

Aus dem Institut für Radiologie des Klinikums Ingolstadt
(Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München)

Direktor: Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk

Aus dem Institut für Neurologie des Klinikums Ingolstadt
(Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München)

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Pfefferkorn

**Klinische Ergebnisse nach mechanischer Rekanalisation bei
akutem Hirninfarkt**

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

vorgelegt von
Johanna Arnold
aus
Ingolstadt
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dierk Vorwerk

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Roman Haberl
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Bernhagen

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2019

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
AUC	Area under the curve
BA	Arteria basilaris
CCA	Arteria carotis communis
CCT	kranielle Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FDA	Food and Drug Organisation
i.a.	intraarteriell
ICA	Arteria carotis interna
ICB	intrazerebrale Blutung
IQR	Interquartilabstand
i.v.	intravenös
Jr	Jahr
M	Mittelwert
MCA	Arteria cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Mechanische Thrombektomie
N	Anzahl
OR	Odds Ratio
PTA	Perkutane transluminale Angiographie
VA	Arteria vertebralis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROC	Receiver operator characteristic
SD	Standardabweichung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Der Schlaganfall, Definition und Epidemiologie	1
1.2 Übersicht über die arterielle Blutversorgung des Gehirns	2
1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	4
1.4 Ätiologie und Pathogenese	4
1.5 Risikofaktoren	5
1.6 Diagnostik des akuten Schlaganfalls.....	6
1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls	8
1.7.1 Intravenöse Thrombolyse	8
1.7.2 Endovaskuläre Behandlungsmethoden	10
1.7.2.1 Lokale intraarterielle Thrombolyse.....	10
1.7.2.2 Mechanische Rekanalisationsverfahren	10
1.7.2.3 Aktueller Stand der Forschung.....	12
1.8 Zielsetzung der Arbeit	15
2. Patienten und Methoden	16
2.1 Datenerhebung	16
2.2 Bildgebung und Intervention	17
2.2.1 Computertomographie	17
2.2.2 Alberta Stroke Program Early CT Score	18
2.2.3 Digitale Subtraktionsangiographie mit Intervention	19
2.2.4 Thrombolysis in Myocardial Infarction Score	21
2.2.5 ECASS-Klassifikation.....	21
2.3 Neurologische Klassifikationssysteme	22
2.3.1 National Institutes of Health Stroke Scale.....	22
2.3.2 Die modifizierte Rankin Scale	23
2.3.3 Prädiktor-Scores	23
2.3.3.1 Total Health Risks in Vascular Events Score	23
2.3.3.2 Houston-Intra-Arterial-Therapy 2 Score.....	24
2.3.3.3 Ischemic Stroke Predictive Risk Score	26
2.4 Statistik	26
3. Ergebnisse	28
3.1 Patientenkollektiv	28
3.2 Begleiterkrankungen	28

3.3 Präinterventionelle Ausgangssituation	28
3.3.1 Präinterventionelle Bildgebung	28
3.3.2 Präinterventioneller Gefäßstatus.....	29
3.3.3 Präinterventioneller neurologischer Status	29
3.4 Interventionelle Daten	30
3.4.1 Zeitverlauf	30
3.4.2 Pharmakologische Thrombolyse.....	31
3.4.3 Einsatz der Thrombektomiesysteme.....	32
3.4.4 Prozedurale Komplikationen	34
3.5 Vaskuläre Rekanalisationsergebnisse	35
3.6 Postinterventioneller Verlauf	37
3.6.1 Bildgebung.....	37
3.6.2 Gehirnblutungen	37
3.6.3 Ätiologie.....	38
3.7 Klinisch-neurologische Verlaufsergebnisse.....	38
3.7.1 Klinische Ergebnisse während des Krankenhausaufenthalts.....	38
3.7.2 Klinische Ergebnisse nach Rehabilitation	39
3.7.3 Mortalität	40
3.7.4 Klinische Verlaufsergebnisse in den Subgruppen.....	41
3.7.4.1 Klinische Verlaufsergebnisse nach CT-Frühzeichen.....	41
3.7.4.2 Klinische Verlaufsergebnisse nach Rekanalisationserfolg	42
3.7.4.3 Klinische Verlaufsergebnisse nach Verschlusslokalisierung	42
3.7.4.4 Klinische Verlaufsergebnisse nach Thrombektomiesystem	44
3.7.4.5 Klinische Verlaufsergebnisse nach Bridgingtherapie	44
3.7.4.6 Klinische Verlaufsergebnisse nach Zeitverlauf	44
3.7.4.7 Klinische Verlaufsergebnisse nach Alter	45
3.8 Evaluation des THRIVE-Scores	46
3.9 Evaluation des HIAT2-Scores	50
3.10 Evaluation des I-Scores	52
3.11 Vergleich der Scoring-Systeme.....	53
3.12 Prädiktoren für ein schlechtes Patienten-Outcome	53
4. Diskussion.....	55
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.1.1 Rekanalisationsergebnisse	56
4.1.2 Patientenoutcome	57

4.1.3 Outcome nach Verschlusslokalisation	60
4.1.4 Komplikationen	63
4.1.5 Prädiktorscores und Prognoseparameter	63
4.2 Diskussion der Methoden.....	66
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	68
5. Zusammenfassung	71
6. Anhang	73
6.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	73
6.2 Modified Rankin Scale (mRS)	76
6.3 ECASS-Klassifikation der intrakraniellen Hämorrhagien.....	76
6.4 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score	77
6.5 30 Tage-Version des I-Scores	77
7. Abbildungsverzeichnis	79
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Literaturverzeichnis	81
10. Danksagung	93

1. Einleitung

1.1 Der Schlaganfall, Definition und Epidemiologie

Der Schlaganfall wird definiert als das plötzliche Auftreten eines fokalneurologischen Defizits unterschiedlichen Ausmaßes. In mehr als 80% liegt eine akut aufgetretene Ischämie des Gehirngewebes zugrunde. Die restlichen ca. 20% der Schlaganfälle sind auf eine hämorrhagische Genese zurückzuführen [1]. In dieser Arbeit soll jedoch ausschließlich auf den ischämischen Schlaganfall eingegangen werden.

