festgestellt werden (mRS 0-1), der Großteil der Patienten besaß einen mRS akut von 4-5 (47,1 %). Ein mRS von 0-1 wurde im Langzeit-Follow-up bei 28,1 % festgestellt, was fast einem Drittel der Population entspricht. Gerade die Gruppe der schwer Betroffenen (mRS 4-5) wurde im Langzeit-Verlauf deutlich kleiner (21,9 %), während die Gruppe mit einem mRS von 2-3 relativ stabil blieb (akut 24,8 % auf 22,8 % in der LZ-Beobachtung).

Besser erkennbar wird die Entwicklung der mRS-Werte in der Betrachtung aller

Ergebnisse

für das Follow-up zur Verfügung stehender Überlebenden in der nachfolgenden Abbildung (N = 83).

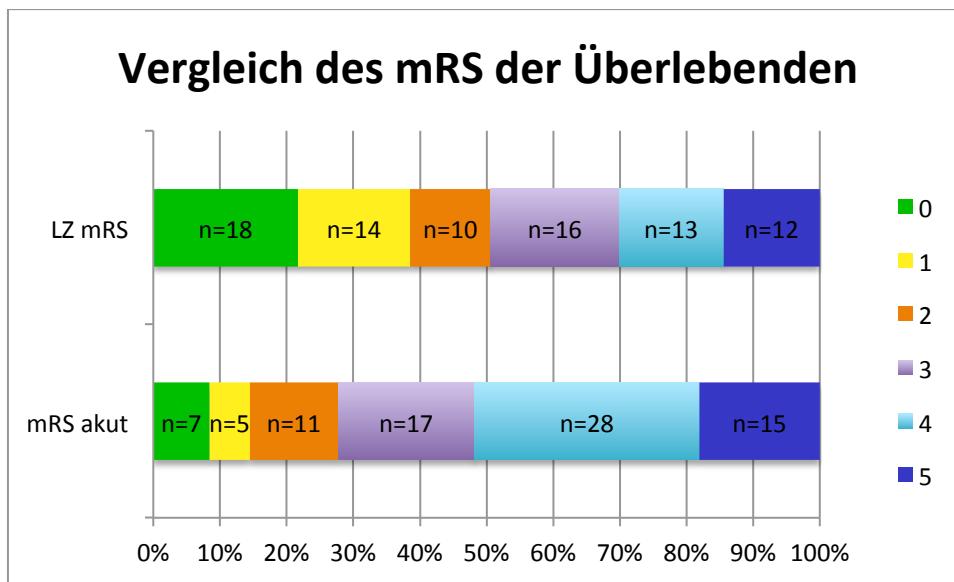


Abbildung 18 Balkendiagramme zum Vergleich der mRS-Werte aller Überlebenden

Die Hälfte der Überlebenden (50,6 %) ließ sich im Langzeit-Follow-up der Gruppe mit gutem Outcome (LZ mRS 0-2) zuordnen, die im Alltag ohne Hilfe zurecht kamen. In der Akutphase war dies bei lediglich 27,7 % der Patienten der Fall.

Von ehemals 51,8 %, bei denen akut ein mRS von 4 oder 5 ermittelt wurde, waren zum Zeitpunkt der Befragung nur noch 30,1 % stark pflegebedürftig und im Alltag auf permanente fremde Hilfe angewiesen.

Weiteres telefonisches Follow-up:

Mit 83 der ehemals 99 entlassenen Patienten gelang die telefonische Kontaktaufnahme in Frühjahr 2011. Im Gespräch mit den Angehörigen oder ehemaligen Betreuern konnte das Versterben von 9 Personen vermerkt werden. Weitere 7 Patienten waren nicht auffindbar, sodass sie als „Lost-of-Follow-up“ galten.

Versorgung im Alltag:

Insbesondere die zum Zeitpunkt des Follow-ups aktuelle Wohn- und Versorgungssituation der Patienten wurde in Zusammenschau mit dem LZ-

Ergebnisse

mRS genauer untersucht.

Wie hat sich die Situation der Patienten nach dem Schlaganfall verändert?
Können die Patienten Herausforderungen des Alltags (wie einkaufen, putzen und Körperpflege) alleine bewältigen?

Tabelle 44 Telefonisches Follow-up: Versorgung im Alltag

Versorgung im Alltag			Anzahl n der Patienten	Prozent der Befragten
Wohnsituation	Vor Ereignis	Alleine	25	30,1 %
(N = 83)		Mit Partner	51	61,4 %
		Mit Angehörigen	6	7,2 %
		Im Pflegeheim	1	1,2 %
	Nach Ereignis	Alleine	15	18,1 %
		Mit Partner	46	55,4 %
		Mit Angehörigen	9	10,8 %
		Im Pflegeheim	11	13,3 %
		Noch in Klinik	2	2,4 %
Versorgung	Vor Ereignis	Zu Hause ohne Hilfe	74	89,2 %
(N = 83)		Zuhause mit Hilfe Angehöriger	6	7,2 %
		Zu Hause mit Hilfe durch Pflegedienst	2	2,4 %

Ergebnisse

		Im Pflegeheim	1	1,2 %
		Zu Hause ohne Hilfe	33	39,8 %
		Zuhause mit Hilfe Angehöriger	22	26,5 %
		Zu Hause mit Hilfe durch Pflegedienst	14	16,9 %
		Im Pflegeheim	11	13,3 %
		Noch in Rehaklinik	3	3,6 %
Hilfe bei Körperpflege	nein		39	47,0 %
(N = 83)	ja	Durch Angehörige	16	19,3 %
		Durch Pflegedienst	15	18,1 %
		Im Heim/ Krankenhaus	13	15,7 %
Pflegestufe	nein		44	53,0 %
(N = 83)	ja	1	9	10,8 %
		2	18	21,7 %
		3	1	1,2 %
		beantragt	6	7,2 %
		unklar	5	6,0 %

Ergebnisse

Die Befragung ergab, dass weniger als die Hälfte (39,8 %) der Patienten in der Lage waren, sich alleine zu versorgen. Vor dem Schlaganfallereignis waren fast alle Patienten unabhängig gewesen (89,2 %).

Die Versorgung der nach dem Schlaganfall hilfsbedürftig gewordenen Patienten wurde vor allem durch die Angehörigen gestemmt (26,5 %), einige Patienten mussten jedoch auch Pflegedienste in Anspruch nehmen (16,9 %) oder sogar in ein Pflegeheim umziehen (13,3 %). Mehr als die Hälfte der Patienten (53 %) benötigte hierbei Hilfe bei der Körperpflege.

Eine Pflegestufe besaßen 41 % der Personen oder hatten diese zum Zeitpunkt der Befragung beantragt.

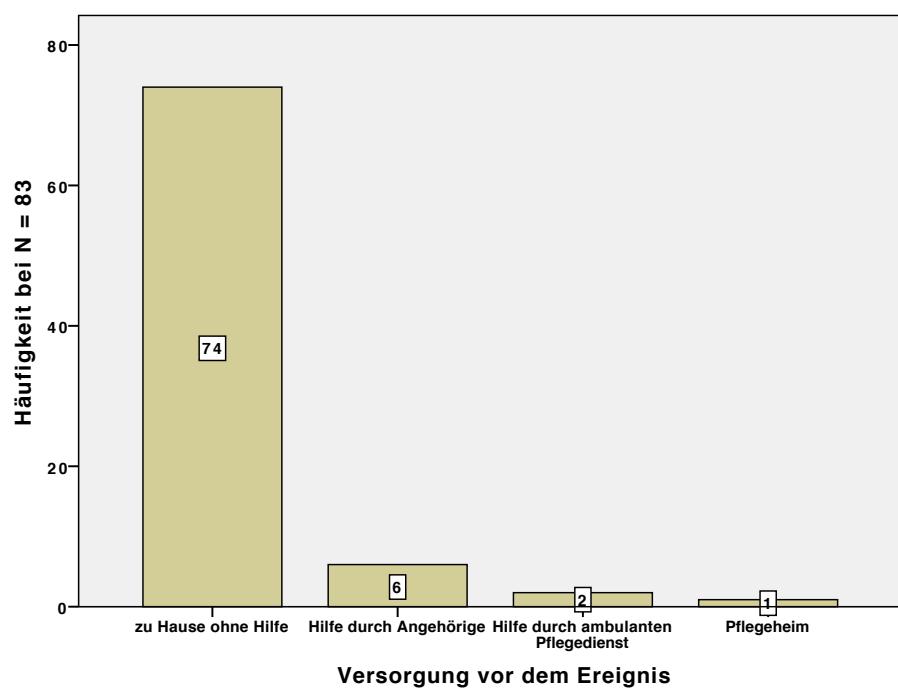


Abbildung 19 Häufigkeitsverteilung der Versorgungsoptionen vor Ereignis

Ergebnisse

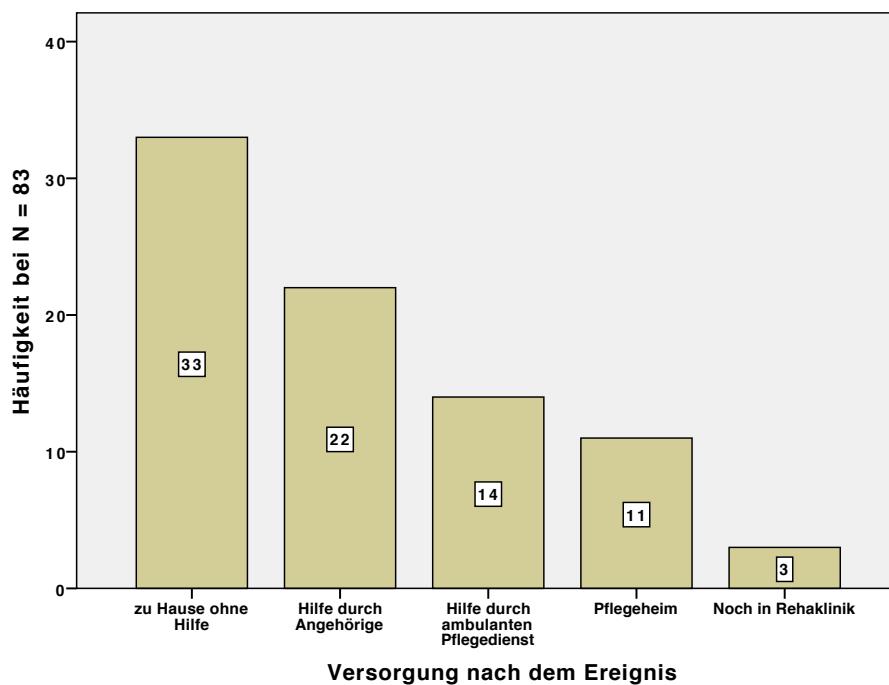


Abbildung 20 Häufigkeitsverteilung der Versorgungsoptionen nach Ereignis

Psychisches Befinden:

Tabelle 45 Telefonisches Follow-up: Psychisches Befinden

Psychisches Befinden		Anzahl n der Patienten	Prozent der Befragten
Stimmungslage generell	Sehr gut	17	21,2 %
(N = 80)	Weitgehend gut	38	47,5 %
	Schwankend	14	17,5 %
	Deprimiert, niedergeschlagen	11	13,8 %
Wenig Freude/ Interesse in den vergangenen 2 Wochen	Überhaupt nicht	39	48,8 %
(N = 80)	An einzelnen Tagen	26	32,5 %

Ergebnisse

	An mehr als der Hälfte der Tage	5	6,3 %
	An fast jedem Tag	10	12,5 %
Deprimiert in den vergangenen 2 Wochen	Überhaupt nicht	37	46,8 %
(N = 79)	An einzelnen Tagen	30	38,0 %
	An mehr als der Hälfte der Tage	3	3,8 %
	An fast jedem Tag	9	11,4 %
Zufriedenheit mit Outcome	Sehr zufrieden	13	16,3 %
(N = 80)	zufrieden	37	46,3 %
	Weniger zufrieden	20	25,0 %
	unzufrieden	10	12,5 %

Ein Drittel der Patienten (31,3 %) fühlte sich zumindest temporär deprimiert. Bezogen auf die letzten zwei Wochen traf dies sogar bei mehr als der Hälfte der Patienten zumindest an einzelnen Tagen zu (53,2 %).

Sehr zufrieden bis zufrieden mit dem eigenen Outcome waren dann doch über 60 % der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung.

Berufliche Situation:

Tabelle 46 Telefonisches Follow-up: Berufliche Situation

Berufliche Situation		Anzahl n der Patienten	Prozent der Befragten
Berufstätigkeit	Vor Ereignis	Berufstätig	26

Ergebnisse

(N = 82)	Nicht berufstätig	3	3,7 %
	berentet	53	64,6 %
Nach Ereignis	Vollzeit	3	3,7 %
	Teilzeit	6	7,3 %
	arbeitsunfähig	14	17,1 %
	berentet	59	72,0 %

Vor dem Schlaganfall waren 31,7 % der Patienten berufstätig, nach dem Ereignis waren nur noch 11 % in der Lage, einen Beruf in Teil- oder Vollzeit auszuüben.

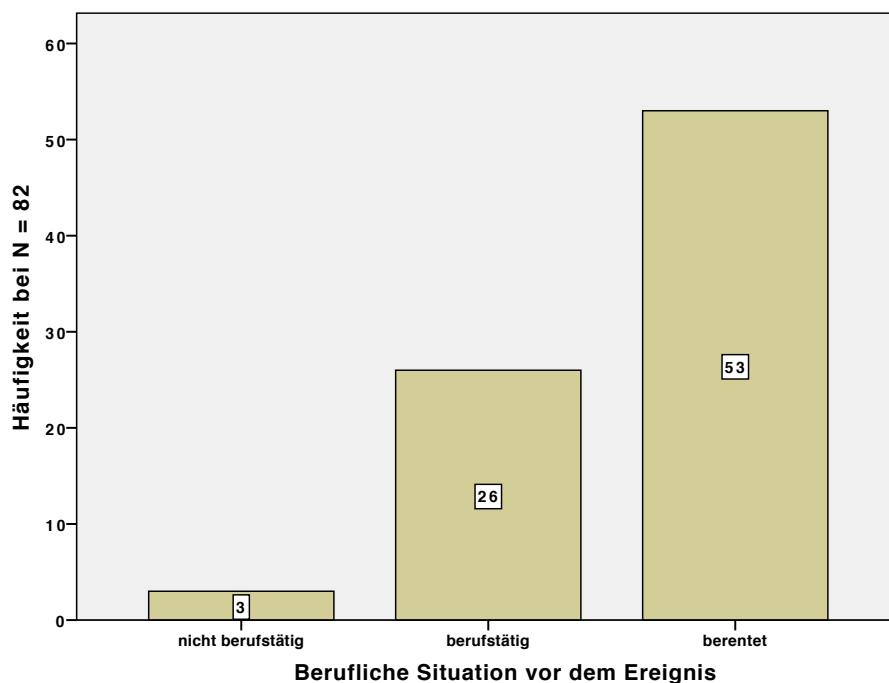


Abbildung 21 Häufigkeitsverteilung der beruflichen Situation vor Ereignis

Ergebnisse

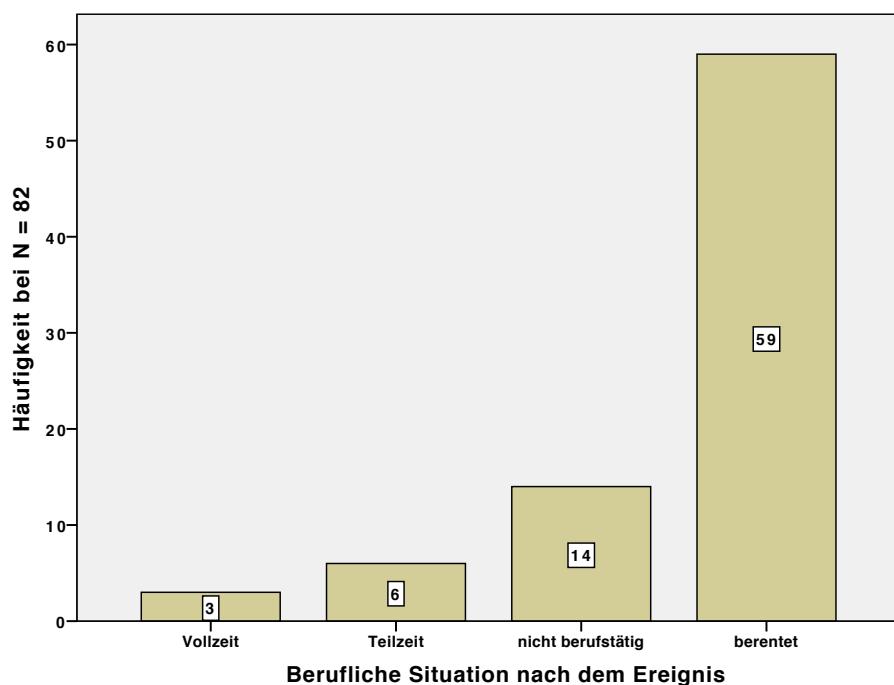


Abbildung 22 Häufigkeitsverteilung der beruflichen Situation nach Ereignis

Soziale Integration:

Tabelle 47 Telefonisches Follow-up: Soziale Integration

Soziale Integration	Anzahl n der Patienten	Prozent der Befragten
Ausreichend Kontakt zu sozialem Umfeld		
Nein	15	18,5 %
(N = 81)	Ja	81,5 %
Gefühl der sozialen Isolation		
Nein	75	94,9 %
(N = 79)	Ja	5,1 %

Die soziale Integration wurde von dem Großteil der Patienten als ausreichend bewertet, sozial isoliert fühlte sich nur ein geringer Prozentsatz der Befragten (5,1 %).

3.1.7.2 Fragebögen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Zufriedenheit

Zweiundachtzig der 83 für das Follow-up verbliebenen Patienten erteilten ihr Einverständnis, die Fragebögen zu Zufriedenheit mit der Behandlung am Klinikum Großhadern und subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36-Fragebogen) auszufüllen.

Leider fühlten sich 6 dieser Patienten dann doch nicht in der Lage, die Fragen zu beantworten, sodass für die Auswertung 76 Fragebögen vorlagen (92,7 % Rücklaufrate). Es handelte sich bei diesen 76 Patienten um 62,8 % des ursprünglichen Patientenkollektivs von 121 Patienten.

Fragebogen zur Zufriedenheit:

In allen Kategorien lag die Zufriedenheit mit dem Klinikum Großhadern über 50 %. In den Bereichen "Medizinische Behandlung", "Ärztliche Betreuung" und "Pflegerische Betreuung" waren etwa dreiviertel der Patienten sehr zufrieden, über 90 % weitgehend bis sehr zufrieden. Lediglich beim Behandlungsresultat (Outcome) war nur die Hälfte der Patienten sehr zufrieden (50 %).

Tabelle 48 Follow-up: Zufriedenheit 1

Zufriedenheit mit	n	Sehr zufrieden	Weitgehend zufrieden	Weniger zufrieden	Unzufrieden
Medizinische Behandlung	76	72,4 %	26,3 %	0 %	1,3 %
Behandlungsresultat	76	50,0 %	34,2 %	9,2 %	6,6 %
Ärztliche Betreuung	75	80,0 %	16,0 %	4,0 %	0 %
Pflegerische Betreuung	74	70,3 %	23,0 %	2,7 %	4,1 %

Ergebnisse

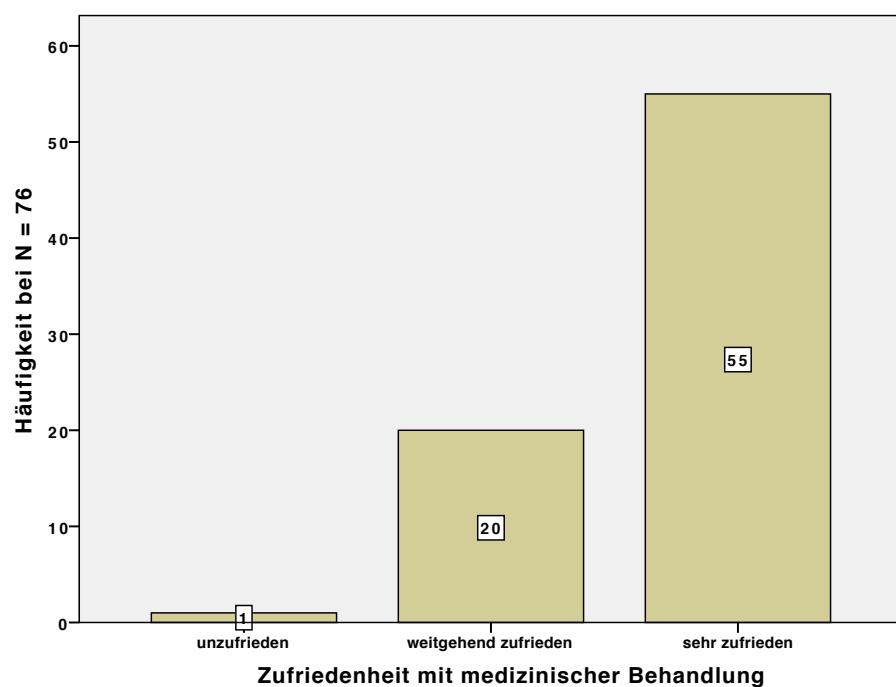


Abbildung 23 Häufigkeitsverteilung der Zufriedenheit

Über 85 % der Patienten erklärten, man habe sich genügend Zeit für sie und ihre Fragen genommen. Die Möglichkeit, seelischen Beistand in Anspruch zu nehmen, empfanden 75 % der Patienten als angemessen. Ausreichend unterstützt in der Organisation der eigenen Versorgung nach dem Klinikaufenthalt fühlten sich 80 % der Patienten.