Weltweit ist der Schlaganfall nach den ischämischen Herzerkrankungen die zweithäufigste Todesursache [2]. Er ist zudem einer der Hauptgründe für Morbidität im Erwachsenenalter [3]: So liegt der Anteil der Patienten mit schwerer Behinderung und Pflegebedürftigkeit nach Schlaganfall bei ungefähr 20% und der Anteil der Patienten mit leichter Behinderung, aber weitestgehend erhaltener Selbstständigkeit bei 25%. 40% der Betroffenen erreichen zwar eine gute Lebensqualität, leiden aber doch größtenteils an kognitiven, kommunikativen und neuropsychologischen Einschränkungen [1]. Durch die damit verbundenen Rehabilitations- und Pflegekosten stellt der Schlaganfall einen wesentlichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar [4].

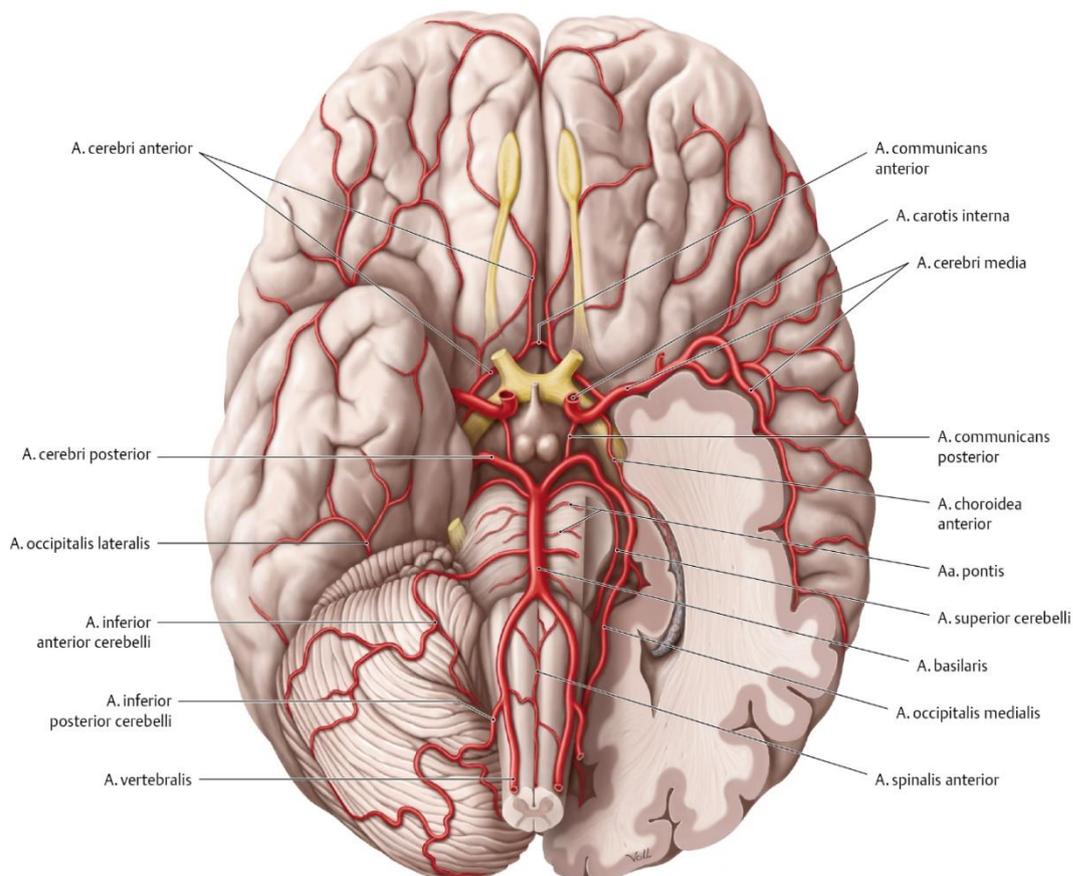
Schätzungen zufolge werden sich die direkten Kosten in Deutschland für die Versorgung aller Schlaganfallpatienten im Zeitraum von 2006 bis 2025 auf insgesamt 108 Milliarden Euro belaufen [4]. Obwohl verbesserte Präventions- und Therapiemaßnahmen zu einer fallenden Inzidenz und Mortalität in den Industrieländern geführt haben, so ist aufgrund des demographischen Wandels doch mit steigenden Schlaganfallzahlen zu rechnen [5, 6]. Laut der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) beläuft sich die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls der 40- bis 79-Jährigen momentan auf 2,9%, wobei die Prävalenz mit dem Alter stetig auf bis zu 6,3% bei Frauen und 8,1% bei Männern steigt [7].

Die Optimierung der Behandlungsmöglichkeiten ist deswegen nicht nur von wissenschaftlicher, sondern auch von sozioökonomischer Bedeutung.

1.2 Übersicht über die arterielle Blutversorgung des Gehirns

Die arterielle Blutversorgung des Gehirns kann in einen vorderen und einen hinteren Kreislauf eingeteilt werden. Der vordere Kreislauf wird von den beiden Ae. carotis internae, der hintere Kreislauf von den paarig angelegten Ae. vertebrales gespeist. An der Schädelbasis sind diese Arterien über den Circulus arteriosus Willisii verbunden, um über Kollateralkreisläufe eine stetige Blutversorgung des Gehirns gewährleisten zu können. Bei ca. 20% der Bevölkerung ist dieser Kreislauf inkomplett angelegt, bei Schlaganfallpatienten ist der Prozentsatz noch etwas höher [8].

Abbildung 1: Topographie der Hirnarterien. Quelle: Schulte (2009, S. 320) [9]



Die A. carotis interna (ICA) tritt nach ihrem extrakraniellen Verlauf durch den Canalis caroticus ins Schädelinnere, bildet im Sinus cavernosus das Carotissiphon und teilt sich dann fast rechtwinklig am Carotis-T in die laterale A. cerebri anterior (ACA) und die mediale A. cerebri media (MCA) auf [1].

Infarkte der ACA treten selten isoliert auf und sind oft mit Territorialinfarkten der MCA vergesellschaftet [10]. Die MCA stellt die eigentliche Verlängerung der ICA dar und versorgt als kaliberstärkste Hirnarterie rund 2/3 der Großhirnhemisphären. Sie kann in 4 Segmente aufgeteilt werden, wovon das sphenoidale M1-Segment subkortikale Strukturen wie die Basalganglien und Capsula interna versorgt, während die anderen Segmente in die Cortexregionen verlaufen [11]. Das Mediasyndrom ist die häufigste Manifestation des ischämischen Schlaganfalls, welche klinisch als brachiofazial betonte, sensomotorische Hemiparese imponiert. Ist die dominante Hemisphäre betroffen, kann zusätzlich eine Aphasie auftreten [1]. Als Tandem-Okklusion wird das gleichzeitige Vorliegen eines extrakraniellen ICA-Verschlusses mit ipsilateralem Verschluss der MCA oder distalen ICA bezeichnet.