Tabelle 49 Follow-up: Zufriedenheit 2

	n	ja	nein
Möglichkeit für Fragen	71	85,9 %	14,1 %
Genügend Zeit	72	87,5 %	12,5 %
Seelischer Beistand	69	75,4 %	24,6 %
Organisation Versorgung	69	79,7 %	20,3 %

Ergebnisse

SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand:

Nach Auswertung der SF-36-Fragebögen entstanden 8 verschiedene Summenskalen (Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.7).

In nachfolgender Tabelle finden sich die Ergebnisse des vorliegenden Studienkollektivs in den verschiedenen SF-36-Kategorien wieder.

Tabelle 50 Follow-up: Ergebnisse des SF-36-Fragebogens

SF-36 Kategorie	N	Mittelwert	SD	Median	Min - Max
Körperliche Funktionsfähigkeit [pfi]	74	49,12	±33,87	50,00	0 – 100
Körperliche Rollenfunktion [rolph]	68	25,37	±36,52	0,00	0 – 100
Körperliche Schmerzen [pain]	74	67,50	±31,45	69,00	0 – 100
Allg. Gesundheitswahrnehmung [ghp]	73	52,71	±21,36	52,00	0 – 92
Vitalität [vital]	73	42,58	±20,10	40,00	0 – 90
Soziale Funktionsfähigkeit [social]	76	56,09	±30,24	62,50	0 – 100
Emotionale Rollenfunktion [rolem]	66	41,41	±46,80	0,00	0 – 100
Psychisches Wohlbefinden [mhi]	72	61,37	±20,60	64,00	10 – 92

Die Patienten erreichten in den Kategorien "Körperliche Schmerzen" und "Psychisches Wohlbefinden" Mittelwerte zwischen 60 und 70 Punkten.

Die Kategorien "Allgemeine Gesundheitswahrnehmung", "Soziale Funktionsfähigkeit" sowie "Körperliche Funktionsfähigkeit" lagen bei Mittelwerten von etwa 50 Punkten.

In den Kategorien "Vitalität" und "Emotionale Rollenfunktion" erreichten die Patienten Mittelwerte von knapp über 40 Punkten.

Ergebnisse

Mit einem Mittelwert von 25 Punkten schnitt die "Körperliche Rollenfunktion" am schlechtesten ab.

Es folgte ein Vergleich der Patienten mit den geschlechts- und alterskorrigierten Mittelwerten der westdeutschen Normpopulation, um somit eine bessere Interpretation der subjektiven Lebensqualität der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation zu ermöglichen. Die Mittelwerte der westdeutschen Normpopulation finden sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 51 SF-36-Mittelwerte der westdeutschen Normpopulation

SF-36 Kategorie	N	Mittelwert
Körperliche Funktionsfähigkeit [pfi]	1473	74,55
Körperliche Rollenfunktion [rolph]	1463	74,70
Körperliche Schmerzen [pain]	1484	72,15
Allg. Gesundheitswahrnehmung [ghp]	1459	60,19
Vitalität [vital]	1469	60,10
Soziale Funktionsfähigkeit [social]	1487	86,09
Emotionale Rollenfunktion [rolem]	1459	88,17
Psychisches Wohlbefinden [mhi]	1467	74,19

In der nachfolgenden Abbildung lässt sich erkennen, dass die Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern (blauer Graph) in allen SF-36-Kategorien unterhalb der Mittelwerte der westdeutschen Normstichprobe (roter Graph) liegen. Lediglich in den Kategorien „pain“ (Körperliche Schmerzen) und „ghp“ (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) zeigt sich eine Annäherung der beiden Graphen.

Ergebnisse

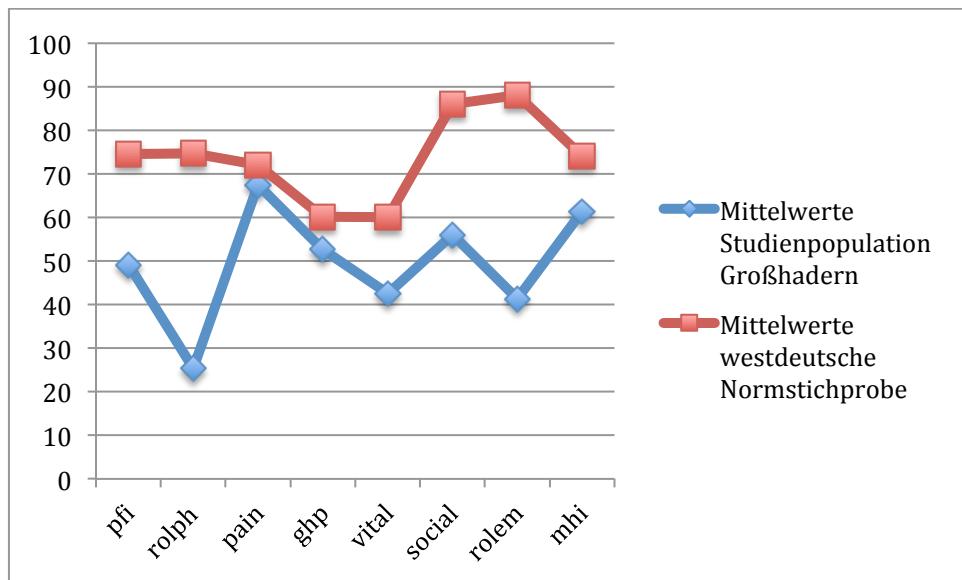


Abbildung 24 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den alters- und geschlechtskorrigierten Mittelwerten der westdeutschen Normpopulation

Da es sich bei der Stichprobe der westdeutschen Bevölkerung um eine gesunde Population handelte, erfolgte ein weiterer Vergleich der Studienpopulation mit den Schlaganfallpatienten des International Stroke Trials von 1999. (78)

Die Mittelwerte der SF-36-Kategorien des Stroke Trials sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 52 SF-36-Mittelwerte des International Stroke Trials 1999

SF-36 Kategorie	N	Mittelwert
Körperliche Funktionsfähigkeit [pfi]	688	30
Körperliche Rollenfunktion [rolph]	688	20
Körperliche Schmerzen [pain]	688	57
Allg. Gesundheitswahrnehmung [ghp]	688	46
Vitalität [vital]	688	38
Soziale Funktionsfähigkeit [social]	688	49

Ergebnisse

Emotionale Rollenfunktion [rolem] 688 37

Psychisches Wohlbefinden [mhi] 688 61

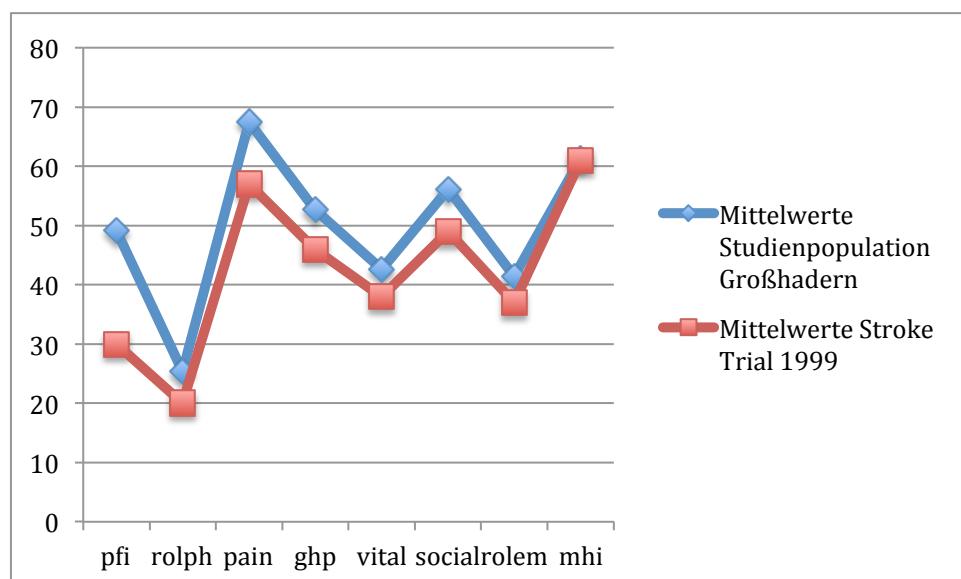


Abbildung 25 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den Mittelwerten der Studienpopulation des International Stroke Trials 1999

In Abbildung Nr. 25 lässt sich erkennen, dass die Patienten dieser Arbeit im Vergleich mit den Patienten des International Stroke Trials in allen SF-36-Kategorien bessere Ergebnisse aufwiesen. In der Ebene „mhi“ (Psychisches Wohlbefinden) wurde in beiden Populationen ein Mittelwert von 61 erreicht, sodass die beiden Graphen im selben Endpunkt münden. Bezuglich der körperlichen Rollenfunktion (rolph) nähern sich die Graphen stark aneinander an, da sich die Mittelwerte nur um 5 Punkte unterscheiden.

Da es sich bei dem International Stroke Trial um eine Studie aus dem Jahre 1999 handelte, wurde ein weiterer Vergleich mit einer aktuelleren Studie von Cerniauskaite et al. aus dem Jahre 2012 vorgenommen. (77)

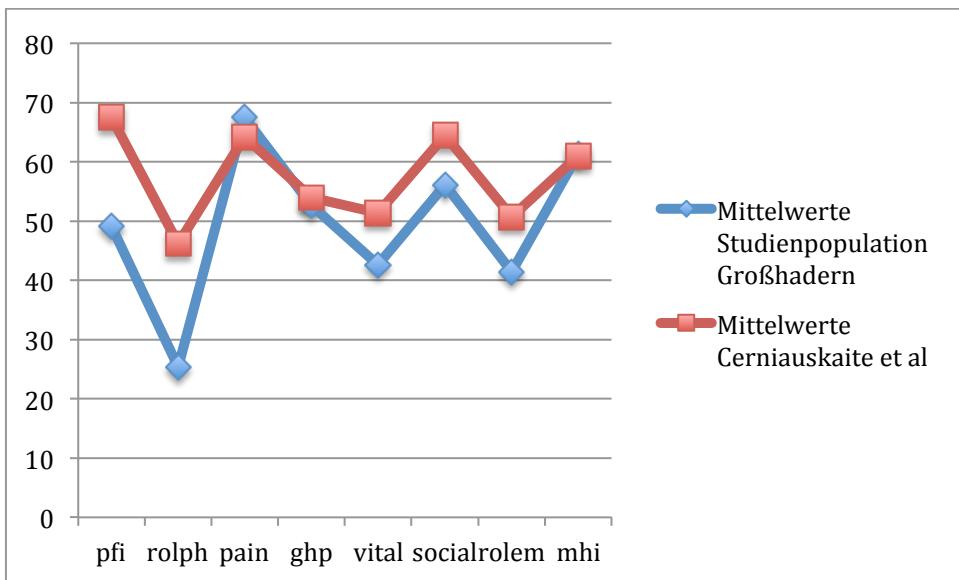


Abbildung 26 Vergleich der SF-36-Mittelwerte der Studienpopulation Großhadern mit den Mittelwerten der Studienpopulation von Cerniauskaite et al.

Mittelwerte von Cerniauskaite et al.: pfi = 67,5; rolp = 46,2; pain = 64,2; ghp = 54,0; vital = 51,4; social = 64,5; rolem = 50,7; mhi = 61,0

Die Patienten von Cerniauskaite et al. schnitten in den meisten SF-36-Kategorien besser ab als die Patienten der vorliegenden Arbeit. In den Kategorien "pain" (Körperliche Schmerzen), "ghp" (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) und "mhi" (Psychisches Wohlbefinden) wurden jedoch in beiden Studiengruppen ähnliche Werte erzielt.

3.1.7.3 Überlebenszeitanalyse

Zur Darstellung der Mortalitätsrate in der vorliegenden Studienpopulation wurde eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt (siehe Abschnitte 2.2.8 und 2.3).

Das Gesamtkollektiv umfasste 121 Personen, wovon insgesamt 31 Patienten verstarben (Mortalitätsrate 25,6 %). In der Akutphase verstarben bereits 22 Patienten in der Klinik (Mortalitätsrate 18,2 %), was sich im starken Abfall der Kurve zu Beginn erklären lässt.

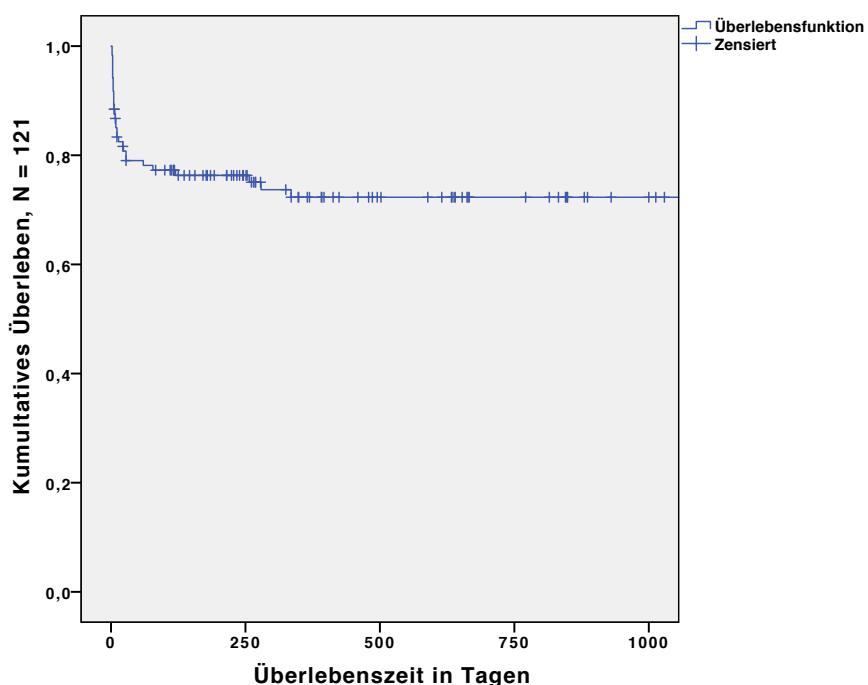


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation im Nachbeobachtungszeitraum

Der Zeitraum, in dem die Patienten verstarben lag zwischen 2 und 335 Tagen. Ab Tag 336 zeigt sich ein linearer Graph, da kein weiterer Patient - soweit bekannt - verstarb. Somit konnte nach fast einem Jahr nach Schlaganfall kein Todesereignis mehr verzeichnet werden. Zur besseren Übersicht findet sich nachfolgend nochmals eine Überlebenskurve mit Betrachtung des ersten Jahres nach Schlaganfallereignis (365 Tage).

Die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag demnach, angenommen die Patienten, welche im Follow-up verloren gingen seien noch am Leben, bei 74,4 % (n = 90 von N = 121).

Ergebnisse

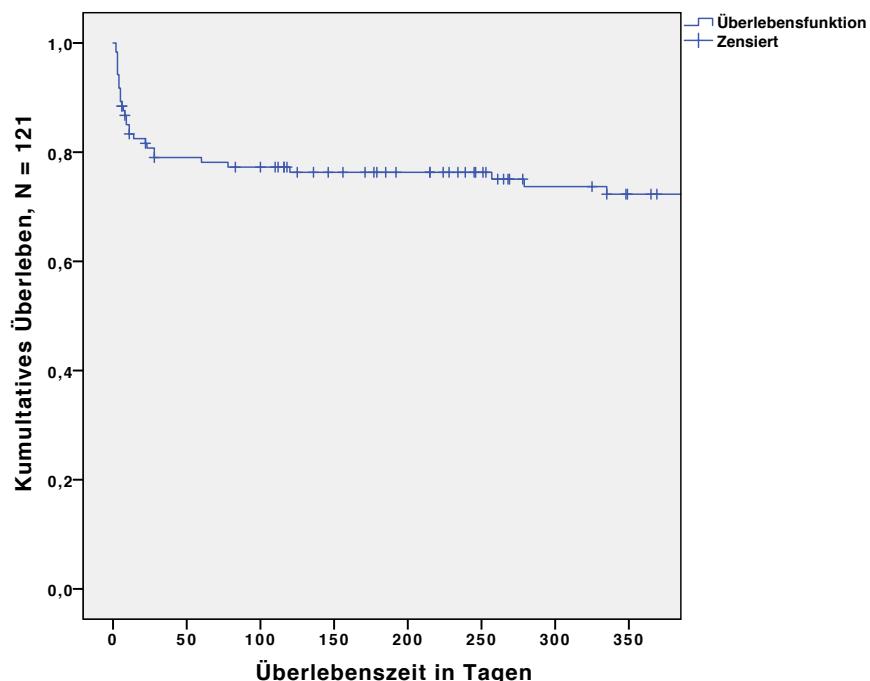


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation im ersten Jahr nach Schlaganfall

Für die Erstellung der Überlebenskurve wurden alle 90 Überlebenden (74,4 %) zensiert. Die 83 im telefonischen Interview befragten Patienten wurden zum Datum des Telefongesprächs als „lebend“ zensiert. Die Patienten, welche im Follow-up verloren gegangen waren, wurden zum Datum des Entlassungstermins als „lebend“ zensiert. Ein Patient wurde an dem Tag zensiert, als er von seinen Angehörigen zum letzten Mal lebend gesehen wurde bevor der Kontakt zu ihm abbrach (Patienten-ID Nummer 55).

Tabelle 53 Loss-of-Follow-up

Im Follow-up verlorener und zensierter Patient (Patienten-ID)	Tage, von Aufnahme bis Patient das letzte Mal lebend gesehen war	Letzter Verbleib des Patienten
4	8	Verlegung auf Station G8
32	11	Verlegung in Schön Klinik München
48	6	Verlegung in Schön Klinik München

Ergebnisse

55	880	Patient zog aus und brach den Kontakt zu Angehörigen ab
62	28	Verlegung nach Bad Aibling
85	22	Verlegung in die Klinik Kipfenberg
100	6	Verlegung in den Dritten Orden

Todesursachen:

Die Todesursachen der 22 Patienten, welche noch in der Klinik verstarben, waren in 21 Fällen infarkt- bzw. komplikationsassoziiert.

War ein Patient schwerstens betroffen, sodass eine Erholung unwahrscheinlich war, wurde in Rücksprache mit den Angehörigen meist ein palliatives Therapieregime beschlossen.

Bei einem Patienten kam es zu einer kardialen Dekompensation mit kardiogenem Schock.

Die Angehörigen der 9 Patienten, welche im Laufe des Follow-ups verstorben waren, wurden am Telefon zur Todesursache des Patienten befragt. Die Ergebnisse des Gesprächs finden sich in nachfolgender Tabelle. In 3 Fällen schien die Todesursache infarktbezogen gewesen zu sein.

Tabelle 54 Follow-up: Todesursachen

Im Follow up verstorbener Patient (Patienten-ID)	Überlebenszeit	Todesursache(n)
17	78 Tage	Pneumonie
23	23 Tage	Kardiale Dekompensation
26	60 Tage	Mesenterialinfarkt
30	120 Tage	unklar

Ergebnisse

54	11 Tage	erneuter Schlaganfall
90	28 Tage	infarktassoziiert
99	257 Tage	erneuter Schlaganfall, Infekt
103	335 Tage	Peritonitis
109	279 Tage	Altersschwäche

3.2 Statistische Berechnungen zur Suche nach prädiktiven Faktoren

Ein wichtiger Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Suche nach möglichen prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren, welche eine Vorhersagekraft bezüglich des Langzeit-Outcomes der Patienten besitzen würden.

Zu diesem Zweck wurden eine univariate Analyse und eine logistische Regressionsanalyse als Bestätigungsuntersuchung durchgeführt.