Das Versorgungsgebiet der ICA ist mit 80% insgesamt deutlich häufiger durch ischämische Ereignisse betroffen als das vertebrobasiläre Stromgebiet [12].

Die A. vertebralis (VA) tritt auf beiden Seiten durch das Foramen magnum ins Schädelinnere ein. Am Übergang zwischen Medulla oblongata und Pons vereinigen sich die Arterien beider Seiten zur A. basilaris (BA). Aufgrund des Versorgungsgebiets, welches unter anderem den Hirnstamm und so die Steuerung lebenswichtiger Funktionen wie Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck beinhaltet, ist der Basilarisinfarkt mit einer sehr schlechten Spontanprognose verbunden und führt unbehandelt in 90% zum Tod [13].

Territorialinfarkte durch Gefäßverschlüsse der großen Hirnarterien (ICA, MCA, VA, BA), wie sie in dieser Arbeit eine Rolle spielen, sind für den Großteil der schweren Schlaganfälle verantwortlich und mit einem besonders schlechten Outcome assoziiert [14, 15].

1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Um seinen Energiebedarf zu decken, ist das Gehirn fast ausschließlich auf den oxidativen Abbau von Glukose angewiesen. Der normale zerebrale Blutfluss beträgt etwa 50 ml Blut pro 100 g/min, was etwa 16-17% des Herzminutenvolumens entspricht [8]. Fallende Durchblutungswerte führen zu einer Drosselung metabolischer und elektrischer Funktionen der Gehirnzellen. Sinkt der zerebrale Blutfluss auf unter 15% seines Normalwerts, der sogenannten Infarktschwelle, versagt der Energiemetabolismus innerhalb weniger Minuten und es kommt zur dauerhaften, anoxischen Depolarisation mit nachfolgender Zellnekrose [16]. Diese Vorgänge spielen sich im Infarktkern, dem Zentrum des ischämischen Gebietes, ab. Der Randbereich des Infarktgebiets, in dem die Durchblutung zum Teil erhalten ist und die Zellen nur funktionell gestört sind, wird Penumbra genannt [17]. Die neuronale Funktion ist hier also prinzipiell reversibel. Allerdings breitet sich der Infarktkern mit voranschreitender Ischämiezeit auf das Penumbragebiet aus und es kommt auch hier aufgrund von Exzitotoxizität und Entzündungsreaktionen zum Zelluntergang. Die Zeitdauer dieses Vorgangs ist sehr variabel. Es wurde jedoch beschrieben, dass der Infarktkern nach höchstens 3 bis 6 Stunden sein Maximum erreicht [18]. Daher ist das Ziel jeglicher therapeutischen Maßnahmen das Penumbra-Gebiet, das „tissue at risk“, so schnell wie möglich durch ausreichende Gefäßperfusion wiederherzustellen [16]. In der ersten Stunde nach Ischämiebeginn, der sogenannten „Golden Hour“, ist das therapeutische Potential am größten [19]. Minderperfusion, die die Zellen hingegen noch zur Autoregulation befähigt und weder Metabolismus noch Membranpotential beeinträchtigt, wird als benigne Oligämie bezeichnet [20].

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Anhand der TOAST-Klassifikation kann der ischämische Schlaganfall verschiedenen Ätiologien zugeteilt werden [21]. Diese sind wie folgt:

- Makroangiopathie: Nachweis einer mindestens 50-prozentigen Stenose oder eines Verschlusses einer Hirnarterie
- kardial embolisch: z.B. durch Vorhofflimmern, ein persistierendes Foramen ovale oder Klappenvitien verursacht
- Mikroangiopathie: subkortikale lakunäre Infarkte
- andere Ursachen: z.B. Gerinnungsstörung, Dissektion, Vaskulitis
- unklare Ätiologie

Kardiale oder arterio-arterielle Embolien durch rupturierte arteriosklerotische Plaques aus den hirnzuführenden und intrakraniellen Gefäßen stellen die häufigste Ursache des Schlaganfalls dar [22].

Gefäßstenosen, die mehr als 70% des Gefäßlumens okkludieren, sind mit einem linear erhöhten Infarktrisiko assoziiert. Prädilektionsstellen für die Entwicklung einer Arteriosklerose sind vor allem die extrakranielle ICA, das Carotissiphon, das M1-Segment der MCA sowie das erste und fünfte Segment der VA und das erste Segment der BA [23].

Traumatisch bedingte, aber auch spontane Gefäßdissektionen finden sich insbesondere bei jüngeren Patienten. Die subintimalen Einblutungen können hierbei zu einer Stenosierung des betroffenen Gefäßes führen [1]. Häufiger kommt es aber durch die Verletzung der Intima zur Aktivierung thrombogener Mediatoren mit nachfolgender Embolie in die peripheren Versorgungsgebiete [24].

1.5 Risikofaktoren

Mittlerweile gibt es eine Reihe gut erforschter Risikofaktoren, die das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls begünstigen. Es werden modifizierbare und nichtmodifizierbare Risikofaktoren unterschieden.

Nichtmodifizierbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht und die genetische Prädisposition. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Vorhofflimmern, Adipositas, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und Depression. Die arterielle

Hypertonie wird hierbei als wichtigster und am besten beeinflussbarer Risikofaktor angesehen [25, 26].

1.6 Diagnostik des akuten Schlaganfalls

Neben einer laborchemischen sowie klinischen Untersuchung zur Erfassung des neurologischen Defizits sind es vor allem die bildgebenden Verfahren, anhand derer über die weitere Diagnostik und die weiteren therapeutischen Maßnahmen entschieden wird.

Die native Computertomographie ist aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und der guten Differenzierung zwischen Blutung und Infarkt nach wie vor der Goldstandard und sollte so schnell wie möglich nach Eintreffen im Krankenhaus durchgeführt werden [27]. Das initiale Infarktausmaß kann mit Hilfe der Ischämiefrühzeichen detektiert werden, deren Sensitivität in Abhängigkeit der Erfahrung des Radiologen bei 20-87% liegt. Zu den Ischämiefrühzeichen zählen das hyperdense Media-Zeichen, die reduzierte Rinden-Mark-Differenzierung sowie das fokale Ödem [28]. Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ist hierbei eine systematische Herangehensweise, die Ischämiefrühzeichen innerhalb des MCA-Territoriums zu erfassen [29].

Mittels CT-Angiographie nach Kontrastmittelgabe können auf nicht-invasive Weise Gefäßverschlüsse, Stenosen und Dissektionen lokalisiert werden. Dies ist besonders wichtig, um proximale Gefäßverschlüsse zu identifizieren, die für eine interventionelle Therapie in Frage kommen. Sensitivität und Spezifität liegen dabei zwischen 92% und 100% und 82% und 100% [30]. Genaue Informationen über Gefäßarchitektur, Thrombuslänge und Kollateralkreisläufe helfen bei der Therapieentscheidung und -planung [31]. Anhand verschiedener Parameter wie des zerebralen Blutflusses, des zerebralen Blutvolumens und der Transitzeit des Kontrastmittels kann das Perfusions-CT Auskunft über Ausmaß des Infarktkerns und des Penumbragebietes geben [31].

Leitliniengerecht kann die Magnetresonanztomographie die CCT als initiale Schlaganfallbildgebung ersetzen. Ischämien können mittels diffusionsgewichteter Sequenzen zwar früher und sensitiver dargestellt werden,

der große Nachteil der MRT liegt jedoch in der schlechteren Verfügbarkeit und im höheren Zeitaufwand gegenüber der CCT. Das Diffusion-weighted-imaging(DWI)-Perfusion-weighted-imaging(PWI)-Mismatch korreliert bildmorphologisch mit der Penumbra und kann vor allem im unklaren Zeitfenster zur weiteren Risiko-Nutzen-Abwägung dienen [27, 30].

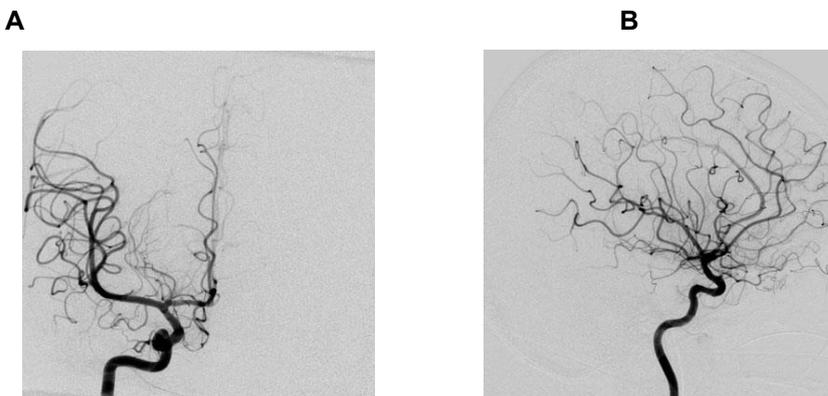
Die Digitale Subtraktionsangiographie stellt nach wie vor den Goldstandard in der neuroradiologischen Gefäßbildgebung dar und ist hinsichtlich Auflösung, Sensitivität und Spezifität den meisten anderen nicht-invasiven Verfahren überlegen [32]. Hierbei wird unter einer Serie von Röntgenaufnahmen Kontrastmittel in das zu untersuchende Gefäßsystem appliziert. Vor Kontrastmittelgabe wird ein Nativbild, ein sogenanntes Maskenbild, angefertigt. Durch digitale Subtraktion der beiden Bilder entsteht ein Differenzbild, welches eine besonders detailgenaue Gefäßdarstellung ohne störende Bildelemente ermöglicht. Stenosierende Gefäßprozesse und Gefäßverschlüsse lassen sich so zuverlässig detektieren [1].

Als invasives, Katheter-basiertes Verfahren kann die DSA jedoch in seltenen Fällen zu Komplikationen wie Tod oder Schlaganfall führen. Die bisher größte Studie dazu belegte eine sehr niedrige Komplikationsrate von unter 0,2% [33]. Die DSA ist daher in der Schlaganfallbildgebung vor allem bei der Planung und Durchführung endovaskulärer Therapieverfahren von Bedeutung.

Abbildung 2: Unauffällige Karotisangiographie rechts, Quelle: Hacke (2010, S.139) [1]

A: sagitaler Strahlengang

B: seitlicher Strahlengang



1.7 Therapie des akuten Schlaganfalls

Der Schlaganfall muss als medizinischer Notfall angesehen werden.

Vorrangiges Ziel jeglicher Therapiestrategien ist die Rekanalisation und Reperfusion des verschlossenen Gefäßes, um eine Infarzierung und damit letztlich einen irreversiblen Funktionsverlust des betroffenen Hirnareals zu vermeiden [34]. Dabei sollte stets nach dem „Time is Brain“-Konzept gehandelt werden [35]. Stabilisierung und Überwachung von Herz-Kreislauf-Funktionen, Oxygenierung, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Körpertemperatur und Glukosestoffwechsel gehören zu den Sofortmaßnahmen in der allgemeinen Schlaganfallversorgung [1].

Die Behandlung in spezialisierten Stroke-Units führt nachweislich zu einer deutlich verbesserten Prognose der Patienten hinsichtlich Pflegebedürftigkeit und Mortalität [36].

1.7.1 Intravenöse Thrombolyse

Die intravenöse thrombolytische Behandlung mit rt-PA stellt die Standardtherapie des ischämischen Schlaganfalls dar.

Rt-PA ist die gentechnisch hergestellte Variante des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (engl. tissue-type plasminogen activator, t-PA).

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,9 mg rt-PA/kg Körpergewicht mit einem Maximum von 90 mg, wobei 10% der Gesamtdosis initial als Bolus und der Rest kontinuierlich als Infusion über 60 Minuten verabreicht werden [37].

Nachdem die ECASS-3-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Lysetherapie innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn belegte, ist die Behandlung mit rt-PA in Deutschland seit 2011 für dieses Zeitfenster zugelassen [38]. Zu den schwerwiegendsten Komplikationen gehört die symptomatische intrazerebrale Blutung, die nach intravenöser Lysetherapie bis zu 10-mal häufiger auftreten kann [24].

Wie eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 mit 6756 Patienten bestätigte, profitieren die Patienten umso weniger, je später die intravenöse Lysetherapie erfolgt. So ist die Chance für ein gutes klinisches Outcome in den ersten 3 h

nach Symptombeginn 1,75-mal höher als gegenüber Placebogabe, innerhalb von 3 h bis 4,5 h noch 1,26-mal höher als gegenüber Placebogabe und nach Ablauf des 4,5-h-Zeitfensters nur noch 1,15-mal höher als gegenüber Placebogabe [39]. Eine systemische Lyse nach Ablauf des 4,5-h-Zeitfensters kann nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erfolgen.