3.2.1 Univariate Analyse

In die Berechnungen der univariaten Analyse wurden all jene Patienten eingeschlossen, welche die intravenöse thrombolytische Therapie innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden (vordere Zirkulation) bzw. 6 Stunden (hintere Zirkulation) erhielten. Von den so verbliebenen 114 Patienten konnte in 6 Fällen kein Langzeit-Outcome ermittelt werden, sodass sich die Ergebnisse auf die Anzahl N = 108 beziehen.

In Kreuztabellen wurden alle interessanten dichotomisierten Variablen mit dem Langzeit-Outcome (LZ mRS) verrechnet, welcher vorher in ein „gutes Outcome“ (LZ mRS 0-2) und „schlechtes Outcome“ (LZ mRS 3-6) klassiert wurde.

Zur Methodik der Berechnungen darf auf den Abschnitt 2.3 verwiesen werden.

Gesamtkollektiv:

Es erfolgte zuerst eine univariate Analyse des Gesamtkollektivs, also aller 108 Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen oder hinteren Zirkulation.

Demographische Variablen:

Tabelle 55 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 1

Variable	N	n/n	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median < 68 / ≥ 68	108	50/58	0,009	3,143	1,387 – 7,121

Ergebnisse

Geschlecht m / w	108	60/48	1,000	1,056	0,479 – 2,328
Behandlungsjahr 2009-11 / 2006-08	108	79/29	0,824	0,898	0,372 – 2,167
Aufnahmeort GH / extern	108	57/51	0,843	0,910	0,415 – 1,998

Die Untersuchung der demographischen Variablen ergab für die Variable „Alter“ ein signifikantes Ergebnis im exakten Test nach Fisher ($p = 0,009$). Die Odds Ratio zeigte mit einem Wert von 3,143 an, dass Patienten, welche zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses jünger als 68 Jahre waren, eine 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome (LZ mRS 0-2) besaßen als Patienten, die älter als 68 Jahre waren.

Die weiteren demographischen Variablen „Geschlecht“, "Behandlungsjahr" und "Aufnahmeort" waren nicht signifikant. Die Odds Ratio (OR) oszillierte um die 1 und bestätigte somit das Ergebnis, dass es keinen Unterschied zwischen den jeweiligen Subgruppen gab.

Neuroradiologische Variablen:

Tabelle 56 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 2

Variable	N	n/n	p-Wert	OR/RR	95%-KI
Verschluss M1,M2,CTO / BA	108	60/48	1,000	1,056	0,479 – 2,328
Ätiologie klassiert kardial / andere	108	53/55	0,428	0,708	0,322 – 1,560
TICI2+ ja / nein	108	93/15	0,001	0,581 *	0,489 – 0,690
Rekanalisation erreicht nein / ja	108	14/94	0,002	1,709 *	1,442 - 2,026

* für Kohorten-Analyse LZ mRS 3-6

Ergebnisse

Die Gegenüberstellung der beiden Patientengruppen (vordere Zirkulation = M1, M2, CTO vs. hintere Zirkulation = BA) zeigte keinen Vorteil einer der beiden Gruppen im Langzeit-Outcome. Auch die Ätiologie (kardial vs. nicht-kardial) zeigte kein signifikantes Ergebnis.

Die Variable "TICI2+" war statistisch signifikant ($p = 0,001$). So hatten Patienten mit einer partiellen oder vollständigen Reperfusion nach Intervention (TICI 2 oder 3) ein erniedrigtes relatives Risiko für ein schlechtes Outcome (OR für Kohorten-Analyse LZ mRS 3-6 = 0,581).

Erklären lässt sich die Verwendung des Relativen Risikos und der Bezug auf das schlechtere Outcome dadurch, dass die Gruppe mit „LZ mRS 0-2“ und „TICI2+ nein“ in der Vierfeldertafel keinen Patienten enthielt. Alle Patienten mit fehlender Reperfusion des Gefäßes verstarben oder wiesen zumindest ein schlechtes Langzeit-Outcome (LZ mRS 3-6) auf.

Ebenfalls signifikant war die Variable "Rekanalisation erreicht" ($p = 0,002$).

Das Relative Risiko für ein schlechtes Outcome war um das 1,7-fache erhöht, wurde keine Rekanalisation des Gefäßes nach Ausschöpfung aller Therapiemaßnahmen erreicht.

Variablen zum klinischen Status:

Tabelle 57 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 3

Variable	N	n/n	p-Wert	OR	95%-KI
Charlson 0-2 / ≥ 3	108	84/24	0,007	5,250	1,453 – 18,969
Risikofaktoren < 2 / ≥ 2	108	39/69	0,144	1,959	0,870 – 4,413
GCS klassiert > 8 / ≤ 8	108	41/67	0,063	2,366	1,000 – 5,597
NIHSS Median < 16 / ≥ 16	108	47/61	0,002	3,815	1,668 – 8,725

Ergebnisse

Von allen Parametern, welche im Rahmen der klinischen Aufnahmeuntersuchung erhoben wurden, waren der Charlson-Komorbiditätsindex sowie der NIHSS statistisch signifikant ($p = 0,007$; $p = 0,002$). Patienten mit wenigen Vorerkrankungen (Charlson 0-2) hatten eine 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, ein gutes Langzeit-Outcome zu erreichen. Zu beachten sei hier jedoch das breite Konfidenzintervall, welches die Aussagekraft abschwächt. Je niedriger der NIHSS in der Aufnahmeuntersuchung war, desto besser war das Outcome. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome war bei einem NIHSS < 16 Punkten fast 4-mal so hoch wie bei einem NIHSS > 16 Punkten (OR 3,815).

Die Variablen „Risikofaktoren“ sowie „GCS klassiert“ waren nicht signifikant.

Variablen zum therapeutischen Verfahren:

Tabelle 58 Univariate Analyse des Gesamtkollektivs 4

Variable	N	n/n	p-Wert	OR	95%-KI
TTIVT Klassiert ≤ 3h / > 3h	106	94/12	0,531	1,780	0,451 – 7,017
TTEMT Median ≤ 4,5h / > 4,5h	98	57/41	0,032	2,778	1,123 – 6,872
Mechanische Rekanalisation nein / ja	108	76/32	1,000	1,089	0,463 – 2,563
Device Solitaire / Solitaire+anderes	76	16/60	1,000	1,114	0,355 – 3,494
Rekanalisation nach IVT ja / nein	108	27/81	0,166	1,964	0,809 – 4,771

Je schneller der Patient der endovaskulären Intervention zugeführt wurde, umso größer war seine Chance, ein gutes Outcome zu erreichen. Bei einer TTEMT $\leq 4,5$ Stunden war diese Wahrscheinlichkeit fast 3-mal so hoch. Die TTEMT war im 2-seitigen Test nach Fisher statistisch signifikant ($p = 0,032$).

Ein Erholungsvorteil der Patienten, welche mechanisch rekanalisiert wurden,

Ergebnisse

ließ sich im Langzeitverlauf nicht erkennen. Auch die Wahl des Rekanalisationswerkzeuges (Device) schien keine Rolle zu spielen.

Die „TTIVT“ und die „Rekanalisation nach IVT“ waren in der univariaten Analyse des Gesamtkollektivs nicht statistisch signifikant.

Nachfolgende Abbildung zeigt ein Flussdiagramm zur Auswahl der Patienten nach dem IVT-Zeitfenster sowie zur Aufteilung des Gesamtkollektivs in die nach Gefäßzirkulation zusammengesetzten Subgruppen. Sowohl die univariate Analyse als auch die logistische Regressionsanalyse wurden für diese Subgruppen separat durchgeführt.

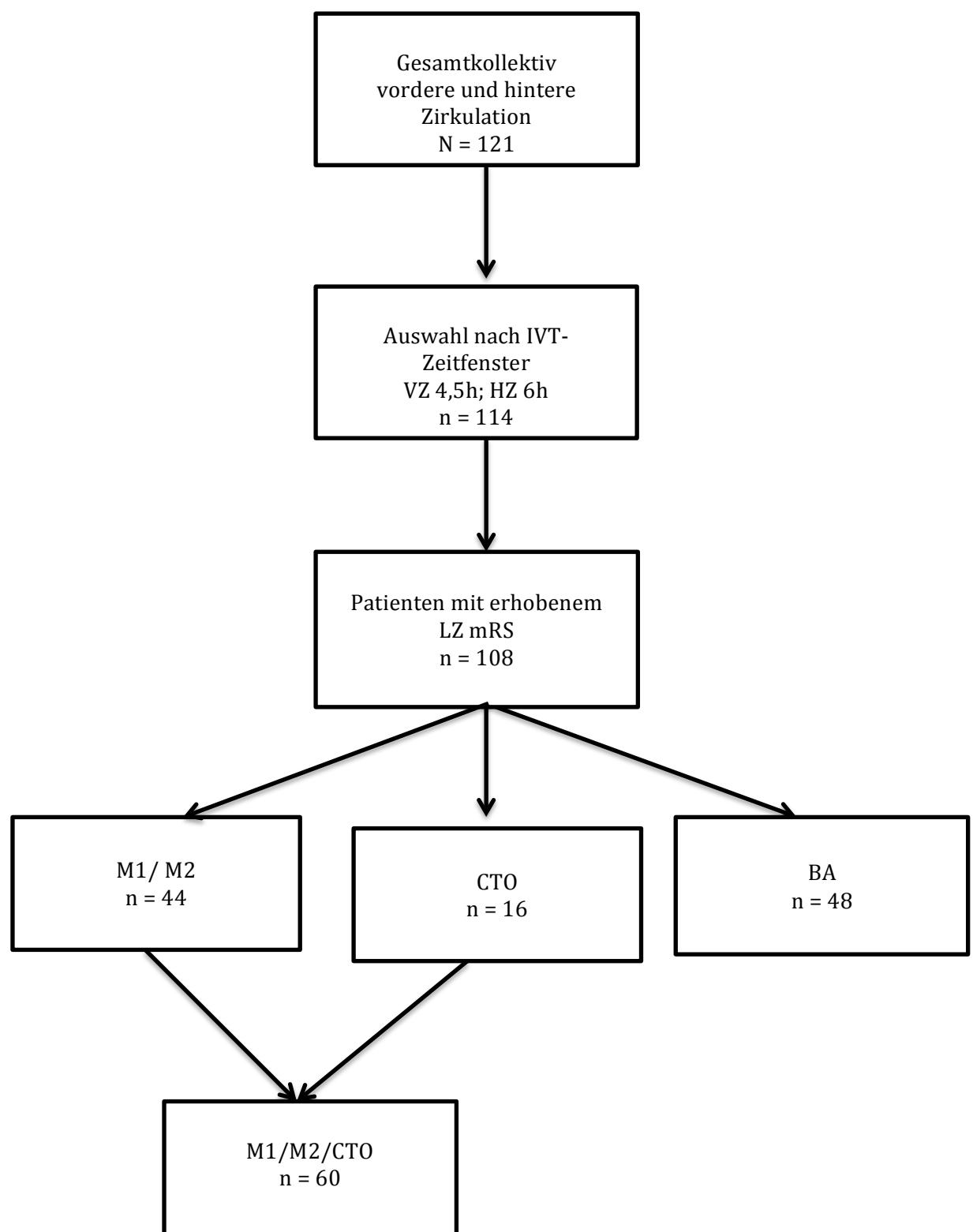


Abbildung 29 Auswahl der Patienten des Kollektivs für die univariate Analyse und Subgruppenbildung

Ergebnisse

Vordere Zirkulation (VZ):

In der nachfolgenden Tabelle finden sich die Ergebnisse der univariaten Analyse für die Patienten mit M1-, M2- oder Carotis-T-Verschluss (CTO).

Tabelle 59 Univariate Analyse der vorderen Zirkulation

Variable	N	n/n	p-Wert	OR/RR	95%-KI
Alter Median < 68 / ≥ 68	60	25/35	0,175	2,308	0,788 – 6,755
Geschlecht m / w	60	26/34	0,104	2,778	0,941 – 8,199
Charlson 0-2 / ≥ 3	60	47/13	0,106	4,074	0,811 – 20,459
NIHSS Median < 16 / ≥16	60	35/25	0,007	5,559	1,580 – 19,559
TTEMT Median ≤ 4,5h / > 4,5h	58	41/17	0,003	13,818	1,673 – 114,144
Device Solitaire / Solitaire+anderes	45	11/34	0,251	2,708	0,650 – 11,284
Rekanalisation nach IVT nein / ja	60	47/13	0,009	0,170	0,044 – 0,649
Rekanalisation erreicht nein / ja	60	8/52	0,022	1,733 *	1,373 – 2,188
TICI2+ nein / ja	60	9/51	0,020	1,759 *	1,385 – 2,234

* Für Kohorten-Analyse LZ mRS 3-6

Die demographischen Variablen zeigten keine Signifikanz im 2-seitigen Test nach Fisher.

Als statistisch signifikant konnte der NIHSS beobachtet werden ($p = 0,007$). Die Odds Ratio sprach bei einem NIHSS < 16 Punkten für eine 5- bis 6-fach

erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome. Jedoch lag hier eine breite Streuung des Konfidenzintervalls vor, was zu einer Minderung der Aussagekraft führt.

Die TTEMT ergab einen signifikanten p-Wert von 0,003. Eine schnelle Intervention innerhalb von 4,5 Stunden nach Schlaganfallereignis war mit einer 14-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome assoziiert. Das 95%ige Konfidenzintervall war jedoch äußerst breit, sodass auch diese Aussagekraft begrenzt ist.

Ein signifikantes Ergebnis ließ sich auch bei der "Rekanalisation nach IVT" beobachten ($p = 0,009$). Wurde die Rekanalisation bzw. Reperfusion des Gefäßes bereits durch die intravenöse Thrombolyse (IVT) erreicht, stellte dies einen protektiven Faktor dar ($OR = 0,170$).

Signifikant waren außerdem die Variablen "Rekanalisation erreicht" sowie "TICI2+" ($p = 0,022$; $p = 0,020$). Das Relative Risiko der beiden Variablen wurde für die Kohorte mRS 3-6 berechnet. Konnte keine Rekanalisation erreicht werden, so war die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome um das 1,7-fache erhöht. Wurde das Gefäß nicht ausreichend reperfundiert (TICI 0 oder 1), ergab sich ein Relatives Risiko für ein schlechtes Outcome von 1,759.

M1/M2:

Es erfolgte eine weitere Unterteilung der Patienten der "vorderen Zirkulation" in Subgruppen mit M1-/M2-Verschluss und Carotis-T-Verschluss (CTO).

Nur die signifikanten Ergebnisse der Gruppe "M1/M2" werden in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

Die Gruppe "CTO" bestand nur noch aus einem kleinen Kollektiv von 16 Personen, weshalb in der univariaten Analyse keine Variable als signifikant beobachtet wurde.

Ergebnisse

Tabelle 60 Univariate Analyse des M1/M2-Verschlusses

Variable	N	n/n	p-Wert	OR/RR	95%-KI
Geschlecht m / w	44	19/25	0,032	4,408	1,229 – 15,809
TTEMT Median ≤ 4,5h / > 4,5h	42	29/13	0,006	14,769	1,691 – 129,004
Rekanalisation nach IVT nein / ja	44	31/13	0,044	0,212	0,052 – 0,856
TICI2+ nein / ja	44	6/38	0,029	2,000 *	1,455 – 2,749

* Für Kohorten-Analyse LZ mRS 3-6

Als statistisch signifikant erwiesen sich die Variablen "Geschlecht" ($p = 0,032$), "TTEMT" ($p = 0,006$), "Rekanalisation nach IVT" ($p = 0,044$) und „TICI2+“ ($p = 0,029$).

Das männliche Geschlecht schien mit einer OR von 4,408 einen protektiven Faktor darzustellen.

Wurde der Patient innerhalb von 4,5 Stunden nach Schlaganfall endovaskulär therapiert, so stieg die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome um den Faktor 15 an (OR = 14,769). Zu beachten sei hier das extrem breite Konfidenzintervall.

Wurde die Rekanalisation nach der IVT erreicht, so war die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome erniedrigt.

Doppelt so hoch war die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome, konnte durch die Intervention keine gute Reperfusion („TICI 2 oder 3“) erreicht werden (RR = 2,000).

Hintere Zirkulation (HZ):

In den nachfolgenden Tabellen finden sich die Ergebnisse der univariaten Analyse für die Patienten mit Verschluss der A. basilaris oder einer ihrer Endäste.

Ergebnisse

Tabelle 61 Univariate Analyse der hinteren Zirkulation

Variable	N	n/n	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median < 68 / ≥ 68	48	25/23	0,017	5,146	1,356 – 19,524
Charlson 0-2 / ≥ 3	48	37/11	0,070	7,619	0,882 – 65,806
Risikofaktoren < 2 / ≥ 2	48	16/32	0,054	3,857	1,082 – 13,751
GCS klassiert > 8 / ≤ 8	48	15/33	0,004	7,429	1,907 – 28,936
NIHSS Median < 16 / ≥ 16	48	12/36	0,083	3,640	0,934 – 14,179
TTIVT klassiert ≤ 3h / > 3h	48	35/11	0,282	3,000	0,562 – 16,013

Als statistisch signifikant erwiesen sich die Variablen "Alter" ($p = 0,017$), "Risikofaktoren" ($p = 0,054$) und "GCS" ($p = 0,004$).

Die Patienten, welche jünger als 68 Jahre waren, hatten eine 5-mal so hohe Chance für ein gutes Langzeit-Outcome.

Die Odds Ratio der Variable "Risikofaktoren" lag bei 3,86, so war für Patienten mit weniger als 2 Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome 4-mal so hoch als für Patienten mit mehr als 2 Risikofaktoren.

Lag der GCS bei Aufnahme über 8 Punkten, stellte dies einen protektiven Faktor dar (OR = 7,429).

3.2.2 Logistische Regressionsanalyse

Um den möglichen Einfluss von Störgrößen zu verhindern, wurde zusätzlich zur univariaten Analyse eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese diente als Bestätigungsuntersuchung der univariaten Analyse.

Für die Berechnungen wurden alle Variablen eingeschlossen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert < 0,2 ergaben. Außerdem wurden nur Variablen verwendet, welche sich gegenseitig nicht beeinflussen würden. Dies wurde mit einer Korrelationsmatrix bestätigt.

Als Zielvariable wurde auch hier ein gutes Outcome in der Langzeit-Beobachtung (LZ mRS 0-2) definiert. Ein signifikanter Einfluss lag bei einem p-Wert < 0,05 vor.

Gesamtkollektiv (N = 98):

Tabelle 62 Logistische Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs

Variable	Regressions-koeffizient B	SD	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median	1,306	0,511	0,011	3,693	1,357 – 10,047
NIHSS Median	1,423	0,505	0,005	4,150	1,543 – 11,159
Risikofaktoren	0,431	0,523	0,410	1,539	0,552 – 4,289
Charlson	1,325	0,800	0,098	3,762	0,785 – 18,034
TTEMT Median	0,442	0,533	0,407	1,556	0,548 – 4,420
Rekanalisation nach IVT	-0,952	0,671	0,156	0,386	0,104 – 1,437
Konstante	-6,160	1,687	0,000	0,002	

Die Variablen "Alter Median" und "NIHSS Median" waren statistisch signifikant ($p = 0,011$; $p = 0,005$).

Ergebnisse

Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome war 4-mal so hoch bei einem Alter < 68 Jahren (OR = 3,693) und einem NIHSS < 16 Punkten (OR = 4,150).

Vordere Zirkulation (M1, M2, CTO):

Tabelle 63 Logistische Regressionsanalyse der vorderen Zirkulation

Variable	Regressionskoeffizient B	SD	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median	1,083	0,732	0,139	2,954	0,704 – 12,394
NIHSS Median	1,976	0,804	0,014	7,217	1,492 – 34,908
Risikofaktoren	0,092	0,771	0,905	1,096	0,242 – 4,964
Charlson	1,909	1,204	0,113	6,744	0,638 – 71,349
TTEMT Median	2,080	1,149	0,070	8,006	0,842 – 76,076
Rekanalisation nach IVT	-1,359	0,946	0,151	0,257	0,040 – 1,639
Konstante	-8,254	2,678	0,002	0,000	

In der logistischen Regressionsanalyse, gesondert berechnet für die Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen Zirkulation, war der „NIHSS Median“ erneut statistisch signifikant. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome war mit einer Odds Ratio von 7,217 deutlich erhöht, wurde bei den Patienten ein NIHSS von < 16 Punkten ermittelt.