Viele Patienten müssen aufgrund absoluter Kontraindikationen bereits von vorneherein von der Behandlung mit rt-PA ausgeschlossen werden. Hierzu gehören zum Beispiel eine stattgehabte ICB in der Anamnese, ein INR > 1,7, die Einnahme von neueren oralen Antikoagulantien in den letzten 48 Stunden oder Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko (Ösophagusvarizen, Ulcera im Gastrointestinaltrakt) [30]. Zudem stellen unter anderem eine ausgedehnte Infarktdemarkierung, ein kürzlich erfolgter operativer Eingriff oder ein innerhalb der letzten 3 Monate stattgehabter Schlaganfall relative Kontraindikationen für die systemische Lysetherapie dar.

Außerdem zeigte sich, dass Gefäßverschlüsse, verursacht durch Thromben mit einer Länge von über 8 mm, mittels intravenöser Thrombolyse nicht ausreichend rekanalisiert werden können [40]. Für Verschlüsse der ICA bzw. MCA werden in der Literatur niedrige Reperfusionraten von 6% bzw. 30% nach systemischer Lysetherapie angegeben [41].

Da die erfolgreiche Gefäßrekanalisation aber als mitunter wichtigster Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome angesehen werden kann, stellen daher endovaskuläre Behandlungsmethoden insbesondere bei proximalen, großen Gefäßverschlüssen die effektivere Therapie dar [34, 42].

In Anlehnung an klinisch-kardiologische Studien wurde weiterhin untersucht, ob eine zusätzliche Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren wie Tirofiban (Handelsname Aggrastat) zu besseren Rekanalisationserfolgen führt, da so auch eine effektive Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht werden kann. Bisher ist die Studienlage zum Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren jedoch noch unklar [43, 44].

1.7.2 Endovaskuläre Behandlungsmethoden

Aufgrund der bereits erwähnten Limitationen und Nebenwirkungen der intravenösen Lysetherapie wurden neue Behandlungsmethoden wie die lokale intraarterielle Thrombolyse und die mechanische Thrombektomie untersucht und in den Fokus der Forschung gerückt.

1.7.2.1 Lokale intraarterielle Thrombolyse

Das Fibrinolytikum kann über einen Mikrokatheter auch direkt am Ort des Gefäßverschlusses appliziert werden. In der momentan einzigen randomisierten, placebokontrollierten Studie führte die lokale intrarterielle Thrombolyse mit Pro-Urokinase bei Patienten mit MCA-Verschlüssen innerhalb von 6 h nach Symptombeginn zu einem signifikant verbesserten Outcome [45]. Pro-Urokinase ist jedoch für die Schlaganfallbehandlung nicht zugelassen und die Datenlage für rt-PA unzureichend. Daher wird die intraarterielle Therapie vor allem bei proximalen, sehr schwerwiegenden Gefäßverschlüssen im späten Zeitfenster und in Kombination mit mechanischen Thrombektomieverfahren angewandt [24].

1.7.2.2 Mechanische Rekanalisationsverfahren

Zu den neuen Entwicklungen in der Schlaganfallbehandlung gehören mechanische Rekanalisationsverfahren, die das Hauptthema dieser Arbeit darstellen sollen. Dabei wird unter angiographischer Sicht, meist über einen transfemorale Zugang, ein mechanisches Device eingeführt, welches den Thrombus je nach Device-Typ durch Aspiration, Extraktion oder Fragmentierung entfernen kann. Die einfachste und ursprünglichste Art der mechanischen Rekanalisation stellt die Manipulation des Thrombus mit einem Mikrodraht dar, sodass durch Thrombusfragmentierung die Angriffsfläche für das Fibrinolytikum vergrößert werden kann [46]. Mittlerweile können abhängig vom Ansatzort im Gefäß drei verschiedene Systeme unterschieden werden. Proximale Systeme wie das Penumbra-System werden proximal des Thrombus angesetzt. Distale Systeme, bestehend aus körbchen-, schlingen- oder bürstenartigen

Instrumenten wie MERCI oder phenox pCR/CRC, müssen den Thrombus erst passieren und werden dann hinter ihm platziert. On-the-Spot-Systeme greifen direkt am Thrombus selbst an. Dazu gehören zum Beispiel Stents oder Stent-artige Retriever wie Solitaire, Bonnet oder pREset [24].

Stent-Retriever, auch als Retriever zweiter Generation bezeichnet, gehören zu den neuesten Entwicklungen und weisen gegenüber anderen

Thrombektomieverfahren große Vorteile wie die sofortige

Flusswiederherstellung und höhere Rekanalisationsraten auf [47].

Komplikationen der mechanischen Thrombektomie sind selten.

Gefäßverletzungen sowie arterielle Embolien in benachbarte Gefäßterritorien stellen die häufigsten periprozeduralen Komplikationen dar.

Andere Katheter-bezogene Komplikationen sind arterielle Dissektionen oder

Vasospasmen [48]. Zudem wurde beschrieben, dass es in seltenen Fällen im

Verlauf zu einer asymptomatischen Gefäßstenose oder sogar zu einem

Verschluss des betroffenen Gefäßes kommen kann. Ursächlich hierfür scheinen

Mikrotraumata der Gefäßwände zu sein [49].

Auch die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) oder die direkte

Stentimplantation können zur Gefäßrekanalisation genutzt werden. Die

Implantation von Stents geht zwar mit hohen Rekanalisationsraten einher,

jedoch erhöht die nach Intervention notwendige duale

Thrombozytenaggregationshemmung das Blutungsrisiko. Zudem wurden

Restenose-Raten von bis zu 32% im 9-Monats-Follow-up beschrieben. Das

notfallmäßige Stenting findet vor allem bei vorgeschalteten extrakraniellen ICA-

Stenosen und im vertebrobasilären Stromgebiet Verwendung, sowie im

Einzelfall bei Versagen anderer Thrombektomiesysteme [50, 51].

Endovaskuläre Behandlungsmethoden erfordern einen hohen logistischen und

zeitlichen Aufwand. Gegebenenfalls muss eine Verlegung in ein spezialisiertes

Zentrum erfolgen. Um die Patienten jedoch schnellstmöglich einer

rekanalisierenden Therapie zuzuführen, wurde das Konzept der Bridging-Lyse

entwickelt. Sofort nach Diagnose und Indikationsstellung wird deshalb mit der

intravenösen Lysetherapie begonnen und so die Zeit bis zur Angiographie

überbrückt [24]. Wichtig ist es jedoch, die Zeit von Symptombeginn bis zu Beginn der intravenösen Lyse so kurz wie möglich zu halten [52].

1.7.2.3 Aktueller Stand der Forschung

Der MERCI-Retriever kann als Meilenstein in der Entwicklung der Thrombektomieverfahren für die akute Schlaganfallbehandlung angesehen werden. In den zwei prospektiven Studien MERCI und Multi-MERCI, veröffentlicht 2005 und 2008, wurden 151 und 177 Patienten im 8-h-Zeitfenster mittels mechanischer Thrombektomie behandelt. Auch Verschlüsse der hinteren Zirkulation wurden eingeschlossen. Patienten der MERCI-Studie wiesen allesamt Kontraindikationen für die pharmakologische Lysetherapie auf. In die Multi-MERCI-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor erfolglos mit intravenöser Lysetherapie behandelt worden waren. Die Rekanalisationsraten lagen bei 48% bzw. 57,3%, die Rate symptomatischer ICBs bei 7,8% bzw. 9,8% und die Rate an gutem Patientenoutcome, definiert als mRS ≥ 2 , bei 27,7 % bzw. 36%. 2004 wurde das MERCI-Device als erstes Thrombektomiesystem von der FDA zugelassen [24, 53, 54].

Zwischen 2004 und 2012 konnten durch Retrieversysteme der 2ten Generation, den Stent-Retrievern, bessere Rekanalisationsraten, bessere klinische Outcomes und kürzere Interventionszeiten verzeichnet werden [55].

Zu den Stent-Retrievern Solitaire und Trevo liegen die meisten Daten vor. In der prospektiven randomisierten SWIFT-Studie wurden Sicherheit und Effizienz des Solitaire Stent-Retrievers mit dem MERCI-Device verglichen. Das Solitaire-Device zeigte sich hinsichtlich Rekanalisationsrate (TIMI 2-3: 61% vs. 24%) und 3-Monats-Outcome (mRS 0-2: 58% vs. 33%) signifikant überlegen. Die beobachtete ICB-Rate war ebenfalls niedriger (2% vs. 11%) [56].

Auch die prospektive STAR-Studie, in der Verschlüsse der vorderen Zirkulation im 8-h-Zeitfenster behandelt wurden, belegte mit einer Rekanalisationsrate (TICI $\geq 2b$) von 79,2% und einem 3-Monats-Outcome (mRS 0-2) von 57,9% die Wirksamkeit des Solitaire-Devices [57]. Ebenso demonstrierte die TREVO 2-Studie die Überlegenheit der neuen Generation an Stent-Retrievern [58].

Aufgrund der vielversprechenden Erfolgsquoten zahlreicher Studien zu mechanischen Rekanalisationsverfahren wurden diese seit Jahren vereinzelt an dafür spezialisierten, angiographisch-interventionell tätigen Einrichtungen durchgeführt. Positive Ergebnisse aus randomisierten Studien blieben jedoch aus und die systemische Lyse blieb die einzig zugelassene Therapie. In den drei 2013 veröffentlichten, auch als „unhappy triad“ bezeichneten, randomisierten Studien IMS III, MR RESCUE und SYNTHESIS konnte keine Überlegenheit der endovaskulären Behandlungsmethoden gegenüber der intravenösen Lysetherapie hinsichtlich 3-Monats-Outcome, Mortalität oder Komplikationsrate festgestellt werden [59-61]. Die negativen Resultate wurden hauptsächlich mit zu großen Zeitfenstern zwischen Symptombeginn und Behandlungsbeginn, schlecht selektionierten Patienten, niedrigen Rekanalisationsraten und dem Gebrauch veralteter Thrombektomiegeräte begründet [62, 63].

Die randomisierte kontrollierte Studie MR CLEAN konnte Anfang 2015 schließlich erstmalig den Nutzen endovaskulärer Behandlungsmethoden, vornehmlich mit Stent-Retrievern, im 6-h-Zeitfenster in Kombination mit systemischer Lysetherapie für Verschlüsse der vorderen Zirkulation aufzeigen. Die adjustierte OR für ein gutes 3-Monats-Outcome lag bei 1,67 zugunsten der mechanischen Intervention [64].

Die Ergebnisse der MR CLEAN Studie wurden in Folge mehrfach bestätigt: Die Rekrutierung für ähnliche RCT (MT vs. Standardbehandlung) wie ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE oder THERAPY wurde aufgrund positiver Zwischenanalysen teilweise gestoppt und erste Resultate veröffentlicht [65-69].

Die Leitlinien zur Schlaganfallbehandlung wurden angesichts der neuen Entwicklungen vielfach aktualisiert und angepasst. Seitens der European Stroke Organisation liegen in Form des Karolinska Stroke Updates in Kollaboration mit der ESMINT und der ESNR Konsensusempfehlungen vor, die die Deutsche Gesellschaft für Neurologie bereits in ihre Leitlinien aufgenommen hat.

Die mechanische Thrombektomie, durchgeführt an einem dafür spezialisierten

Zentrum, wird zusätzlich zur intravenösen Thrombolyse zur Behandlung eines akuten Schlaganfalls mit Verschluss eines proximalen Gefäßes in der vorderen Zirkulation bis zu 6 h nach Symptombeginn empfohlen. Es sollen zugelassene Stent-Retriever verwendet werden. Andere Thrombektomiesysteme können nach individuellem Ermessen des Interventionalisten zum Einsatz kommen. Intravenöse Lyse und mechanische Thrombektomie sollen so schnell wie möglich nach Indikationsstellung begonnen werden.

Ist die intravenöse Lysetherapie kontraindiziert, stellt die mechanische Thrombektomie jetzt die First-Line-Therapie für große Gefäßverschlüsse dar [37] [70].

Die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls hat sich durch die Einführung der intravenösen Lysetherapie und nicht zuletzt durch die innovativen mechanischen Rekanalisationsverfahren in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt und so die Patientenprognose verbessert. Die optimale Patientenselektion für das jeweilige Therapieverfahren spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Verschiedenste Parameter wurden daher in Hinblick auf das Patientenoutcome untersucht. In diesem Rahmen wurden auch Prädiktor-Scores entwickelt, um das klinische Outcome der Patienten besser abschätzen zu können [71-73]. Vor allem für endovaskuläre Therapieverfahren müssen diese Ansätze noch weiterverfolgt werden.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Am Klinikum Ingolstadt werden mechanische Rekanalisationsverfahren seit mehreren Jahren von auf diesem Gebiet erfahrenen interventionellen Radiologen durchgeführt.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie sollen die Erfahrungen und Ergebnisse mit dieser Art der Schlaganfallbehandlung evaluiert und in einen Kontext mit anderen Arbeiten und Zentren gebracht werden. Insbesondere soll dabei ein Fazit für den klinischen Alltag gezogen werden.