M1, M2:

Tabelle 64 Logistische Regressionsanalyse des M1-/M2-Verschlusses

Variable	Regressionskoeffizient B	SD	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median	1,207	0,857	0,159	3,342	0,623 – 17,942

Ergebnisse

NIHSS Median	1,860	0,965	0,054	6,426	0,970 – 42,579
Risikofaktoren	-0,334	0,928	0,719	0,716	0,116 – 4,412
Charlson	1,892	1,333	0,156	6,631	0,487 – 90,350
TTEMT Median	2,176	1,230	0,077	8,807	0,790 – 98,210
Rekanalisation nach IVT	-1,170	1,028	0,255	0,310	0,041 – 2,326
Konstante	-7,863	2,889	0,007	0,000	

In der zusätzlichen Untersuchung der Patienten mit M1- oder M2- Verschluss war keine Variable in der logistischen Regressionsanalyse statistisch signifikant.

Hintere Zirkulation (BA):

Tabelle 65 Logistische Regressionsanalyse der hinteren Zirkulation

Variable	Regressionskoeffizient B	SD	p-Wert	OR	95%-KI
Alter Median	1,840	0,893	0,039	6,297	1,093 – 36,271
NIHSS Median	0,702	0,899	0,435	2,019	0,346 – 11,767
Risikofaktoren	0,911	0,858	0,288	2,486	0,463 – 13,353
Charlson	0,547	1,318	0,678	1,729	0,131 – 22,887
TTEMT Median	-0,494	0,846	0,559	0,610	0,116 – 3,202
Rekanalisation nach IVT	0,200	1,352	0,882	1,222	0,086 – 17,271
Konstante	-4,604	2,521	0,068	0,010	

Ergebnisse

In der Patientengruppe mit Verschluss der A. basilaris zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Variable „Alter Median“. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome war um das 6-fache erhöht, waren die Patienten jünger als 68 Jahre.

4. Diskussion

4.1 Betrachtung des Patientenkollektivs

Für das vorliegende Patientenkollektiv wurden 121 Personen ausgewählt, die zwischen den Jahren 2006 und 2011 einen Schlaganfall erlitten, welcher in der Bildgebung eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die Patienten befanden sich entweder bereits im Klinikum Großhadern (54,5 %) oder wurden, nach Einleitung der Bridging-Therapie durch eine regionale Klinik, dorthin verlegt (45,5 %).

Die Zeit von Symptombeginn bis zur Aufnahme in die erstversorgende Klinik betrug in den regionalen Kliniken 4 Stunden, am Klinikum Großhadern 2 Stunden (siehe Abbildung Nr. 5).

Eine denkbare Erklärung des Zeitverlustes von durchschnittlich 2 Stunden kann durch längere Anfahrtszeiten des Notarztes in ländlicheren Regionen bedingt gewesen sein. Schon bei einer Distanzzunahme von 10 km zwischen Patient und Krankenhaus nimmt das Mortalitätsrisiko um 1 % zu (80).

Eventuell mag auch ein längeres Zuwarten der Patienten eine Rolle gespielt haben, bevor der Notarzt gerufen wurde. Deshalb bedarf es gerade in nichtstädtischen Regionen einer besseren Aufklärung der meist älteren Patienten durch den Hausarzt, erstens über mögliche Prodromalsymptome, welche in der vorliegenden Population bei immerhin 27,3 % der Patienten meist als Schwindelereignis auftraten und zweitens über typische Schlaganfallsymptome (81).

Die Größe des Kollektivs (121 Patienten bzw. 108 Patienten für die Berechnung der prädiktiven Faktoren) war geringer als in aktuellen multizentrischen Studien, was sich jedoch durch das unizentrische Studiendesign der vorliegenden Arbeit erklären lässt. Das unizentrische Studiendesign gewährleistete durch klinikeigene Leitfäden eine größtmögliche Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse, Diagnoseverfahren sowie Behandlungentscheidungen und kann somit als Stärke der vorliegenden Studie gewertet werden.

Darüber hinaus lassen andere aktuelle Studien wie die EXTEND-IA-Studie,

erkennen, dass bereits ein Studienkollektiv mit 70 Patienten die Wirksamkeit eines Therapieverfahrens bestätigen kann (37).

Durch die Einbeziehung von Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen Strombahn (57,9 %) und hinteren Strombahn (42,1 %), wie es auch bei der IMS- und SYNTHESIS-Studie der Fall war, kam es zu einer Heterogenität des Patientenkollektivs (33, 34).

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch diesen Subgruppen-Effekt zu verhindern, wurden in dieser Arbeit weiterführende statistische Berechnungen für die jeweilige Subgruppe zusätzlich separat durchgeführt.

Zu kleinen Subgruppen (z.B. CTO) ließen jedoch eine aussagekräftige Statistik nicht mehr zu, sodass hierfür ein größeres Studienkollektiv nötig gewesen wäre.

Als alleiniges Ausschlusskriterium für weiterführende statistische Berechnungen galt eine Überschreitung des definierten Lysezeitfensters (4,5 Stunden bei Verschluss eines Gefäßes im vorderen Stromgebiet und 6 Stunden im hinteren Stromgebiet). Bei der Zeitangabe von 4,5 Stunden handelte es sich um die Empfehlung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zum Zeitpunkt der Datenerhebung (1).

In der aktuellsten Version von 2016 geht die Empfehlung, gerade bei Patienten welche in der Bildgebung einen relevanten Mismatch zwischen infarziertem Gewebe und Risikogewebe zeigen, zur systemischen Thrombolyse bis zu 6 Stunden nach Onset der Symptome. Es handelt sich hierbei jedoch noch um einen individuellen Heilversuch (24).

Die intravenöse Thrombolysetherapie des Basilarisverschlusses erfolgte in dieser Arbeit mit 6 Stunden nach dem Ereignis schon zum damaligen Zeitpunkt nicht-leitliniengerecht (off-label). In der Literatur zeichnet sich jedoch ein Trend zu noch längeren Zeitfenstern bis zu 48 Stunden ab, wobei sogar eine Unabhängigkeit des Outcomes zur Zeit postuliert wird, solange es sich um begrenzte Infarkte handelt (82).

Entgegen der damaligen Empfehlung des Herstellers und der Leitlinien wurden nicht nur Patienten zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen (1). Die Patienten des vorliegenden Kollektivs waren zwischen 26 und 91 Jahren alt.

Bestätigt wird der in dieser Arbeit erfolgte Einschluss auch älterer Patienten,

durch Studien von Mishra et al. und Toni et al., welche betonen, dass Patienten, welche in einem Alter von über 80 Jahren einen Schlaganfall erleiden noch sehr wohl von einer Therapie mit rt-PA profitieren (83, 84).

Diese Empfehlung findet sich mittlerweile auch in der aktuellsten Version der DGN-Leitlinie zum Thema Akuttherapie des Schlaganfalls (24).

Der Altersmedian der Patienten dieser Arbeit lag bei 68 Jahren. Dieses durchschnittliche Alter deckt sich mit den Altersmedianen der aktuellen Studien des Jahres 2015 zur kombinierten endovaskulären Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Das mediane Alter lag zwischen 65 und 71 Jahren.

In der untersuchten Population war mehr als die Hälfte (55 %) der Schlaganfallpatienten männlich, die Studienpopulationen der aktuellen Literatur besaßen einen Männeranteil von 48-58 %.

Auch in Hinblick auf die Schlaganfallschwere der Patienten lässt sich die vorliegende Arbeit gut in den Kontext der aktuellen Literatur einordnen. Der NIHSS lag bei einem Median von 16 Punkten, verglichen mit durchschnittlichen NIHSS-Werten von 13 bis 18 Punkten in anderen Populationen (36-39, 51).

Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor in der vorliegenden Schlaganfallpopulation war die arterielle Hypertonie (62,8 %). Da es sich bei dieser auch in anderen Studien um den häufigsten Risikofaktor handelte (38, 51), wird deutlich, wie wichtig eine optimale Blutdruckeinstellung in der Vermeidung eines Schlaganfallereignisses ist (2, 10).

Darüber hinaus stellten die kardioembolischen Ereignisse, hauptsächlich durch ein vorbestehendes Vorhofflimmern verursacht, die häufigste Ätiologie des Schlaganfalls dar. Eine auf den Patienten optimal angepasste orale Antikoagulation sowie eine weitere kardiologische Anbindung der Schlaganfallpatienten zur Vermeidung eines Folgeereignisses erscheint daher äußerst wichtig (74).

Durch einen kardioembolischen Thrombus kommt es typischerweise zu einem Verschluss des Hauptstamms (M1) oder des proximalen Astes der A. cerebri media (M2). In der vorliegenden Arbeit stellte der M1-Verschluss mit 58,6 % die häufigste Lokalisation des Thrombus im vorderen Stromgebiet dar. Typischerweise resultiert dieser Verschluss, durch eine Verlegung der

lentikulostriären Arterien, in einem kontralateralen motorischen und sensorischen Defizit (8). Demnach stellte die kontralaterale Hemiparese das häufigste Symptom in der vorliegenden Studienpopulation dar (72,7 %).

Bei den Basilarispatienten kam es in fast 40 % der Fälle zu einem Verschluss der distalen A. basilaris (DBA), dem sogenannten Basilarisspitzen syndrom. Auch dieses ist meist embolisch bedingt, es kommt früh zu Vigilanzstörungen bis hin zum Koma, was bei 55,4 % der Patienten dieser Arbeit zutraf. Auch Okulomotorik- und Sehstörungen stellen häufige Symptome des DBA- Verschlusses dar, wovon 28,9 % des Gesamtkollektivs betroffen waren. (85).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Therapeutisches Vorgehen

Die intravenöse Thrombolysetherapie wird seit Zulassung des gewebespezifischen Plasminogenaktivators rt-PA in der akuten Therapie des ischämischen Schlaganfalls eingesetzt. Ihr Nutzen als bewährte Reperfusionstherapie und die Abhängigkeit ihrer Effektivität von der Zeit bleiben unumstritten (1, 21, 22).

Deshalb erhielten alle Patienten (100 %) der vorliegenden Arbeit die thrombolytische intravenöse Therapie, welche innerhalb eines medianen Zeitrahmens von 2 Stunden begonnen wurde. Dieser Zeitrahmen ist als zügig zu werten, so gaben Ciccone et al. eine mediane Zeit von Schlaganfall bis Lysebeginn von 2,75 Stunden an (34).

Dieser rasche Beginn der thrombolytischen Behandlung ist sicherlich auch dem, bei 45,5 % der Patienten erfolgten, „Bridging“-Konzept der erstversorgenden Klinik zu verdanken, wovon die Patienten auch in ihrer späteren Erholung profitieren sollten (44). Die Vorteile der intravenösen Thrombolyse stellen also sowohl die rasche Verfügbarkeit, als auch die leichte Anwendung durch den Erstversorger dar (86).

Trotzdem muss beachtet werden, dass sich mehr als die Hälfte der nur auf diese Weise behandelten Schlaganfallpatienten nicht mehr erholt oder sogar verstirbt, sodass die Suche nach Alternativverfahren, insbesondere für

Patienten mit einem langstreckigen Verschluss eines Gefäßes, die Wissenschaft seit vielen Jahren beschäftigt (87) (88). Zu beachten sei an dieser Stelle auch die hohe Rate an Wiederverschlüssen der initial durch rt-PA eröffneten Gefäße, insbesondere wenn die Rekanalisation frühzeitig und nur partiell erfolgte (89).

Bis vor kurzem galt die alternative endovaskuläre Therapie aufgrund der aufwendigen Mobilisierung des Interventionsteams und des notwendigen Transfers in eine Klinik mit entsprechender Ausrüstung als zeitraubend (86). Außerdem sorgte das Risiko möglicher Verletzungen der Arterienwand durch Katheter und Rekanalisationswerkzeuge und die damit assoziierte Hirnblutung für eine zurückhaltende Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie (90). In der vorliegenden Arbeit kam es bei 7 Patienten zu einer iatrogenen Dissektion des Gefäßes und bei insgesamt 14,9 % aller Patienten zu einem intra- oder extrazerebralen Blutungssereignis unter der erfolgten Therapie.

Dem gegenüber steht jedoch der Fakt, dass die endovaskuläre Behandlung schon lange mit wesentlich höheren Rekanalisierungsraten assoziiert ist als die intravenöse Thrombolysetherapie alleine (91). Darüber hinaus beweisen die Ergebnisse aktueller randomisiert-kontrollierter Studien, dass endovaskuläre Verfahren als genauso sicher zu werten sind wie die intravenöse Therapie mit rt-PA, da von keinem der beiden Verfahren ein höheres Risiko für eine intrazerebrale Blutung ausgeht (36, 37, 39).

In der seit einigen Jahren in der Forschung propagierten kombinierten Therapie aus intravenöser Thrombolyse und endovaskulärer Intervention finden sich die Vorteile eines schnellen Therapiebeginns mit der höheren Rekanalisierungsrate und letztlich höheren Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome (33).

Alle Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten deshalb eine kombinierte endovaskuläre Rekanalisationstherapie, bestehend aus einer intravenösen Thrombolyse (IVT) mit rt-PA und einer nachfolgenden endovaskulären, meist mit einem mechanischen Rekanalisationswerkzeug durchgeführten Behandlung. Bei 23,1 % der Patienten bestand nach alleiniger IVT angiographisch kein Nachweis eines bestehenden Verschlusses mehr, sodass keine zusätzliche endovaskuläre Behandlung mehr erfolgte.

Ähnlich therapierte Studiengruppen zeigten in 28-38 % der Fälle ebenfalls bereits durch die alleinige IVT einen Rekanalisationserfolg, sodass die IVT nicht nur als Bridging-Therapie betrachtet werden darf, sondern nach wie vor für einige Patienten eine durchaus effektive Behandlung darstellt.

Definitiv kann sie aber bei allen Patienten die weiterführende Therapie erleichtern und sogar beschleunigen. Durch eine nachfolgende endovaskuläre Intervention kann die beschriebene Rekanalisationsrate nämlich auf bis zu 85 % angehoben werden (44, 92, 93). Eine endgültige Rekanalisation wurde bei den in vorliegender Arbeit kombiniert behandelten Patienten sogar in 86,6 % aller Fälle erreicht (TICI 2-3).

Dieses Ergebnis demonstriert, dass eine kombinierte endovaskuläre Therapie mit systemischer Thrombolyse im Bridging-Konzept und der Möglichkeit zur anschließenden Intervention in einem entsprechend ausgestatteten Schlaganfallzentrum zu hohen Rekanalisierungsraten führt. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch randomisiert-kontrollierte Studien des Jahres 2015, auf die weiter unten genauer eingegangen werden soll (36-39, 51).

Von 90 endovaskulär behandelten Patienten wurden 86,7 % mechanisch rekanalisiert, die restlichen Patienten erhielten entweder eine intraarterielle pharmakologische Behandlung oder eine Kombination beider Verfahren. Die Auswahl des Devices zur mechanischen Rekanalisation oblag dem Behandler, am häufigsten kamen das Penumbra-Aspirations-System oder der Solitaire-Stent-Retriever zum Einsatz.

Seit 2008 wird am Klinikum Großhadern vorrangig der selbstexpandierende Solitaire-Stent benutzt, denn dieser zeigte studienübergreifend neben schnelleren Rekanalisierungszeiten auch eine wesentlich höhere Erfolgsquote für die Rekanalisation sowie ein besseres Outcome im Vergleich mit älteren Instrumenten (wie dem Penumbra-Device) (45). Patienten, die vor 2008 mit älteren Instrumenten behandelt wurden, können somit zu einer Verschlechterung des gemessenen Langzeit-Outcome der vorliegenden Studienpopulation beigetragen haben.

Dieses Ergebnis unterstützt auch der Konferenzbericht von Khatri et al., der auf die aktuelle Entwicklung der endovaskulären Therapieverfahren eingeht und als

Begründung für den Erfolg der bereits zitierten, im Jahre 2015 im New England Journal of Medicine erschienenen Studien, die neue Generation der Stent-Retriever benennt (94). Denn über 90 % der Patienten wurden mit der neuen Generation an Stent-Retrievern (und zumeist mit dem Solitaire-Stent-Retriever) behandelt (36-39, 51). Aktuelle Meta-Analysen bestätigen die Effektivität und Sicherheit der Stent-Retriever insbesondere für langstreckige Gefäßverschlüsse (40-43).

Die endovaskuläre Intervention konnte bei den Patienten dieser Arbeit durch den notwendigen Transfer von der peripheren Klinik nach Großhadern oft erst später begonnen werden, als dies schon vor Ort möglich gewesen wäre, deshalb lag die mediane Zeit bis zum Beginn der Rekanalisation (TTEMT) bei 4,5 Stunden. Ciccone et al. kommen auf 3,75 Stunden, da sämtliche partizipierenden Kliniken im Vorfeld mit Kathetern und Rekanalisationswerkzeugen ausgestattet wurden und somit kein Transfer in eine andere Klinik nötig war (34). Auch Müller et al. stellten eine längere TTEMT fest, sobald die Patienten in ein größeres Klinikum zur Intervention transferiert werden mussten. Ferner wurde eine höhere Ein-Jahres-Mortalität dieser Patienten festgestellt.

Die Abhängigkeit des Interventionserfolgs von der Zeit wird immer wieder betont (95). Gerade schwer betroffene BAO-Patienten sollten somit einen direkten Zugang zu einem mit Katheter ausgestattetem Stroke-Center haben oder zumindest einen schnellstmöglichen Transfer dorthin erhalten (54).

4.2.2 Telefonisches Interview und Langzeit-Outcome

Die Erhebung des Langzeit-Outcomes in Form des modified Rankin Scale erfolgte über ein telefonisches Interview mit 83 der ehemaligen Patienten oder deren Angehörigen. Das Loss-of-Follow-up der vorliegenden Studie lag mit 7 Patienten bei 5,7 % der Gesamtpopulation und somit innerhalb der Grenze, die nur zu einer minimalen Verzerrung der Ergebnisse führt und die Validität der Studie somit nicht beeinflusste (96).

Ein Kritikpunkt des Studiendesigns mag sicherlich in der Einbindung der Angehörigen liegen, welche eine subjektive Verzerrung des Patientenzustandes erzeugt haben könne. Duncan et al. legen zwar nahe, dass Unterschiede in den

Antworten zwischen Patient und Angehörigen existieren, stellten jedoch fest, dass diese nur zu einer geringfügigen Verzerrung führten und somit klinisch nicht relevant seien. Das fremdanamnestisch erhobene Outcome kann somit als valide erachtet werden (97).

Es mag darüber hinaus kritisiert werden, dass die in dieser Studie verwendete telefonische Befragung nicht zu ähnlich zuverlässigen Ergebnissen kommen könne wie ein von Angesicht zu Angesicht geführtes Gespräch. Ein Vergleich der in dieser Studie zu verschiedenen Zeitpunkten in unterschiedlicher Methodik erhobenen modified Rankin Scales wäre somit nicht möglich. Savio et al. jedoch widerlegen diese Aussage in ihrer Arbeit. Im direkten Vergleich dieser beiden Interviewverfahren kamen sie zu dem Schluss, dass bei den meisten Patienten beider Gruppen der selbe mRS eruiert werden konnte und somit beide Methoden zuverlässig und gegeneinander austauschbar waren (98).

Der modified Rankin Scale gilt als der in aktuellen Schlaganfallstudien wichtigste Outcome-Parameter, um die körperlich funktionelle Unabhängigkeit der Patienten zu untersuchen. Denn gerade motorische Beeinträchtigungen, wie die spastische Hemiparese und Schwierigkeiten in der Wortbildung, bereiteten den Patienten der vorliegenden Population auch noch Jahre nach dem Schlaganfallereignis Probleme. Aktuelle randomisiert-kontrollierte Arbeiten maßen das Outcome der Patienten ebenfalls in Form des mRS, jedoch meist schon nach 90 Tagen und boten somit keinen Ausblick auf die Erholung der Patienten über diesen Zeitraum hinaus (36-39, 51).

Es ist anzumerken, dass Studien, welche das Langzeit-Outcome nach mehreren Jahren beobachten, noch rar sind. Dabei existieren in verschiedenen Publikationen viele Hinweise auf ein Erholungspotential der Patienten über diese 3 Monate hinaus. (49, 99). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,9 Monaten und dem besonderen Fokus auf der Erhebung des Langzeit-mRS, nimmt die vorliegende Arbeit sicher eine außerordentliche Position ein und spiegelt ihre große Stärke wieder.

In der aktuellen Literatur finden sich zwei unterschiedliche Einteilungen des modified Rankin Scales in ein „gutes Outcome“ und „schlechtes Outcome“.

Sprechen einige Arbeitsgruppen bei einem mRS von 0-1 von einem „guten Outcome“ (34, 99, 100), so wurde ein mRS von 0-2 gerade in aktuellen Studien des Jahres 2015 zur endovaskulären Therapie des Schlaganfalls als maßgebend bezeichnet (33, 35-39, 51). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde als Endpunkt ein LZ mRS von 0-2 benutzt, denn dieser ist am besten geeignet, um die Fähigkeit des Patienten zur Ausführung komplexer Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu messen. Ein mRS von 0-1 sollte nur benutzt werden, wenn es um die Untersuchung von Freizeitaktivitäten geht (101).

In der vorliegenden Arbeit wiesen 36,8 % der Patienten ein gutes Langzeit-Outcome im Follow-up auf, in 63,2 % der Fälle wurde ein schlechtes Outcome (mRS 3-6) ermittelt.

In der alleinigen Betrachtung aller Überlebenden und für das Follow-up verfügbaren Patienten (N = 92) wurde sogar bei fast der Hälfte (45,7 %) eine funktionelle Unabhängigkeit (LZ mRS 0-2) festgestellt, was als gutes Ergebnis betrachtet werden kann.

Um diese Werte besser interpretieren zu können, benötigt es bestenfalls einer randomisierten Gruppe, welche ein anderes Therapiekonzept repräsentieren könnte. Dies muss als Limitierung des in dieser Arbeit gewählten retrospektiven nicht-kontrollierten Studiendesigns gewertet werden.

Da noch keine Studien zum Langzeitverlauf über 3 Monate hinaus zu kombiniert endovaskulären Verfahren bei Schlaganfallpatienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen Zirkulation existieren, gelingt jedoch der Vergleich mit einer Studie zum, in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,2 Jahren erhobenen Langzeit-Outcome bei Basilarispatienten. Ein gutes Langzeit-Outcome (mRS 0-2) wurde von Ottomeyer et al. bei 29 % der Patienten nach multimodaler Rekanalisationstherapie erhoben. Dieses Ergebnis mag den Umständen geschuldet sein, dass die schwer betroffenen Basilarispatienten keine einheitliche Bridging-Therapie mit rt-PA erhielten und die Studie vor der Einführung der neuen Generation an Stent-Retrievern gestoppt wurde, sodass die Patienten der vorliegenden Arbeit deutlich bessere Werte erzielten (92).

Darüber hinaus soll ein Vergleich mit den Interventionsgruppen aktueller randomisiert-kontrollierter Studien (ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT-PRIME,

EXTEND-IA, REVASCAT) erfolgen, wobei diese das Langzeit-Outcome der Patienten bereits nach 90 Tagen bestimmten (36-39, 51).

So erreichten beispielsweise die Patienten der Interventionsgruppe (IVT + EMR) der MR-Clean-Arbeitsgruppe in 32,6 % der Fälle ein gutes Outcome nach 90 Tagen und somit ein, mit dem in dieser Studie erhobenen LZ mRS vergleichbares Ergebnis. In der Kontrollgruppe (IVT) der Arbeitsgruppe war die Quote mit 19,1 % wesentlich niedriger, woraus der deutliche Vorteil der Interventionsgruppe ersichtlich wird (36).

Weitere bereits zitierte randomisiert-kontrollierte Studien des Jahres 2015 zu kombiniert endovaskulären Therapieverfahren ließen noch bessere Ergebnisse von 43,7-71 % mit mRS 0-2 in den Interventionsgruppen erkennen und zeigten somit bahnbrechende Erkenntnisse, die zum aktuellen Zeitpunkt zu einem Umdenken in der Behandlung von Schlaganfallpatienten führen (37-39, 51).

Gründe dafür, dass die vorliegende Arbeit keine solch hohe Quote an Patienten mit gutem LZ-Outcome aufwies, sind sowohl in der geringeren Größe der vorliegenden Studienpopulation, als auch im Einschluss schwer betroffener Basilarispatienten in das Patientenkollektiv zu finden.

Jedoch bestätigen diese, im New England Journal of Medicine erschienenen Publikationen, eindeutig den Vorteil des in dieser Arbeit gewählten kombinierten endovaskulären Therapieverfahrens. Auch mehrere aktuelle Meta-Analysen bestätigen die Effektivität des Verfahrens und bekräftigen das verbesserte Outcome der kombiniert behandelten Patienten (40-43).

Ein anderer wesentlicher Faktor für das schlechtere Outcome der Patienten dieser Arbeit stellte sicherlich die Auswahl der Devices dar. Nur etwa die Hälfte der Patienten der vorliegenden Studienpopulation wurde mit dem Solitaire-Stent behandelt. Dabei erzielte dieser in aktuellen Publikationen wesentlich höhere Rekanalisationserfolge und ein besseres Outcome der Patienten als ältere Rekanalisationsinstrumente (31, 45, 94). Die Vermutung liegt daher nahe, dass die Anzahl an funktionell unabhängigen Patienten in dieser Arbeit bei einheitlicher Behandlung mit dem Solitaire-Stent-Retriever höher gewesen wäre. Unterstützt wird diese These durch eine aktuelle Meta-Analyse, welche die Effektivität und Sicherheit insbesondere des Solitaire-Stent-Retrievers bei langstreckigen Gefäßverschlüssen betont (41). Auch die DGN spricht in ihrer

aktuellen Leitlinie zur Akuttherapie des Schlaganfalls von dem Erfolg der neuen Generation an Stent Retrievers, allen voran dem Solitaire-Stent-Device, betont jedoch auch die Notwendigkeit von Vergleichsstudien mit anderen Devicesystemen (24).

Äußerst interessant gestaltete sich die Entwicklung des mRS vom akuten Schlaganfallereignis bis zum telefonischen Follow-up. Ein gutes Outcome (mRS 0-2) im Akutstadium lag bei nur 19 % der Patienten vor, während zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung 36,8 % der Patienten unabhängig von außenstehender Hilfe waren. Man kann somit von einer Steigerung um 17,8 % in der Gruppe der funktionell unabhängigen Personen sprechen. Die Anzahl der Patienten mit einem mRS von 0-2 hatte sich in einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 20,9 Monaten fast verdoppelt.

Außerdem fiel auf, dass sich die größte Gruppe der Akutphase, die schwer betroffenen Überlebenden mit einem mRS von 4-5, im Langzeitverlauf um 25,2-Prozentpunkte (von 47,1 % auf 21,9 %) verkleinerte. Die Gruppe dieser extrem pflegebedürftigen Patienten hatte sich somit innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums halbiert, wodurch sich eine deutliche Verbesserung des körperlichen Zustandes abzeichnet. Diese Tatsache deckt sich mit ähnlichen Beobachtungen in der Literatur (49, 99).

Zusammenfassend muss jedoch nochmals auf die begrenzte Vergleichbarkeit mit den zitierten Studien des Jahres 2015 hingewiesen werden, da diese den mRS der Patienten bereits nach 3 Monaten bestimmten. Wünschenswert wären in diesem Zusammenhang sicherlich Nachbeobachtungen der Kollektive der ESCAPE-, MR CLEAN-, SWIFT-PRIME-, EXTEND-IA- und REVASCAT-Studien zur Erholung nach über 3 Monaten. Es lässt sich nämlich, den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach zu urteilen, eine weitere Erholung der Patienten vermuten.

Obwohl der mRS als aussagekräftiger Parameter des funktionell körperlichen Outcomes gilt, stößt er in der Bewertung der Langzeiterholung der Schlaganfallpatienten an Grenzen (102). Während die Mobilität durch den Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung wesentlich verbessert werden kann, benötigen die meisten Patienten noch über längere Zeit hinaus Hilfe in

der häuslichen Versorgung und Körperpflege (103). Während fast bei der Hälfte der überlebenden Patienten ein gutes funktionelles Outcome beobachtet wurde, gaben mehr als 60% der Schlaganfallpatienten im telefonischen Interview an, in der häuslichen Versorgung von anderen Personen abhängig zu sein. Die Rate der hilfsbedürftigen Patienten ist somit wesentlich höher, als dies aufgrund der alleinigen Erhebung des mRS geschätzt worden wäre. Der Großteil der Befragten (85 %) kam jedoch zuhause mit der Hilfe Angehöriger zurecht und mussten nicht in ein Pflegeheim umziehen.

Als ebenfalls wichtiger Bestandteil der Studie wurde die Befragung nach dem psychischen Befinden der Schlaganfallpatienten vorgenommen.

Vor allem eine Depression stellt nach Schlaganfallereignis ein relativ häufiges Symptom dar. In der Literatur finden sich Häufigkeitsangaben von 20-50 % bezüglich der Prävalenz einer Depression bei Schlaganfallpatienten. Maßgeblich ist diese Information vor allem deshalb, da das Vorliegen einer Depression einen negativen Einfluss auf das körperliche Langzeit-Outcome der Patienten ausüben kann (102, 104). Etwa ein Drittel (31,3%) der Patienten gab an, sich zumindest zeitweise in einer deprimierten bzw. niedergeschlagenen Stimmung zu befinden.

Um das Risiko nach einem Schlaganfall an einer Depression zu erkranken zu senken, wird in der Literatur eine Versorgung durch Familienangehörige direkt nach der Rückkehr des Patienten aus Klinik oder Rehabilitationseinrichtung empfohlen (105).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang ebenfalls die Wiedereingliederung insbesondere der jüngeren Patienten in das ehemalige Arbeitsumfeld, um ihnen die Chance zur persönlichen Selbstverwirklichung und somit Zufriedenheit zu ermöglichen (77). Von fast 30 % der Patienten, welche zum Zeitpunkt des Schlaganfallereignisses berufstätig waren, konnten zum Befragungszeitpunkt nur noch 10 % in Teil- oder Vollzeit arbeiten. Insbesondere unter den jüngeren Schlaganfallpatienten war die Frustration, aufgrund fehlender Vorbereitungsmöglichkeiten noch während des Aufenthalts in der Rehabilitationseinrichtung bezüglich einer Wiedereingliederung in den Beruf hoch (106) (77).

Auch in Hinblick auf die massive wirtschaftliche Bedeutung des Ausfalls einer Vielzahl arbeitsfähiger Personen durch das Schlaganfallereignis, sollten

entsprechende Einrichtungen in Zukunft auf diese Bedürfnisse besser reagieren können.

Die Ergebnisse des telefonischen Interviews lassen eine wesentlich vielschichtigere Bedeutung des Schlaganfallereignisses für das Leben der Patienten erkennen, als es der modified Rankin Scale alleine ausdrücken könnte. Deshalb muss betont werden, wie wichtig eine umfassende Betrachtung aller Lebensbereiche der Patienten ist, wenn beurteilt werden soll, wie gut sich diese nach einem Schlaganfall erholt haben.

Die vorliegende Arbeit machte sich genau diese ausführliche Untersuchung zur Aufgabe. Mit dem SF-36-Fragebogen wurde dabei eine zusätzliche Methodik eingesetzt, um die subjektive Lebensqualität der Schlaganfallpatienten genau zu beleuchten.

4.2.3 Subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Sterblichkeitsrate nach einem Schlaganfall zeigte sich über die letzten Jahrzehnte dank zahlreicher innovativer Therapiemöglichkeiten und Verbesserungen in der intensivmedizinischen Betreuung rückläufig. Dies lässt schlussfolgern, dass nun mehr Patienten das akute Ereignis überleben, jedoch mit den Residuen des Schlaganfalls im alltäglichen Leben zurecht kommen müssen (9). Da diese zunehmende Zahl an Überlebenden einer intensiven Nachbetreuung bedarf, lag ein wichtiger Fokus der vorliegenden Arbeit auf der subjektiven Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten selbst, um eine frühzeitige und auf den Patienten zugeschnittene Betreuung zu garantieren (77).

Der mRS lässt, wie bereits erörtert, keine Aussage über die subjektive Zufriedenheit und die nicht-motorischen Folgeerkrankungen zu, deshalb eignete sich hierfür besonders gut der SF-36-Fragebogen (102) (75).

Der Einsatz eines Fragebogens zusätzlich zum telefonischen Interview offenbart seine Stärke durch die fehlende Beeinflussung der Patienten und das Verhindern von Fehlinterpretationen seitens des Befragers. Wie eingangs bereits diskutiert, ist das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse durch Angehörige oder Pflegekräfte zu vernachlässigen (97).

Mit 76 zurück geschickten Fragebögen lag die Rücklaufrate bei 92,7 %, was als

sehr positives Ergebnis gilt, da das Risiko für Verzerrungen der Ergebnisse bei einer Quote von über 75 % als äußerst gering einzuschätzen ist (107).

Die Antworten der Fragebögen konnten 8 Kategorien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeteilt werden.

Die medianen Werte der "Emotionalen Rollenfunktion" und "Körperlichen Rollenfunktion" lagen bei einem Wert von Null. Es kann demnach postuliert werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten die Frage "Hatten Sie aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit/seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause?" mit "Ja" beantworteten. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die massive Streuung der Standardabweichung über den Mittelwert hinaus. Die Patienten waren also nicht in der Lage, so lange und so sorgfältig zu arbeiten, wie ihnen dies früher gelungen wäre.

Es ist jedoch vielmehr üblich, die erhobenen Werte in Bezug zu anderen Kollektiven zu setzen um sie ausreichend interpretieren zu können. Zu diesem Zwecke wurde eine Normstichprobe der westdeutschen Bevölkerung, entsprechend dem vorliegenden Kollektiv alters- und geschlechtskorrigiert eingesetzt, um einer Verzerrung durch mögliche Einflussfaktoren entgegen zu wirken.

Die Mittelwerte der Stichprobe lagen in allen Kategorien deutlich über den Mittelwerten der vorliegenden Studienpopulation. Daraus kann abgeleitet werden, dass es nach Schlaganfall zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität kommt, was in Anbetracht der Schwere der Erkrankung nicht weiter verwunderlich erscheint.

Die größte Diskrepanz von etwa 50 Punkten zwischen dem vorliegenden Kollektiv und der Stichprobe betraf die Kategorien "Körperliche Rollenfunktion" und "Emotionale Rollenfunktion". Viele Schlaganfallpatienten fühlten sich also vor allem bei Arbeiten oder Erledigungen des Alltags durch den körperlichen Gesundheitszustand oder emotionale Probleme eingeschränkt, schafften weniger als gewöhnlich oder konnten nicht so sorgfältig wie vor dem Schlaganfallereignis arbeiten. Dies wurde von den Patienten als sehr belastend und unbefriedigend erlebt.

Eine Annäherung der Graphen fand sich in der Kategorie „Körperliche

Schmerzen“. Daraus kann postuliert werden, dass die Patienten im Alltag nicht häufiger unter Schmerzen litten als gesunde Vergleichspersonen.

Die Validität der verschiedenen Kategorien des SF-36 wurde von Hobart et al. anhand eines Schlaganfallkollektivs untersucht. Insbesondere die Kategorien "Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" und "Soziale Funktionsfähigkeit" zeigten neben einer geringen Validität eine hohe Störanfälligkeit und sollten somit nicht überinterpretiert werden (108). Diese Diskrepanz wird insbesondere im Vergleich mit den Ergebnissen des telefonischen Interviews deutlich. Über 80 % der Patienten hatten im telefonischen Gespräch das Gefühl, genügend Kontakt zu ihrem sozialen Umfeld zu haben. Bei alleiniger Betrachtung des Ergebnisses der SF-36-Kategorie könnte hingegen der Eindruck entstehen, es fühlten sich wesentlich weniger Patienten ausreichend sozial eingegliedert.

Der Vergleich des Studienkollektivs mit der Normalpopulation ist natürlich nur bis zu einem gewissen Grad sinnvoll, weshalb die SF-36-Skalenwerte zweier Schlaganfallkollektive herangezogen werden sollen.

Die Patienten der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation wiesen im Vergleich mit den Mittelwerten der Patienten des „International Stroke Trials“ von 1999 in allen Kategorien des SF-36 bessere Ergebnisse auf und eine somit höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Ebene „Psychisches Wohlbefinden“ wurde in beiden Populationen ein Mittelwert von 61 erreicht, sodass die beiden Graphen im selben Endpunkt münden.

Durch diesen Vergleich lässt sich eine deutliche Verbesserung in der Versorgung des Schlaganfalls über das letzte Jahrzehnt und die damit verbundene aktuell höhere Lebensqualität erkennen (78).

Die Patienten einer Schlaganfallstudie zur Lebensqualität von Cerniauskaite et al. aus dem Jahre 2012 erreichten in den meisten SF-36-Kategorien bessere Werte als die vorliegende Population. In den Kategorien "Körperliche Schmerzen", "Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" und "Psychisches Wohlbefinden" wurden jedoch in beiden Studiengruppen ähnliche Werte erzielt. Die Arbeitsgruppe schloss Patienten im Falle einer kognitiven Beeinträchtigung aus. Darüber hinaus fanden Patienten, deren Schlaganfall mehr als 10 Jahre zurück lag Eingang in die Studie. Es kann daher vermutet werden, dass es

dadurch zu einer Verzerrung der Ergebnisse hin zu besseren Werten kam (77).

Generell lässt sich sagen, dass die Lebensqualität der Schlaganfallpatienten sicherlich geringer ist als die Lebensqualität gesunder Vergleichspersonen, sich jedoch durch die verbesserte Versorgung der Patienten über das vergangene Jahrzehnt schon in eine positive Richtung entwickelt hat und sicherlich noch Potential zur weiteren Verbesserung bietet.

4.2.4 Mortalitätsrate

Im Laufe des Beobachtungszeitraums verstarben innerhalb der gesamten Studienpopulation 31 Patienten. Die vorliegende Arbeit zeigt demnach eine recht niedrige Mortalitätsrate von 25,6 %, obwohl fast die Hälfte der Studienpopulation aus Basilarispatienten bestand. Bei Verschluss der A. basilaris findet man in der Literatur meist wesentlich höhere Werte. Im Durchschnitt überleben bis zu 40 % der Patienten die ersten Monate nach Schlaganfall mit Verschluss der A. basilaris nicht (49, 109).

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag in dieser Arbeit somit bei 74,4 %, da sich alle letalen Ausgänge innerhalb des ersten Jahres ereigneten.

In einer gut vergleichbaren unizentrischen Studie um Machado et al. wurde eine Gesamt-Mortalitätsrate von 43,9 % im 5-Jahres-Verlauf festgestellt (akut 9 %). Alle Patienten der Studie erhielten innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters eine systemische Thrombolyse mit rt-PA und keine weitere endovaskuläre Behandlung (100). Da es bei der Behandlung mit rt-PA in 34 % der Fälle zu einer Reokklusion des Gefäßes nach initialer Rekanalisation kommt, kann vermutet werden, dass das Therapiekonzept von Machado et al. zu der im Verlauf hohen Sterblichkeit beigetragen hat (89).

Aufgrund der wesentlich niedrigeren Mortalitätsrate der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation, scheint das kombinierte Behandlungskonzept der alleinigen intravenösen Therapie deutlich überlegen und darüber hinaus sicher zu sein. Diese Behauptung wird durch die im Jahre 2015 erschienenen Publikationen zum kombiniert endovaskulären Therapieverfahren und aktuelle Meta-Analysen unterstützt, die sowohl einen Erholungs- als auch

Überlebensvorteil der Patienten der Interventionsgruppen feststellten (40-43).

Nach Auswertung der Daten von 2990 Patienten des dänischen Schlaganfallregisters, welche zwischen 1982 und 1991 einen Schlaganfall erlitten, konnten ebenfalls hohe Mortalitätsraten von 28 % nach einem Monat und 41% nach einem Jahr eruiert werden. Brønnum-Hansen et al. konnten zeigen, dass das Risiko in der Akutphase des Schlaganfalls zu versterben, über die Beobachtungsdekade der Studie hinweg konstant hoch blieb. Diejenigen Patienten, welche den Schlaganfall innerhalb des ersten Monats überlebten, besaßen im Vergleich mit der alters- und geschlechtskorrigierten Normalpopulation ein 5-mal höheres Risiko, innerhalb des ersten Jahres zu versterben. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben nach diesem ersten Jahr nahm dann jedoch deutlich zu (110) .

Auch in der vorliegenden Arbeit verstarben die meisten Patienten bereits in der Akutphase des Schlaganfallereignisses ($n = 22$; 71 % der Verstorbenen). Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben weitere 9 Patienten. Nach einem Jahr konnte über keinen weiteren Todesfall mehr berichtet werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen von Brønnum-Hansen et al. überein.

Die Todesursachen der Patienten im Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit waren hauptsächlich vaskulärer Natur oder infektassoziiert. Auch in der Literatur finden sich cerebro- oder kardiovaskuläre Ereignisse und Infekte (insbesondere die „Poststroke-Pneumonie“) als häufigste Todesursachen nach Schlaganfall (110) (111).