Die Arbeit umfasst dabei folgende Schwerpunkte:

1. Wie hoch ist die Erfolgsrate bei den mechanischen Rekanalisationsverfahren und wie ist es im Verlauf um den neurologischen Status der Patienten bestellt?
2. Welchen Einfluss haben Parameter wie Grad der Gefäßrekanalisation, Ort des Gefäßverschlusses, Ausmaß der Ischämiefrühzeichen im nativen CCT und Länge der Symptombdauer auf das Endergebnis?
3. Welche Patientengruppe profitiert am meisten?
4. Können Parameter identifiziert werden, die mit einem schlechten Outcome der Patienten einhergehen?
5. Können anhand verschiedener Prädiktorscores Rückschlüsse auf die Prognose nach mechanischer Thrombektomie gezogen werden? Sind diese klinisch relevant? Welcher Score eignet sich am besten?

2. Patienten und Methoden

Retrospektiv wurden die Daten von 110 Schlaganfall- Patienten erfasst, die konsekutiv zwischen Januar 2011 und Juli 2014 im Klinikum Ingolstadt aufgrund eines symptomatischen proximalen Gefäßverschlusses mittels mechanischer Thrombektomie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs behandelt wurden. Bei allen Patienten erfolgten nach Aufnahme ins Krankenhaus eine klinisch-neurologische Untersuchung sowie eine Bildgebung in Form einer CCT mit Angiographie. In unklaren Fällen oder bei sehr jungen Patienten wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Nach Rücksprache zwischen behandelnder neurologischer und radiologischer Seite wurde bei allen Patienten nach Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zur mechanischen Thrombektomie gestellt. Eine ICB musste zuvor ausgeschlossen und ein proximaler Verschluss der großen Hirnarterien durch entsprechende Bildgebung und Klinik nachgewiesen werden. Behandelt wurden Okklusionen des M1-/M2-Segments, des Carotis-T, der VA, der BA sowie Tandem-Okklusionen, teils auch in Kombination mit einer systemischen oder lokalen Lysetherapie. Die Weiterbehandlung der Patienten erfolgte auf einer zertifizierten überregionalen Stroke-Unit und im Verlauf auf neurologischer Normalstation durch die Klinik für Neurologie. Anschließend wurden die meisten Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

2.1 Datenerhebung

Die für diese Arbeit verwendeten Daten stammen aus Notarzteinsatzprotokollen, neuro-radiologischen Interventionsprotokollen, Verlaufsdokumentationen und Arztbriefen der neurologischen Abteilung sowie den Berichten der weiterführenden Rehabilitationseinrichtungen, die allesamt über das SOARIAN-Archiv digital im Klinikum Ingolstadt archiviert werden. An einer PACS-Station wurden die bildgebenden Verfahren analysiert. Alle Patientendaten wurden anonymisiert ausgewertet. Für jeden Patienten wurden retrospektiv durch die Doktorandin folgende Basisdaten erfasst:

- Alter zum Zeitpunkt des Insults
- Geschlecht

- Begleiterkrankungen und Risikofaktoren
- Lokalisation des Gefäßverschlusses
- Ätiologie des Schlaganfalls
- Zeitverläufe in Minuten
 - Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen im Krankenhaus („symptom-onset-to-admission“)
 - Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zum CCT („door-to-CT“)
 - Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zum Beginn der intravenösen Lyse („door-to-needle“)
 - Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus bis zum Beginn der Intervention („door-to-groin-puncture“)
 - Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn bzw. Ende der Intervention („symptom-onset-to-groin bzw. -recanalization“)
 - Dauer der Intervention
- periprozedurale Komplikationen
- Einsatz von Retrieversystemen und Stents
- Verwendung von Fibrinolytika wie rt-PA oder Aggrastat
- TIMI prä- und postinterventionell zur Beurteilung der Gefäßperfusion
- ASPECTS-Score für die Beurteilung der nativen CCTS
- ECASS Klassifikation für intrakranielle Blutungen
- neurologischer Status mittels NIHSS und mRS bei Aufnahme, Entlassung und nach Rehabilitation bzw. im Verlauf
- Prädiktorscores wie THRIVE-Score, HIAT2-Score und I-Score

2.2 Bildgebung und Intervention

2.2.1 Computertomographie

Alle Patienten erhielten bei Aufnahme ins Krankenhaus eine native, meist 16-Zeilen-CT des Schädels zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zur Beurteilung einer eventuell schon vorhandenen Infarktdemarkation. Zudem wurde nach intravenöser Kontrastmittelgabe eine CT-Angiographie des

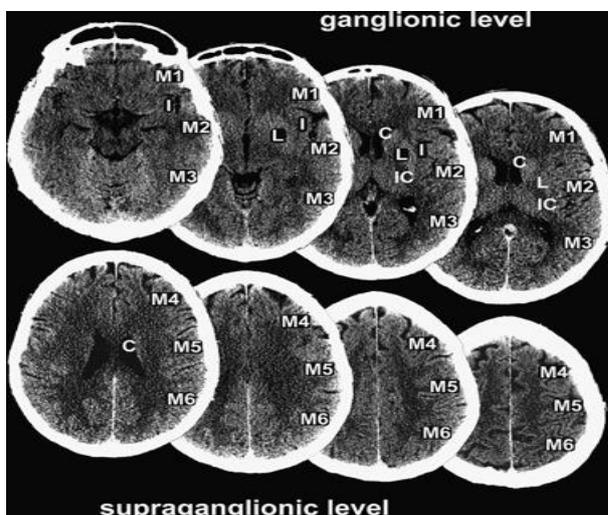
Schädels mit multiplanarer und 3D-Rekonstruktion durchgeführt. Weiterhin wurde routinemäßig postinterventionell und nach 24 Stunden sowie bei neurologischer Verschlechterung eine Kontroll-Bildgebung angefertigt.

2.2.2 Alberta Stroke Program Early CT Score

Zur Erfassung der Ischämieführzeichen in der nativen CCT wurde der Alberta Stroke Program Early CT Score, kurz ASPECTS, verwendet. Der Score wurde auch benutzt, um im Verlauf die Größe des Infarkt volumens und damit die Schwere des Schlaganfalls zu bestimmen.