4.2.5 Prädiktive Faktoren der Langzeiterholung

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Auffindung möglicher prognostischer bzw. prädiktiver Faktoren für das Langzeit-Outcome bei Schlaganfallpatienten. Eine Stärke dieser Arbeit lag in der zusätzlich zur univariaten Analyse durchgeführten logistischen Regressionsanalyse als Bestätigungsuntersuchung der signifikanten Variablen.

Es finden sich zwar viele Studien, welche das klinische Outcome in der Akutphase oder nach 90 Tagen beobachten, länger angesetzte Studien,

insbesondere bei endovaskulär behandelten Patienten, sind jedoch noch rar.

Die in dieser Arbeit erhobenen Langzeit-mRS der 108 Patienten, die innerhalb des definierten Lysezeitfensters eine intravenöse Thrombolyse erhielten, wurden in der univariaten Analyse mit ausgewählten dichotomisierten Variablen gekreuzt. Diese Variablen erwiesen sich oft bereits in der Literatur als Prädiktor des Outcomes bei Schlaganfallpatienten. Andere Variablen wurden eingeschlossen, da bei ihnen eine Vorhersagekraft für die Langzeiterholung der Patienten vermutet wurde. Als Bestätigungsuntersuchung erfolgte eine logistische Regressionsanalyse mit all jenen Variablen, die einen p -Wert $< 0,2$ in der univariaten Analyse aufwiesen. Das Besondere der vorliegenden Arbeit liegt in der zusätzlich getrennten Untersuchung der nach dem vaskulären Versorgungsgebiet unterteilten Subgruppen.

In der Analyse des Gesamtkollektivs ($N = 108$) waren 6 Variablen in der univariaten Analyse statistisch signifikant und lassen sich somit als Prädiktoren eines guten Langzeit-Outcomes vermuten.

Das junge Alter erwies sich in der univariaten Analyse als protektiver Faktor, was auch in der logistischen Regressionsanalyse bestätigt werden konnte. Waren die Patienten jünger als 68 Jahre, so war die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome 3-mal so hoch wie für ältere Patienten. Der NIHSS ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis, was in der logistischen Regression bestätigt wurde. Ein NIHSS unter 16 Punkten erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome um das 4-fache. Die Dichotomisierung des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit $\text{NIHSS} < 16$ und $\text{NIHSS} \geq 16$ ist üblich, so galt auch bei Adams et al. ein NIHSS von 16 Punkten als Cut-off (112).

Das Patientenalter und der NIHSS gelten studienübergreifend als wichtigste Prädiktoren des Outcomes nach 3 Monaten (48-50). Auch in einer aktuellen Studie von Daou et al., in der Patienten mit dem Solitaire-Device rekanalisiert wurden, waren Alter und NIHSS signifikante Prädiktoren des mRS (113).

Diese Ergebnisse finden auch in der klinischen Praxis Anwendung. So wird laut Hersteller bei älteren Patienten ein zurückhaltendes therapeutisches Verhalten bezüglich einer systemischen Thrombolyse mit rt-PA angestrebt.

Wie weiter oben bereits diskutiert, zeigen einige Studien jedoch eine

Altersunabhängigkeit bezüglich des späteren Outcomes an, sodass die neueste Empfehlung der DGN zur Thrombolyse ohne obere Altersgrenze rät. Insbesondere bei diesen älteren Patienten ist jedoch eine Evaluierung von Vorerkrankungen und Kontraindikationen besonders wichtig. Denn wenn es auch nicht zu einem schlechteren Outcome unter den älteren Patienten kam, so war die Mortalitätsrate immer noch wesentlich höher als in der Gruppe der Jüngeren (83). Bezuglich der endovaskulären Verfahren wird bisher nur eine vorsichtige Aussage bezüglich eines „Nicht-Verzichtens aufgrund eines hohen Alters“ gegeben (24). Beide therapeutischen Verfahren bleiben somit insbesondere den jüngeren Patienten empfohlen, wobei ältere Patienten nicht per se aus einer möglichen Behandlung ausgeschlossen werden sollten.

Die intravenöse Thrombolyse stellt bei Patienten mit sehr schwerem Infarkt (NIHSS > 25) noch eine Kontraindikation dar (1). Auch hier wagt die DGN in ihrer aktuellsten Leitlinie einen Ausblick auf den möglichen Nutzen der rt-PA-Gabe bei ausgeprägtem Schlaganfallschweregrad, jedoch existieren zum aktuellen Zeitpunkt neben der Studie von Emberson et al. noch nicht ausreichende weitere Studienergebnisse um dies zu bekräftigen (114).

Die Vorerkrankungen der betroffenen Patienten konnten im Charlson-Komorbiditätsindex erfasst werden. Ein Index von 0-2 Punkten war noch mit einem guten Outcome assoziiert, während ein Index von 3-6 ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome darstellte. Obwohl der Charlson-Komorbiditätsindex in der univariaten Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte, ließ sich dieses Ergebnis nicht in der logistischen Regressionsanalyse bestätigen. Somit muss seine Aussagekraft als Prädiktor des Langzeit-Outcomes in Frage gestellt werden.

Bis auf die Arbeitsgruppe von Caballero et al. finden sich in der Literatur nur wenige Studien, die den Charlson-Komorbiditätsindex als Prognosefaktor für das Outcome bestätigen. In der logistischen Regressionsanalyse von Caballero et al. zeigte sich bei einem Index über 2 Punkten eine um 37,3 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome nach 6 Monaten (115).

Somit kann geschlussfolgert werden, dass ein Zusammenhang zwischen Komorbidität und schlechtem Outcome nach Schlaganfall nicht unrealistisch erscheint. Da diese Ergebnisse jedoch nicht aussagekräftig genug sind, sollte

auch bei multimorbidem Schlaganfallpatienten zumindest akut die Maximaltherapie eingeleitet werden.

In dieser Arbeit war von zentralem Interesse, inwieweit die neuartigen kombinierten Therapieverfahren einen Einfluss auf das spätere Outcome der Patienten ausübten. Es ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Rekanalisationsverfahren und dem Langzeit-Outcome feststellen. Dies könnte zum einen an der geringen Größe des Studienkollektivs, zum anderen an der Heterogenität der verschiedenen Behandlungsverfahren und Devices gelegen haben.

Von großer Relevanz erwies sich allerdings, ob das Gefäß nach Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen wiedereröffnet werden konnte. So zeigten die Variablen „Rekanalisation erreicht“ und „TICI 2+“ statistisch signifikante Ergebnisse in der univariaten Analyse. Je erfolgreicher die Therapie verlief, also je besser die Reperfusion des einst verschlossenen Gefäßes war, desto besser war das spätere Outcome. Es besteht also ein Hinweis darauf, dass sich das spätere Outcome der Patienten bereits mit dem Ergebnis der angiographischen Intervention abschätzen lassen würde. Auch Maingard et al. beschreiben einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Rekanalisationserfolg (wie in dieser Arbeit definiert als TICI 2 oder besser) und dem Outcome nach 90 Tagen (116).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe um Mokin et al. Darüber hinaus machten Mokin et al. in der kurzen Zeitspanne zwischen Schlaganfallereignis und Beginn der Intervention (TTEMT) einen weiteren Prädiktor für das Langzeit-Outcome aus (117). Auch in der vorliegenden Arbeit war eine kurze TTEMT ein positiver Einflussfaktor auf die Langzeit-Erholung der Patienten. Die Chance auf ein gutes Outcome war für Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn angiographiert werden konnten, 3-mal so hoch wie für Patienten, welche dieses Zeitfenster überschritten.

Alle 3 Variablen konnten jedoch nicht in der logistischen Regressionsanalyse bestätigt werden, weshalb eine abschließende Aussage nicht getroffen werden kann.

Wie bereits erwähnt, erfolgten ferner getrennte Analysen der nach vaskulärem

Stromgebiet unterteilten Subgruppen.

In der Gruppe der Patienten mit Verschluss eines Gefäßes des vorderen Blutkreislaufes (M1/M2/CTO; N = 60) zeigte sich der NIHSS als wichtigster Prädiktor des Langzeit-Outcomes, denn die Signifikanz ließ sich auch in der logistischen Regressionsanalyse bestätigen. Patienten mit einem NIHSS unter 16 Punkten besaßen somit eine fast 6-mal so hohe Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome. Auch Arnold et al. und Kurre et al. beschrieben den NIHSS als wichtigsten Prognosefaktor des Outcomes bei endovaskulär behandelten Patienten mit Infarkt im vorderen Stromgebiet (118) (119).

In der Subgruppe „BAO“ (N = 48) war der NIHSS nicht mehr signifikant. Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass der NIHSS bei Basilarispatienten kein aussagekräftiger Prädiktor des Outcomes ist.

Patienten mit Infarkt im hinteren Stromgebiet bekommen in der klinischen Untersuchung einen durchschnittlich 4 Punkte niedrigeren NIHSS zugeteilt, als Patienten mit Infarkt im vorderen Stromgebiet. Trotzdem weisen genau diese Patienten im Verlauf ein schlechteres Outcome auf. Diese Entdeckung von Inoa et al. untermauert die Behauptung, der NIHSS sei kein guter Prädiktor des Outcomes bei Basilarispatienten (120). Eine Therapieentscheidung sollte im Falle eines Basilarisverschlusses also nicht auf Grundlage des erhobenen NIHSS gefällt werden. Dagegen stellt der Score bei Mediainfarkt-Patienten einen durchaus aussagekräftigen Parameter dar.

Der wichtigste Prognosefaktor für das Langzeit-Outcome bei BAO-Patienten ist hingegen das Alter. Die Variable war sowohl in der univariaten als auch in der logistischen Analyse statistisch signifikant. Patienten unter 68 Jahren besaßen demnach eine 5- bis 6-mal so hohe Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome. Auch Knoflach et al. betrachteten das Alter als wichtigsten Prädiktor des funktionellen Outcomes. Nach deren Untersuchung nahm die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome nach 3 Monaten mit jeder Lebensdekade um 4% ab. Noch größer war die Abnahme, waren die Patienten über 75 Jahre alt. Junge Patienten hingegen erreichten in 80-90% der Fälle ein gutes Outcome nach 3 Monaten. Für die bessere Erholung junger Menschen nach einem Schlaganfallereignis könnten laut Knoflach et al. zum einen intakte

vaskuläre Kompensationsmechanismen, zum anderen eine höhere neuronale Plastizität verantwortlich sein (121).

Insbesondere bei Basilarispatienten, welche meist schwer betroffen sind, dient das Alter als prädiktiver Faktor für das Langzeit-Outcome und kann somit in der Klinik zur Entscheidung bezüglich eines weiteren Vorgehens beitragen (49, 122).

Huemer et al. beschrieben neben dem Alter auch den Bewusstseinsstatus als weiteren Indikator für das Outcome der Patienten. Komatöse Patienten wiesen, den Untersuchungen der Arbeitsgruppe nach, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine schlechte Erholung auf (122).

Tsao et. al konnten diese Ergebnisse in ihrer Arbeit ebenfalls bestätigen und bezeichneten den Glasgow Coma Scale, als objektivierbaren Messwert der Bewusstseinslage eines Menschen, als wichtigen Prädiktor für das Outcome der Patienten. Dabei messen sie insbesondere bei Basilarispatienten dem GCS einen höheren Stellenwert bei als dem NIHSS (123).

Zu einem ähnlichen Schluss kommt man nach der Auswertung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Der GCS war im Gegensatz zum NIHSS in der univariaten Analyse der Basilarispatienten statistisch signifikant. Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome war um das 7,5-fache erhöht, stellte der Notarzt bei dem Patienten einen GCS von mindestens 8 Punkten fest. Ab diesem Punktewert bestand aufgrund noch vorhandener Schutzreflexe keine Indikation zur Intubation. Der GCS über 8 Punkten kann somit als prädiktiver Faktor für das gute Langzeit-Outcome vermutet werden, eine Bestätigung in der logistischen Regressionsanalyse fehlte jedoch.

In der Gruppe der Patienten mit Infarkt im vorderen Stromgebiet waren interessanterweise mehrere Variablen signifikant, die in Zusammenhang mit den verwendeten Therapieverfahren der vorliegenden Arbeit stehen.

Der Rekanalisationserfolg nach erfolgter Therapie, gemessen in den Variablen „Rekanalisation erreicht“ und „TICI2+“, war in der univariaten Analyse der Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen Zirkulation signifikant. Diese beiden Variablen können somit Prädiktoren des guten Langzeit-Outcomes bei Schlaganfall sein. Darüber hinaus war das Risiko für ein schlechtes Langzeit-Outcome der Patienten doppelt so hoch, konnte keine

Rekanalisation des Gefäßes erreicht werden.

Auch die Ergebnisse des Multi-MERCI-Trials zeigten nach kombinierter endovaskulärer Therapie unter mechanischer Rekanalisation mit dem MERCI-Device einen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen den Gruppen der rekanalisierten und nicht-rekanalisierten Patienten (124). Der wichtigste Prädiktor des klinischen Outcomes bei thrombektomierten Patienten war auch bei Nogueira et al. der finale Rekanalisationsstatus (125).

Die Zeit bis zum Beginn der endovaskulären Intervention (TTEMT) zeigte bereits in der Untersuchung des Gesamtkollektivs ein signifikantes Ergebnis. Bei Betrachtung der Subgruppe „Vordere Zirkulation“ konnte der Einfluss der Variable auf das Langzeit-Outcome jedoch sehr eindrücklich gezeigt werden. Wurde die Intervention in dieser Ereigniskonstellation innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden begonnen, hatte dies eine 13-fache Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome zur Folge. In der logistischen Regressionsanalyse ließ sich der Einfluss dieser Variable allerdings nicht eindeutig bestätigen. Erkennbar ist trotzdem ein Trend, der nahelegt, dass durch das Anstreben eines möglichst schnellen interventionellen Behandlungsbeginns ein besseres Outcome erreicht werden kann. Khatri et al. betonen insbesondere die Abhängigkeit des guten klinischen Outcomes von der Zeit, die erforderlich ist, um eine angiographische Reperfusion zu erreichen (95). Die Wirksamkeit der mechanischen Rekanalisation ist insbesondere im vorderen Stromgebiet innerhalb der ersten 6 Stunden bestätigt, für Verschlüsse im vertebrobasilären Stromgebiet wird keine eindeutige Zeitobergrenze definiert (24). Empfohlen werden sollte also sowohl ein möglichst schneller Interventionsbeginn nach Schlaganfall (TTEMT), als auch eine zügige und effektive Rekanalisation des Gefäßes, denn „Time is brain“ (1).

Natürlich gilt diese neurologische Faustregel auch für die „TTIVT“, die Zeit von Symptombeginn bis zur Einleitung der intravenösen Thrombolyse (21, 22, 126). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von beispielsweise Hacke et al. gab diese Variable keinen Hinweis auf einen bestehenden Einfluss auf das Outcome, denn das Ergebnis der univariaten Analyse war nicht signifikant. Gründe hierfür sind wohl am ehesten in der vergleichsweise geringen Populationsgröße und dem retrospektiven Studiendesign zu suchen.

Die Variable „Rekanalisation nach IVT“ war in der univariaten Analyse der Subgruppe „Vordere Zirkulation“ jedoch statistisch signifikant. Dies lässt den Rückschluss zu, dass Patienten mit Mediainfarkt davon profitierten, wurde bereits durch die alleinige intravenöse Thrombolyse eine Reperfusion des Gefäßes erreicht. Dieses Ergebnis bestärkt das Bridging-Konzept, welches an den regionalen Kliniken durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten nach Ausschluss einer Blutung in der CCT schnellstmöglich eine intravenöse Thrombolyse, um die Zeit bis zur Intervention am Klinikum Großhadern zu überbrücken. Dieser zügige Beginn der IVT konnte in 23,1 % der Fälle bereits zu einer Reperfusion des Gefäßes führen.

Nach Aufteilung der Subgruppe „Vordere Zirkulation“ in die Gruppen „M1/M2“ und „CTO“ wurden weitere univariate Analysen durchgeführt. Die Gruppe „CTO“ bestand nur aus 16 Patienten. Aufgrund dieser niedrigen Populationsgröße konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse erkannt werden, sodass an dieser Stelle auf eine weitere Ausführung verzichtet werden soll.

In der Gruppe „M1/M2“ waren die Variablen „TTEMT“, „Rekanalisation nach IVT“ und „TICI2+“ signifikant und lassen sich somit als Prädiktoren des guten Langzeit-Outcomes vermuten. Hervorzuheben ist die um 15-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome bei einer TTEMT unter 4,5 Stunden für Patienten mit M1-/M2-Verschluss. Das breite Konfidenzintervall der Variable sowie die fehlende Bestätigung in der logistischen Regressionsanalyse lassen jedoch keine abschließende Schlussfolgerung zu.

Als weitere signifikante Variable konnte in der Gruppe „M1/M2“ das Geschlecht ausgemacht werden. Männliche Patienten mit M1-/M2-Verschluss hatten eine 4-mal so hohe Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome als die Frauen der gleichen Subgruppe. Auch in der Literatur finden sich viele Ergebnisse, welche die Vermutung nahelegen, dass sich Frauen nicht nur schlechter erholen und somit eine schwerere körperliche Behinderung behalten, sondern auch häufiger auf Hilfe in einer Pflegeeinrichtung angewiesen sind. Das schlechtere Outcome von Frauen könnte dabei sowohl von biochemischen Faktoren abhängen, aber auch psychosoziale Ursachen erscheinen denkbar. In der Praxis der Behandlung des Schlaganfalls sollte dieses Wissen dazu führen, dass Patientinnen eine entsprechend angepasste und intensivierte Betreuung

garantiert wird und somit eine Verbesserung der Langzeiterholung erreicht werden könnte (127, 128).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Untersuchung verschiedener Variablen auf ihre prädiktive Aussagekraft, die Entwicklung einer Berechnungsformel wünschenswert wäre, die im klinischen Alltag leicht zu erheben ist und präzise eine Aussage über die Prognose des Patienten möglich macht. So könnte sowohl das Therapieverfahren, als auch die Nachbetreuung des Patienten individuell angepasst werden.

Ein derartiger Score, der „THRIVE-Score“, existiert bereits und soll an dieser Stelle kurz erläutert werden. Der von Flint et al. auf Grundlage von Patientendaten aus den MERCI- und Multi-MERCI-Trials entwickelte Score, wurde speziell für die Bestimmung des Langzeit-Outcomes von endovaskulär therapierten Schlaganfallpatienten entwickelt. Er lässt sich aus den prädiktiven Faktoren Alter, NIHSS sowie drei chronischen Erkrankungen berechnen. Bei diesen Erkrankungen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren handelt es sich um die arterielle Hypertonie, den Diabetes mellitus sowie das Vorhofflimmern (129). Der Score enthält also die beiden in dieser Arbeit und auch in bereits zitierten Publikationen wichtigsten Prädiktoren des Langzeit-Outcomes.

Zumindest in der getrennten univariaten Analyse der Basilarispatienten konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Risikofaktoren einen Einfluss auf das spätere Outcome aufwies. Weniger als 2 Risikofaktoren erhöhten die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Langzeit-Outcome der Patienten um das 4-fache.

Die Zusammensetzung des Scores erscheint somit auf den ersten Blick sinnvoll.

In einer weiteren Studie von Flint et al. wurde die Vorhersagekraft des THRIVE-Scores bei Patienten, welche mit dem Solitaire-Stent-Retriever behandelt wurden, getestet. Auch bei diesen endovaskulär behandelten Patienten diente der THRIVE-Score als zuverlässiger Prädiktor des späteren Outcomes (130). Kritisiert werden mag jedoch, dass der Score keine postoperativen Verläufe, wie das Auftreten von Komplikationen einschließt.

Eine zukünftige Optimierung des Scores wäre demnach wünschenswert.

Trotzdem lässt sich die Wichtigkeit der weiteren Suche nach prädiktiven Faktoren bei Schlaganfallpatienten, insbesondere für das Langzeit-Outcome über 3 Monate hinaus, erkennen. Die vorliegende Arbeit hat hierzu sicherlich einen wichtigen Beitrag geleistet.

4.3 Störgrößen und methodische Schwächen

Es soll an dieser Stelle nochmals darauf verwiesen werden, dass die vorliegende Arbeit aufgrund des unizentrischen, größtenteils retrospektiven Studiendesigns ihre Schwächen und Limitierungen aufweist.

Die Hälfte der Patienten wurde in einer regionalen Klinik erstaufgenommen, jedoch waren für alle Patienten ab dem Zeitpunkt der Aufnahme im Klinikum Großhadern die selben diagnostischen und therapeutischen Optionen gegeben. Dieses daraus resultierende einheitliche Schema garantiert zwar eine homogene Patientenbetreuung, kann sich jedoch nur auf ein kleines Patientenkollektiv von 121 Personen berufen. Eine größere Patientenpopulation hätte insbesondere die Analyse der Subgruppen effektiver gestalten können, sodass in der Untersuchung der prädiktiven Faktoren voraussichtlich mehr Variablen signifikant gewesen wären.

Die retrospektive Datenrecherche war von der Vollständigkeit der Patientenunterlagen abhängig, die leider nicht immer gegeben war. Konnten die fehlenden Daten auch nicht zuverlässig retrospektiv erhoben werden, führte dies zum Ausschluss des jeweiligen Patienten für die entsprechende Berechnung, wodurch sich das Patientenkollektiv noch weiter verkleinerte.

Als weitere Schwachstelle der Arbeit ist die heterogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs zu erwähnen. Die Rekanalisationswerkzeuge (Devices) befanden sich in den Jahren der Rekrutierung der Patienten (2006-2011) in einem stetigen Wandel, sodass viele verschiedene Instrumente zum Einsatz kamen. Auch wurden einige Patienten noch einer intraarteriellen Thrombolyse anstatt der mechanischen Rekanalisation unterzogen, sodass auch hier keine Einheitlichkeit herrschte.

In folgenden Studien sollte also auf eine möglichst gleichförmige Zusammensetzung der Patienten geachtet werden.

Die Verwendung der neuesten Generation an Stent-Retrievern (insbesondere hervorzuheben sei nochmals der Solitaire-Stent, welcher studienübergreifend die besten Ergebnisse lieferte) hätte sicherlich auch in der vorliegenden Arbeit zu besseren Ergebnissen geführt. Zum aktuellen Zeitpunkt kann also eine Behandlung mit dem Solitaire-Stent besonders empfohlen werden. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen aktueller randomisiert-kontrollierter Studien und zugehörigen Metaanalysen, welche alle die Effizienz und Sicherheit des Solitaire-Stent-Retrievers bestätigten.

Die erwähnten randomisiert-kontrollierten Studien besaßen den höchsten Evidenzgrad, da sie im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit neben einer Interventionsgruppe auch eine Vergleichsgruppe (die z. B. nur die intravenöse systemische Thrombolyse anstelle der kombinierten endovaskulären Therapie erhielt) besaßen. Diese Tatsache sowie das Erscheinen im renommierten New England Journal of Medicine betonen die hohe Aussagekraft dieser Studien.

Eine große Stärke der vorliegenden Arbeit liegt, gerade im Vergleich mit diesen Studien, sicherlich in dem langen mittleren Nachbeobachtungszeitraum, der bisher in dieser Länge in der themenbezogenen Literatur selten zu finden ist.

Zu bemängeln sei trotzdem, dass der Nachbeobachtungszeitraum bei jedem Patienten der vorliegenden Arbeit unterschiedlich lang war. So wäre vor allem bei den zum Follow-up zeitnah entlassenen Patienten eine weitere Verbesserung des Gesundheitszustandes im Verlauf zu erwarten gewesen.

In zukünftigen Studien wäre demnach ein einheitlich langer Nachbeobachtungszeitraum wünschenswert, was aber sicherlich einen hohen Organisationsaufwand nach sich ziehen würde.

Das gesamte Follow-up wurde nur von einer Person und zwar der Verfasserin dieser Arbeit durchgeführt. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch verschiedene Interviewer ist somit nicht möglich. Für die Befragung der Patienten wurde ein strukturierter, standardisierter Fragebogen verwendet, um eine möglichst hohe Übereinstimmung in den Antworten der Patienten zu garantieren.

Zuletzt sei erwähnt, dass die geringe Anzahl der Patienten, die im Nachbeobachtungszeitraum verloren gingen (Loss-of-Follow-up) und die hohe Rücklaufrate der Fragebögen eine fast vollständige Untersuchung des

Diskussion

rekrutierten Patientenkollektivs ermöglichen. Diese Tatsache führt trotz des kleinen Patientenkollektivs und nicht-randomisiert-kontrollierten Studiendesigns zu validen Ergebnissen, die sich mit den Ergebnissen aktueller randomisiert-kontrollierter Studien und Metaanalysen decken und darüber hinaus eine wichtige Bedeutung für zukünftige Studien haben, welche sich mit der Optimierung der Schlaganfallversorgung und Verbesserung der Langzeiterholung der Patienten beschäftigen werden.

5. Zusammenfassung

Der Schlaganfall gilt nach wie vor als eine der Hauptursachen der weltweit herrschenden Morbidität. Verbesserte diagnostische und therapeutische Maßnahmen ermöglichen zwar immer häufiger ein Überleben der betroffenen Patienten. Diese müssen jedoch nach ihrer Entlassung aus Klinik oder Rehabilitationseinrichtung mit den bestehenden, meist motorischen Residualsymptomen des Schlaganfalls im Alltag zurecht kommen. In Folge werden die Patienten meist abhängig von der Hilfe Angehöriger oder Pflegekräfte, wodurch es zu einer ersichtlichen Einbuße der persönlichen Lebensqualität und Zufriedenheit kommt.

Im Fokus der Forschung steht deshalb seit Jahren die weitere Optimierung der akuten Therapieoptionen im Sinne einer noch schnelleren, effektiveren und sichereren Behandlung. Die kombinierte Therapie, bestehend aus einer systemischen intravenösen Thrombolyse mit rt-PA und anschließendem endovaskulären, meist mechanischem Rekanalisationsverfahren, zeigte in den im Jahre 2015 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Publikationen bereits vielversprechende Ergebnisse. Diese 5 randomisiert-kontrollierten Multicenterstudien (ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT) zeigten einen deutlichen Vorteil der kombiniert endovaskulär behandelten Patienten in ihrem Outcome nach 3 Monaten gegenüber den Kontrollgruppen.

In der vorliegenden unizentrischen Arbeit wurde die Langzeiterholung von 121 Schlaganfallpatienten in einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 20,9 Monaten untersucht. Diese Patienten wurden zwischen den Jahren 2006 und 2011 am Klinikum Großhadern behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten wurde in einer regionalen Klinik erstaufgenommen und nach eingeleiteter „Bridging“-Therapie mit rt-PA in das Klinikum Großhadern zur weiteren Intervention verlegt.

Durch den Vergleich des im telefonischen Follow-up erhobenen Langzeit-mRS, als Parameter des körperlich funktionellen Outcomes, sowie der Mortalitätsrate der Population mit anderen Schlaganfallkollektiven, sollte der Vorteil der in

Zusammenfassung

dieser Arbeit angewandten kombinierten Therapie gezeigt werden. Die subjektive Lebensqualität der Patienten wurde sowohl im telefonischen Interview als auch nach Auswertung des per Post versandten SF-36-Fragebogens untersucht.

Darüber hinaus wurden in einer univariaten Analyse mit anschließender logistischer Regressionsanalyse prädiktive Faktoren für das gute Langzeit-Outcome ermittelt, um eine Prognose über die spätere Erholung der Patienten zu ermöglichen.

Die Rekanalisationsrate in der vorliegenden Arbeit lag bei 86,6 % (TICI 2-3), ein gutes Langzeit-Outcome (LZ mRS 0-2) konnte bei 36,8 % der Gesamtpopulation bzw. bei 45,7 % der Überlebenden festgestellt werden. Im Vergleich mit den Interventionsgruppen oben zitiert randomisiert-kontrollierter Studien, zeigte sich ein teilweise schlechteres Outcome der Population dieser Arbeit. Gründe dafür sind in der geringeren Größe des Studienkollektivs sowie in der Verwendung mittlerweile überholter Rekanalisationswerkzeuge zu suchen.

Trotzdem zeigte sich durch den Vergleich des mRS akut mit dem LZ mRS eine deutliche Regeneration innerhalb der Studienpopulation. So verdoppelte sich die Gruppe der funktionell unabhängigen Personen mit mRS 0-2 im Laufe des Nachbeobachtungszeitraums. Die Gruppe der schwer betroffenen Überlebenden (mRS 4-5) halbierte sich, was für eine gute Erholung der Gehirnfunktionen nach über 3 Monaten spricht. Trotzdem benötigten 60 % der Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups noch Hilfe in ihrer alltäglichen Versorgung, wodurch die limitierte Aussagekraft des mRS deutlich wird. Bei einem Drittel der Patienten kam es im Verlauf immer wieder zu depressiven Episoden. Dieses Ergebnis betont die unterschätzte Bedeutung des Schlaganfalls für das psychische Befinden der Patienten.

In der Ermittlung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36-Fragebogens, ließ sich im Vergleich mit anderen Schlaganfallkollektiven eine Verbesserung über das letzte Jahrzehnt verzeichnen. Begründet werden kann diese Zunahme der Lebensqualität der Schlaganfallpatienten durch die Optimierung der therapeutischen Maßnahmen

Zusammenfassung

in den letzten 10 Jahren. Trotzdem wurde deutlich, dass die Lebensqualität der Patienten immer noch wesentlich geringer ist als die Lebensqualität gesunder Vergleichspersonen.

Die Mortalitätsrate in der vorliegenden Population lag, im Vergleich mit der aktuellen Literatur bei niedrigen 25,6 %. Dieses Ergebnis bestätigte die Sicherheit des gewählten Therapieverfahrens, was auch durch aktuelle Metaanalysen unterstützt wird. Die These, dass das Risiko für ein infarkt- oder infektassoziiertes Todesereignis im ersten Jahr nach Schlaganfall am höchsten ist, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigt werden, da alle Patienten innerhalb dieses Zeitraums verstarben.

In der weiterführenden statistischen Untersuchung zeigte sich für die Patienten mit Verschluss eines Gefäßes der vorderen Gefäßzirkulation, insbesondere der NIHSS < 16 Punkten als Prädiktor des guten Langzeit-Outcomes (p -Wert = 0,014; OR = 7,217). In der Gruppe der Patienten mit Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet war ein Alter unter 68 Jahren mit einem guten Langzeit-Outcome assoziiert (p -Wert = 0,039; OR = 6,297). Diese beiden Variablen finden sich auch in der Literatur als wichtigste prädiktive Faktoren des Outcomes bei Schlaganfallpatienten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kombinierte endovaskuläre Therapie bei Schlaganfallpatienten in dieser Arbeit sicher war und zu guten Langzeitergebnissen führte.

Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die im Jahre 2015 im New England Journal of Medicine erschienenen randomisiert-kontrollierten Studien, welche einen deutlichen Erholungs- und Überlebensvorteil der kombiniert endovaskulär behandelten Patienten nach 3 Monaten beobachteten. Mehrere Meta-Analysen beweisen bereits die Sicherheit und Effektivität der Stent-Retriever in der Behandlung insbesondere langstreckiger intrakranieller Gefäßverschlüsse.

Diese Ergebnisse führten in jüngster Vergangenheit bereits zu einer Anpassung aktuell empfohlener Behandlungsregimes in der Therapie des akuten Schlaganfalls und werden sicherlich auch in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen.

6. Literaturverzeichnis

1. Veltkamp R: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls (September 2012). [Online im Internet]: <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2310-ii-22-2012-akuttherapie-des-ischaemischenschlaganfalls.html?q=isch%C3%A4mischer+schlaganfall> [Stand: 15.03.2015, 14:30 Uhr].
2. Eschenfelder ChC, Zeller JA, Stingele R. Stroke: causes and classification. *Haemostaseologie*. 2006;26(4):298-308.
3. Hennerici MG: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen (September 2012). [Online im Internet]: <http://www.dgn.org/leitlinien/2311-ii-21-2012-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen> [Stand: 20.07.2015, 12:00 Uhr].
4. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(1):35-41.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(6):2276-93.
6. Magauran BG, Jr., Nitka M. Stroke mimics. *Emergency medicine clinics of North America*. 2012;30(3):795-804.
7. Pfefferkorn T, Mayer TE, Schulte-Altedorneburg G, Bruckmann H, Hamann GF, Dichgans M. Diagnosis and therapy of basilar artery occlusion. *Der Nervenarzt*. 2006;77(4):416-22.
8. Jansen O, Brückmann H: *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. Stuttgart: Thieme, 2011.
9. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 2010;37(07):333-40.
10. Organization WHO: *Cardiovascular diseases* (Januar 2016). [Online im Internet]: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf [Stand: 02.01.2016, 14:15 Uhr].
11. Statistisches Bundesamt: *Die 10 häufigsten Todesursachen* (2014). [Online im

Internet]: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html> [Stand: 02.02.2014, 10:00 Uhr].

12. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
13. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet neurology*. 2006;5(9):755-68.
14. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K et al. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* 2009.
15. Schulte-Altedorneburg G, Bruckmann H. [Imaging techniques in diagnosis of brainstem infarction]. *Der Nervenarzt*. 2006;77(6):731-43; quiz 44.
16. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;75(2):177-85.
17. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1981;12(6):723-5.
18. Leiva-Salinas C, Aghaebrahim A, Zhu G, Patrie JT, Xin W, Lau BC, et al. Tissue at risk in acute stroke patients treated beyond 8 h after symptom onset. *Neuroradiology*. 2013;55(7):807-12.
19. Copen WA, Rezai Gharai L, Barak ER, Schwamm LH, Wu O, Kamalian S, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke: dependence on proximal arterial occlusion. *Radiology*. 2009;250(3):878-86.
20. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Annals of neurology*. 1992;32(1):78-86.
21. Group TNloNDaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1581-7.
22. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
23. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.

24. Ringleb PA, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierte Therapie (Februar 2016). [Online im Internet]: <http://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierte-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall> [Stand: 15.10.2016, 14:00 Uhr].
25. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, Weimar C, Mattle HP, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICs): a prospective registry study. *Lancet neurology*. 2009;8(8):724-30.
26. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;282(21):2003-11.
27. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(2):379-83.
28. Alfke K, Jansen O. Endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. *Hamostaseologie*. 2006;26(4):326-33.
29. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.
30. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
31. Baek JM, Yoon W, Kim SK, Jung MY, Park MS, Kim JT, et al. Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(5):989-93.
32. Castano C, Dorado L, Guerrero C, Millan M, Gomis M, Perez de la Ossa N, et al. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(8):1836-40.
33. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):893-903.
34. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzi M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):904-13.

35. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):914-23.
36. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
37. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1009-18.
38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1019-30.
39. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 2015.
40. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2016;11(1):e0147287.
41. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47(3):798-806.
42. Kennedy SA, Baerlocher MO, Baerlocher F, Socko D, Sacks D, Nikolic B, et al. Meta-Analysis of Local Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2016;27(3):307-21.e2.
43. Phan K, Zhao DF, Phan S, Huo YR, Mobbs RJ, Rao PJ, et al. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016.
44. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, Bender A, Pfister HW, Straube A, et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(4):722-6.
45. Fesl G, Patzig M, Holtmannspoetter M, Mayer TE, Pfefferkorn T, Opherk C, et al. Endovascular mechanical recanalisation after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation stroke: the impact of a new temporary stent. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(6):1326-31.
46. Italiano A. Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions! *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(35):4718; author reply -9.

47. Edwardson, MA: UpToDate: Ischemic stroke prognosis in adults (Dezember 2015). [Online im Internet]: <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-stroke-prognosis-in-adults> [Stand: 12.12.2015, 12:30 Uhr].
48. Weimar C, Konig IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(1):158-62.
49. Jung S, Mono ML, Fischer U, Galimantis A, Findling O, De Marchis GM, et al. Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(7):1946-51.
50. Konig IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PM, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(6):1821-6.
51. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;0(0):null.
52. Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern (2010). [Online im Internet]: <http://www.tempis.de> [Stand: 18.09.2014, 13:00 Uhr].
53. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, et al. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(2):287-91.
54. Muller R, Pfefferkorn T, Vatankhah B, Mayer TE, Schenkel J, Dichgans M, et al. Admission facility is associated with outcome of basilar artery occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(4):1380-3.
55. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
56. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20(7):864-70.
57. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(6):1310-7.
58. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: prospective reliability and validity. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1261-6.

59. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Bohner J, et al. [The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 1999;67(2):81-93.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
61. Herold GM: Innere Medizin. Köln: Gerd Herold, 2011.
62. Stuart-Shor EM, Wellenius GA, Dellolacono DM, Mittleman MA. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(4):1121-6.
63. Ludwig Malte RJ, Ruppert Volker: Gefäßmedizin in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 2010.
64. Schwab S. HW: Die Notfalltherapie und Intensivtherapie bei Schlaganfall. Darmstadt: Steinkopff, 2003.
65. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19(5):604-7.
66. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(12):2735-40.
67. E. B. Ringelstein DGN. Der ischämische Schlaganfall: Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Kohlhammer, 2007.
68. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
69. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(10):2110-5.
70. Renard D, Landragin N, Robinson A, Brunel H, Bonafe A, Heroum C, et al. MRI-based score for acute basilar artery thrombosis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25(6):511-6.
71. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *The New England journal of medicine*. 1985;312(14):932-6.
72. Braunwald E, Sabatine MS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*.

2012;144(4):762-70.

73. Kellert LFW, Dichigans M: Interdisziplinäres Schlaganfallzentrum: SOP1: Systemische Thrombolyse. Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern (Stand 2015).
74. Endres M, Diener HC, Röther J, Behnke M: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1) (Februar 2015). [Online im Internet]: <http://www.dgn.org/leitlinien/3024-II-23-II-sekundaerprophylaxe-ischaemischer-schlaganfall-und-transitorische-ischaemische-attacke> [Stand: 02.03.2015, 16:00 Uhr].
75. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;262(7):925-30.
76. Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung. Göttingen: Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, 1998.
77. Cerniauskaite M, Quintas R, Koutsogeorgou E, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, et al. Quality-of-life and disability in patients with stroke. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2012;91(13 Suppl 1):S39-47.
78. Dorman PJ, Dennis M, Sandercock P. How do scores on the EuroQol relate to scores on the SF-36 after stroke? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(10):2146-51.
79. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2007;132(S 01):e36-e8.
80. Nicholl J, West J, Goodacre S, Turner J. The relationship between distance to hospital and patient mortality in emergencies: an observational study. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2007;24(9):665-8.
81. Hickey A, O'Hanlon A, McGee H, Donnellan C, Shelley E, Horgan F, et al. Stroke awareness in the general population: knowledge of stroke risk factors and warning signs in older adults. *BMC geriatrics*. 2009;9:35.
82. Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H, Salonen O, Kaste M, Lindsberg PJ. Thrombolysis of basilar artery occlusion: impact of baseline ischemia and time. *Annals of neurology*. 2013;73(6):688-94.
83. Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A, et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25(1-2):129-35.
84. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR. Influence of age on

- outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2010;41(12):2840-8.
85. Hacke W: *Neurologie.* Heidelberg: Springer Verlag, 2016.
86. Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, Demaerschalk B, Malisch T, Demchuk A, et al. Equipoise among recanalization strategies. *Neurology.* 2010;74(13):1069-76.
87. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9834):2364-72.
88. Skagen K, Skjelland M, Russell D, Jacobsen EA. Large-Vessel Occlusion Stroke: Effect of Recanalization on Outcome Depends on the National Institutes of Health Stroke Scale Score. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.* 2015;24(7):1532-9.
89. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology.* 2002;59(6):862-7.
90. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2007;38(2):431-40.
91. Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, Laissy JP, Meseguer E, Lavallée PC, et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet neurology.* 2009;8(9):802-9.
92. Ottomeyer C, Zeller J, Fesl G, Holtmannspotter M, Opherk C, Bender A, et al. Multimodal recanalization therapy in acute basilar artery occlusion: long-term functional outcome and quality of life. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2012;43(8):2130-5.
93. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Patzig M, Bruckmann H, Ottomeyer C, Opherk C, et al. Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society.* 2012;7(1):14-8.
94. Khatri P, Hacke W, Fiehler J, Saver JL, Diener HC, Bendszus M, et al. State of acute endovascular therapy: report from the 12th thrombolysis, thrombectomy, and acute stroke therapy conference. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2015;46(6):1727-34.
95. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet neurology.* 2014;13(6):567-74.
96. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evidence-based spine-care journal.* 2011;2(1):7-10.