Der ASPECTS-Score unterteilt das Stromgebiet der MCA auf einer kortikalen und subkortikalen axialen Ebene in 10 verschiedene topographische Bereiche. Pro Bereich mit bereits stattgehabter Infarktdemarkation wird 1 Punkt subtrahiert; eine normale CCT wird also mit insgesamt 10 Punkten bewertet, während eine CCT mit 0 Punkten einen kompletten Medianinfarkt beschreibt [29]. In Studien konnte gezeigt werden, dass der ASPECTS-Score umgekehrt mit der NIHSS korreliert und Patienten mit einem initial niedrigen Score-Wert später ein schlechteres funktionelles Outcome aufweisen [74-76].

Abbildung 3: Topgraphische Bereiche des ASPECTS-Scores auf kortikaler und subkortikaler Ebene. C- Nucleus caudatus, I- Inselband, IC- Capsula Interna, L- Nucleus lentiformis, M1- M6 Cortexregionen. Quelle: Pütz (2009, S. 355) [140]



2.2.3 Digitale Subtraktionsangiographie mit Intervention

Alle DSA-Untersuchungen und Interventionen erfolgten als 1-Ebenen-Angiographie mit deckengehängten Röhren am Gerät Multistar Top der Marke Siemens (Erlangen). Der Großteil der Eingriffe erfolgte in Allgemeinanästhesie. Nach retrograder Punktion eines arteriellen Gefäßes, meist der Arteria femoralis, in Seldinger-Technik erfolgte das Einbringen einer Schleuse und die Sondierung des entsprechenden Gefäßes mittels Führungskatheter und Führungsdraht. Über letzteren konnte je nach verwendetem Thrombektomiesystem ein Mikrokatheter mit Mikrodraht und jeweiligem Device an den Thrombus herangeführt werden. Das Verfahren wurde bis zum gewünschten Rekanalisationsergebnis wiederholt, teilweise auch mit unterschiedlichen Devices.

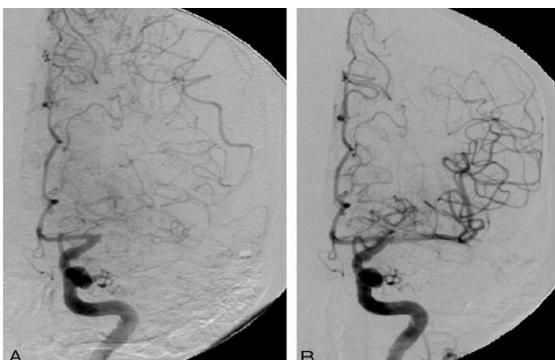
Nach Beendigung der DSA wurde der Zugangsweg in der Leiste mittels eines Verschlusssystems gesichert oder ein Druckverband angelegt.

Die Auswertung der CCTs und der angiographischen Bildserien erfolgte durch den Chefarzt der Institution persönlich. Alle Interventionen wurden durch den Chefarzt oder die interventionell tätigen Oberärzte durchgeführt.

Abbildung 4: prä- und postinterventionelles Karotisangiogramm

A: M1-Verschluss der MCA links mit Gefäßabbruch

B: nach Rekanalisation



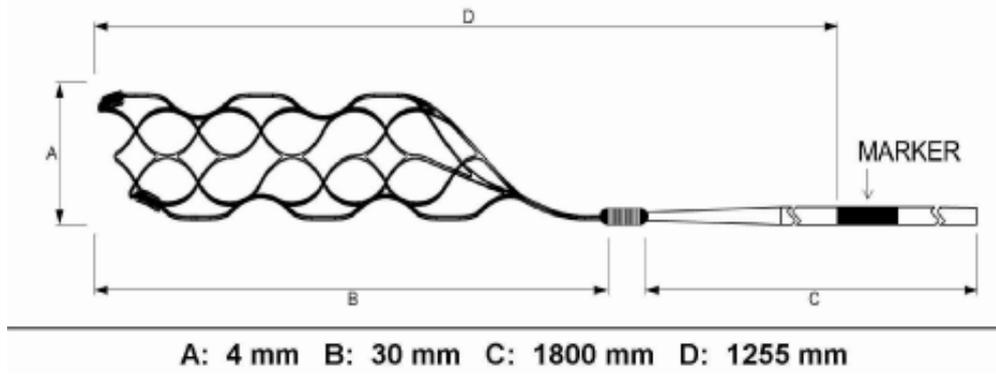
Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit verwendeten Devices erläutert werden: Aspirationsthibektomien können mit speziellen, besonders flexiblen Endloch-Kathetern durchgeführt werden.

Ein System, das auf der kombinierten Thrombusextraktion und -aspiration beruht, ist das Penumbra-System (Penumbra Inc., Alameda, USA). Hierbei wird über einen Reperfusionkatheter ein Separator vorgeführt und direkt vor dem Thrombus platziert. Unter Aspiration am Reperfusionkatheter kann der Separator vor- und zurückbewegt und der Thrombus so fragmentiert und abgesaugt werden [24].

Das Bonnet-Device (Phenox, Bochum, Deutschland) ist ein selbstexpandierendes Nitinoldrahtgeflecht mit innen verlaufenden Polyamidfilamenten, die zur Oberflächenvergrößerung und damit zur besseren Fixierung des Thrombus dienen. Das Device kann entweder direkt im Thrombus oder distal davon entfaltet und dann nach proximal gezogen werden, um den Thrombus zu entfernen [77].

Die Thrombektomiesysteme Solitaire FR (ev3, Plymouth, USA) und pREset (Phenox, Bochum, Deutschland) gehören zu den selbstexpandierenden Stent-Retrievern. Bei Stent-Retrievern wird der Thrombus mit einem Mikrokatheter passiert und der Stent freigesetzt und in Position gebracht. Der Stent sollte dabei beide Enden des Thrombus überragen. Aufgrund der Radialkräfte wird der Thrombus zusammengedrückt und es kommt aufgrund der temporären Stentimplantation zu einer sofortigen, partiellen Flußwiederherstellung in den distalen Gefäßabschnitten. Nach kurzer Wartezeit wird der entfaltete Stent mit Thrombus anschließend unter Aspiration in den Führungskatheter zurückgezogen [77-79]. Das pREset-Device besteht aus einem Nitinol-Stent, der fest auf einem Mikrodraht montiert ist. Durch die proximal geschlossene Ringstruktur und einen umlaufenden, helikalen Schlitz können die Radialkräfte besonders gut verteilt werden.

Abbildung 5: pREset Stent-