97. Duncan PW, Lai SM, Tyler D, Perera S, Reker DM, Studenski S. Evaluation of proxy responses to the Stroke Impact Scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(11):2593-9.
98. Savio K, Pietra GL, Oddone E, Reggiani M, Leone MA. Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. *Neurology international*. 2013;5(1):e2.
99. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer PA, et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology*. 2013;80(10):919-25.
100. Machado C, Pinho J, Alves JN, Santos AF, Ferreira Mdo C, Abreu MJ, et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(8):2312-4.
101. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *Journal of neurology*. 2008;255(6):867-74.
102. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):193-8.
103. Morone G, Paolucci S, Iosa M. In What Daily Activities Do Patients Achieve Independence after Stroke? *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015.
104. Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A. Poststroke depression. *Topics in stroke rehabilitation*. 2008;15(1):13-21.
105. Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, Kim YR, Park JB. The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression. *Annals of rehabilitation medicine*. 2015;39(1):74-80.
106. Roding J, Lindstrom B, Malm J, Ohman A. Frustrated and invisible--younger stroke patients' experiences of the rehabilitation process. *Disability and rehabilitation*. 2003;25(15):867-74.
107. Draugalis JR, Coons SJ, Plaza CM. Best Practices for Survey Research Reports: A Synopsis for Authors and Reviewers. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2008;72(1):11.
108. Hobart JC, Williams LS, Moran K, Thompson AJ. Quality of life measurement after stroke: uses and abuses of the SF-36. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1348-56.
109. Lindsberg PJ, Soinne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Happola O, et al. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(15):1862-6.
110. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and

- causes of death after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(9):2131-6.
111. Zhang S, He WB, Chen NH. Causes of death among persons who survive an acute ischemic stroke. *Current neurology and neuroscience reports*. 2014;14(8):467.
112. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-31.
113. Daou B, Chalouhi N, Starke RM, Dalyai R, Hentschel K, Jabbour P, et al. Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases. *Neurosurgery*. 2015;77(3):355-60; discussion 60-1.
114. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
115. Jimenez Caballero PE, Lopez Espuela F, Portilla Cuenca JC, Ramirez Moreno JM, Pedrera Zamorano JD, Casado Naranjo I. Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and functional outcome after 6 months. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(7):e214-8.
116. Maingard J, Paul A, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Recanalisation success is independent of ASPECTS in predicting outcomes after intra-arterial therapy for acute ischaemic stroke. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(8):1344-8.
117. Mokin M, Sonig A, Sivakanthan S, Ren Z, Eliovich L, Arthur A, et al. Clinical and Procedural Predictors of Outcomes From the Endovascular Treatment of Posterior Circulation Strokes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016.
118. Arnold M, Schroth G, Nedeltchev K, Loher T, Remonda L, Stepper F, et al. Intra-arterial thrombolysis in 100 patients with acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(7):1828-33.
119. Kurre W, Aguilar-Perez M, Niehaus L, Fischer S, Schmid E, Bazner H, et al. Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged ≥ 80 years. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;36(5-6):430-6.
120. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;37(4):251-5.
121. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78(4):279-85.

-
122. Huemer M, Niederwieser V, Ladurner G. Thrombolytic treatment for acute occlusion of the basilar artery. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995;58(2):227-8.
123. Tsao JW, Hemphill J, Iii, Johnston S, Smith WS, Bonovich DC. Initial glasgow coma scale score predicts outcome following thrombolysis for posterior circulation stroke. *Archives of neurology*. 2005;62(7):1126-9.
124. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(4):1205-12.
125. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(12):3777-83.
126. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009;73(13):1066-72.
127. Niewada M, Kobayashi A, Sandercock PA, Kaminski B, Czlonkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology*. 2005;24(3):123-8.
128. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(4):1032-7.
129. Flint AC, Cullen SP, Faigeles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(7):1192-6.
130. Flint AC, Cullen SP, Rao VA, Faigeles BS, Pereira VM, Levy EI, et al. The THRIVE score strongly predicts outcomes in patients treated with the Solitaire device in the SWIFT and STAR trials. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(6):698-704.

7. Anhang

- | | |
|------------|---|
| Anhang i | Telefonisches Interview |
| Anhang ii | Anschreiben/Patienteninformation |
| Anhang iii | Einverständniserklärung |
| Anhang iv | SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand
(Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M, Hogrefe Verlag, Göttingen) |
| Anhang v | Fragebogen Zufriedenheit |
| Anhang vi | NIHSS – Erhebungsbogen
(Download der deutschen Version unter:
http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf) |
| Anhang vii | Lyseprotokoll Klinikum Großhadern |

Anhang i:

Fragebogen telefonisches Follow-up:

1. Versorgung

- Wie leben Sie zur Zeit?
 - a) alleine
 - b) mit dem Ehepartner oder Lebensgefährten
 - c) mit Angehörigen oder Bekannten
 - d) im Pflegeheim
 - Wo leben Sie zur Zeit/halten Sie sich momentan auf?
 - a) zu Hause ohne Hilfe
 - b) zu Hause mit Hilfe durch die Angehörigen
 - c) zu Hause mit Hilfe durch einen ambulanten Pflegedienst
 - d) in einem Pflegeheim / betreuten Wohnen
 - e) noch in einer REHA-Klinik
 - f) noch im Krankenhaus
 - Wie lebten Sie vor dem Schlaganfall?
 - a) alleine
 - b) mit dem Ehepartner oder Lebensgefährten
 - c) mit Angehörigen oder Bekannten
 - d) im Pflegeheim
 - Wo lebten Sie vor dem Schlaganfall/hielten Sie sich vor dem Schlaganfall aus?
 - a) zu Hause ohne Hilfe
 - b) zu Hause mit Hilfe durch die Angehörigen
 - c) zu Hause mit Hilfe durch einen ambulanten Pflegedienst
 - d) in einem Pflegeheim / betreuten Wohnen
 - e) noch in einer REHA-Klinik
 - f) noch im Krankenhaus
 - Benötigen Sie zur Zeit Pflege?
 - a) nein
 - b) ja, von Angehörigen oder Bekannten
 - c) ja, von einem ambulanten Pflegedienst
 - d) ja, im Pflegeheim oder Krankenhaus
 - Haben Sie eine Pflegestufe?
 - a) nein
 - b) ja
 - c) unklar
 - d) wurde beantragt
- Welche Pflegestufe haben Sie?

2. Körperliches Befinden

- Welche Symptome haben Sie seit dem Schlaganfall behalten?

- Erlitten Sie seit ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus einen neu diagnostizierten Schlaganfall?
 - ja
 - nein
 - unklar
- Erhebung des modified Rankin Scale: Welche Beschreibung Ihres momentanen Gesundheitszustandes trifft am ehesten zu?

mRS 0: Ich leide unter keinerlei Beschwerden oder Symptomen verursacht durch den Schlaganfall.

mRS 1: Trotz leichter Beschwerden bin ich nicht wesentlich eingeschränkt und kann allen gewohnten Aktivitäten und Aufgaben selbstständig nachgehen.

mRS 2: Ich kann zwar nicht allen früheren Aktivitäten (wie Autofahren, Lesen, Arbeiten, Hobbies) nachgehen, aber bei den wesentlichen Dingen des Alltags (Einkaufen, Haushalt, Toilettengang) selbst für mich sorgen.

mRS 3: Ich bin im Alltag (Einkaufen, Haushalt, Kochen, finanzielle Angelegenheiten) auf fremde Hilfe angewiesen, bin aber in der Lage alleine zu gehen (mit oder ohne Gehhilfe wie einem Stock).

mRS 4: Ich benötige fremde Hilfe im Alltag und bei der Fortbewegung.

mRS 5: Ich bin bettläufig, eventuell leide ich unter Inkontinenz und brauche permanente Hilfe.

mRS 6: Patient ist verstorben.

3. Psychisches Wohlbefinden

- Wie bewerten Sie Ihre Stimmungslage?
 - sehr gut
 - weitgehend gut
 - schwankend
 - niedergeschlagen, deprimiert
- Hatten Sie in den vergangenen zwei Wochen wenig Interesse oder Freude an Aktivitäten?
 - überhaupt nicht
 - an einzelnen Tagen
 - an mehr als der Hälfte der Tage
 - an fast jedem Tag
- Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen niedergeschlagen, deprimiert oder hoffnungslos?
 - überhaupt nicht
 - an einzelnen Tagen
 - an mehr als der Hälfte der Tage

d) an fast jedem Tag

4. Beruf

- Arbeiten Sie momentan?
 - a) ja, in Vollzeit
 - b) ja, in Teilzeit
 - c) nein, ich bin nicht fähig zu arbeiten momentan
 - d) ich bin bereits berentet
- Waren Sie vor dem Schlaganfall berufstätig?
 - a) ja
 - b) nein
- Waren Sie vor dem Schlaganfall bereits in Rente?
 - a) ja
 - b) nein

5. Soziale Integration

- Haben Sie für Ihr Empfinden ausreichend Kontakt zu Familie, Freunden und Bekannten?
 - a) ja
 - b) nein
- Fühlen Sie sich isoliert?
 - a) ja
 - b) nein

6. Zufriedenheit

- Wie zufrieden sind Sie mit der momentanen Lebenssituation?
 - a) sehr zufrieden
 - b) zufrieden
 - c) weniger zufrieden
 - d) unzufrieden

7. Befragung der Angehörigen im Todesfall des Patienten

- Todesdatum
- Todesursache
- Wie war der körperliche Zustand des Patienten kurz vor seinem Tod?



**NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
MIT FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT**

Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich

in Assoziation mit dem Institut für Neuroimmunologie



Klinikum der Universität München – Großhadern
Neurologische Klinik, Marchioninistr. 15 · D-81377 München

PD Dr. Thomas Pfefferkorn

Telefon +49 (0)89 7095 – 0
Telefax +49 (0)89 7095 – 5920

E-Mail:
thomas.pfefferkorn@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninistr. 15
D-81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, den 25.03.2012

Sehr geehrte(r) Herr/Frau

Sie wurden vor einiger Zeit auf unserer Neurologischen Intensivstation wegen eines Verschlusses einer Hirnarterie des vorderen Blutkreislaufes (Arteria carotis interna, Arteria cerebri anterior oder Arteria cerebri media)/der hinteren Hirnarterie (Arteria basilaris) und einem hieraus entstandenen Schlaganfall stationär untersucht und behandelt.

Wir würden nun gerne erfahren, wie es Ihnen zurzeit geht und wie Sie, nach dieser doch schweren Erkrankung, im alltäglichen Leben zurechtkommen.

Dazu bitten wir Sie, den beigelegten Fragebogen auszufüllen und im beiliegenden, bereits frankierten Rückumschlag innerhalb eines Monats an uns zurückzuschicken.

Dadurch würden Sie uns und unseren zukünftigen Patienten sehr helfen, die intensivmedizinische Behandlung weiter zu verbessern und somit Langzeitschäden nach einem Schlaganfall eines Tages auf ein Minimum reduzieren zu können.

Die Fragebögen beinhalten Fragen über Ihr körperliches und seelisches Befinden zum jetzigen Zeitpunkt sowie Fragen zu Ihrer Zufriedenheit mit der Behandlung in unserem Hause.

Bitte ignorieren Sie den auf dem Fragebogen angegebenen Zeitraum von nur vier Wochen und beziehen Sie die Fragen auf Ihr aktuelles Befinden im Großen und Ganzen.

Falls Sie nicht in der Lage sind, die Fragebögen persönlich auszufüllen, möchten wir Sie bitten, sich von Ihren Angehörigen oder Ihnen nahestehenden Personen dabei unterstützen zu lassen.

Auf der nächsten Seite bitten wir Sie mit einer Unterschrift um Ihr Einverständnis, die Daten des Fragebogens in verschlüsselter Form und unter strikter Einhaltung der Schweigepflicht für wissenschaftliche Zwecke auswerten zu können. Ihre persönlichen Daten erscheinen nirgends und Sie werden auch nicht namentlich genannt.

Wir danken Ihnen vielmals für Ihre Mühe und wünschen Ihnen für die Zukunft alles Gute.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Thomas Pfefferkorn
Neurologische Intensivstation

Anhang iii:



Einverständniserklärung

Patienteninformation

Bei dieser Studie wird die Langzeiterholung von neurologischen Patienten nach intensivmedizinischer Behandlung untersucht. Dadurch soll herausgefunden werden, in welchem Maße Patienten von der Behandlung auf der neurologischen Intensivstation auch langfristig profitieren. Die so gewonnenen Daten sollen dazu genutzt werden, die Behandlung zukünftiger Patienten weiter zu verbessern.

Die gesetzlichen Vorschriften zur ärztlichen Schweigepflicht und zum Datenschutz werden dabei zu jeder Zeit eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde von Ihnen erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode) weitergegeben.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiterverwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. Thomas Pfefferkorn (Studienleiter)
Frau Dr. Caroline Ottomeyer (Stellvertreterin)
Frau Nina Brecht (Doktorandin)

Die Unterlagen werden im Arztzimmer von PD Dr. Thomas Pfefferkorn bis zum Ende der Auswertung aufbewahrt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

Bitte schicken Sie diese unterschriebene Einverständniserklärung zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen im beiliegenden frankierten Rückumschlag innerhalb eines Monats an uns zurück.

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Anhang iv:

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.



NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK
MIT FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT

Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich



in Assoziation mit dem Institut für Neuroimmunologie

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Behandlung?

Im Rahmen der Datenerfassung möchten wir Sie bitten, uns mitzuteilen, wie zufrieden Sie rückblickend mit Ihrem Aufenthalt und der Behandlung auf unserer Neurologischen Intensivstation I2 waren und diesen kurzen Fragebogen auszufüllen.

Wir erhoffen uns, mit Hilfe Ihrer Rückmeldungen die Betreuung künftiger Patienten weiter verbessern zu können. Bitte scheuen Sie sich daher nicht, auch Ihnen negativ oder besonders positiv Aufgefallenes anzumerken.

Wir werden uns bemühen, jede konstruktive Kritik anzunehmen und zu nutzen.
Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Wie zufrieden sind Sie rückblickend mit: (bitte kreuzen Sie die zutreffenden Aussagen an)

- der medizinischen Behandlung Ihrer akuten Erkrankung
 - sehr zufrieden
 - weitgehend zufrieden
 - weniger zufrieden
 - unzufrieden
- dem Behandlungsresultat im Sinne Ihres aktuellen Gesundheitszustandes
 - sehr zufrieden
 - weitgehend zufrieden
 - weniger zufrieden
 - unzufrieden
- der ärztlichen Betreuung
 - sehr zufrieden
 - weitgehend zufrieden
 - weniger zufrieden
 - unzufrieden
- der pflegerischen Betreuung
 - sehr zufrieden
 - weitgehend zufrieden
 - weniger zufrieden
 - unzufrieden
- Hatten Sie ausreichend die Möglichkeit, Fragen zu stellen?
 - ja
 - nein

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

- Hat man sich genug Zeit für Sie genommen?
 - ja
 - nein
 - Hatten Sie das Gefühl, ausreichend seelischen Beistand zu erhalten?
 - ja
 - nein
 - Wurden Sie bei der Organisation der sich dem Klinikaufenthalt anschließenden Versorgung genügend unterstützt, beispielsweise durch den sozialen Dienst der Klinik? (z.B. Vermittlung eines Reha-Aufenthalts oder Organisation der häuslichen Pflege, ambulanter Pflegedienst etc.)
 - ja
 - nein

Für weitere Kritik, Anmerkungen und Wünsche haben Sie hier die Möglichkeit:

Vielen Dank für Ihre Mühe.

Anhang vi:

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde der Fragebogen in der Onlinefassung entfernt.

Anhang vii:

Thrombolyseprotokoll Klinikum Großhadern, Stand 10/2014

L. Kellert, F.A. Wollenweber, M. Dichgans

Patientenaufkleber oder Name: _____ Geb-Datum: _____._____._____._____	Datum: _____.20__ Uhrzeit: _____._____._____._____	Symptombeginn: _____.20__ _____._____._____._____ Uhr Unklar: <input type="checkbox"/> Wake-Up-Stroke: <input type="checkbox"/> Zuletzt gesund: _____.20__ _____._____._____._____ Uhr
--	--	--

NIHSS			
1a Bewusstsein	Wach Somnolent Soporös Koma	0 1 2 3	
1b Orientierung	Beantwortet beide Fragen richtig Beantwortet eine Frage richtig Beantwortet keine Frage richtig	0 1 2	
1c Aufforderungen	Führt beide Aufgaben richtig aus Führt eine Aufgabe richtig aus Führt keine Aufgabe richtig aus	0 1 2	
2 Blickbewegungen	Normal Partielle Blickparese Komplette Blickparese	0 1 2	
3 Gesichtsfeld	Keine Gesichtsfeldeinschränkung Partielle Hemianopsie Komplette Hemianopsie Bilaterale Hemianopsie (Blindheit)	0 1 2 3	
4 Faziale Parese	Normale symmetrische Bewegungen Geringe Parese Partielle Parese Vollständige Parese	0 1 2 3	
5 Motorik Arme	Kein Absinken Absinken Anheben gegen Schwerkraft möglich Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich Keine Bewegung Amputation, Gelenkversteifung	Re 0 0 0 1 1 2 2 3 3 4 4 9 9	Li
6 Motorik Beine	Kein Absinken Absinken Anheben gegen Schwerkraft möglich Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich Keine Bewegung Amputation, Gelenkversteifung	Re 0 0 0 1 1 2 2 3 3 4 4 9 9	Li
7 Ataxie	Fehlend In einer Extremität vorhanden In zwei Extremitäten vorhanden	0 1 2	
8 Sensibilität	Normal Leichter – mittelschwerer Sensibilitätsverlust Schwerer - vollständiger Sensibilitätsverlust	0 1 2	
9 Sprache	Keine Aphasie Leichte - mittelschwere Aphasie Schwere Aphasie Stumm, globale Aphasie Trachealkanüle o.ä.	0 1 2 3 9	
10 Dysarthrie	Normal Leicht - mittelschwer Schwer Intubation, mechanische Behinderungen	0 1 2 9	
11 Neglect	Keine Abnormalität Für eine Qualität Für zwei Qualitäten	0 1 2	
Gesamtwert (Wer werden nicht gezählt)			

Prämorbid mRS: 0 1 2 3 4 5 aktueller mRS: 0 1 2 3 4 5

Blutdruck vor Lyse: _____._____.mmHg	Blutzucker vor Lyse: _____.mg/dl	
Gewicht: _____.kg	Dosis rtPA: _____.mg	
Door to needle time: _____.min	Zeitfenster: _____.h _____.min	Bridging: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Lyse gemäß Zulassung: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Aufklärung erfolgt: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Patientenweg: Stroke-Unit <input type="checkbox"/> Intensivstation <input type="checkbox"/> Angiographie <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>		

Einschlusskriterien	JA	NEIN
18-80 Jahre		
4,5 Stunden Zeitfenster		
Ausschlusskriterien		
Nachweis einer ICB im CCT		
Symptome einer SAB, intrakranielles Aneurysma, bekannte AVM		
Anamnestische ICB		
manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung		
Blutdruck >185/110 mmHg		
Entbindung in den letzten 10 Tagen		
ulzerative Erkrankung im Gastrointestinaltrakt / Ösophagusvarizen		
Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko		
bakterielle Endokarditis, Perikarditis, Meningitis, akute Pankreatitis		
Oralen Antikoagulation oder INR > 1,7		
geringfügiges neurologisches Defizit oder rasche Symptombesserung oder schwerer Schlaganfall		
SHT in den letzten 3 Monaten		
Krampfanfall zu Beginn des Schlaganfalls		
Thrombozyten <100.000/ μ l		
Blutglukose <50mg/dl oder >400mg/dl oder		
Heparin ≤48h, erhöhte TPZ		
Diabetiker mit Z.n. Schlaganfall		
Schlaganfall in den letzten 3 Monaten		
Intrakranielle oder intraspinale OP letzte 3 Monaten		

Prämorbid mRS: 0 1 2 3 4 5 aktueller mRS: 0 1 2 3 4 5

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Promotion. Weiter bedanke ich mich für die exzellente Betreuung, seine anhaltende Geduld und die schnelle Beantwortung von Fragen auch über die Distanz.

An zweiter Stelle danke ich der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern, insbesondere Frau Dr. Caroline Ottomeyer für die Bereitstellung von Daten zur Verwirklichung meiner Dissertation.

Frau Dr. Judith Zeller danke ich für die Tipps und Hilfestellungen insbesondere zu Beginn der Erstellung dieser Arbeit und ihrer Vorarbeit zu vielen gemeinsamen Thematiken.

Mein weiterer Dank gilt dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München für die statistischen Beratungen.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinen Eltern für die emotionale und finanzielle Unterstützung während des Medizinstudiums und der Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne sie wäre dies nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund für seine immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen und der Hilfe beim Feinschliff dieser Arbeit.

Meinen Freunden danke ich für all die aufmunternden Worte und die unzähligen Momente des Ausgleichs.

Eidesstattliche Versicherung

Brecht, Nina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Langzeiterholung, Lebensqualität und Prognosefaktoren bei Schlaganfallpatienten nach kombinierter Rekanalisationstherapie bei Verschluss einer proximalen intrakraniellen Arterie

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 einzeln 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.

München, 06.10.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand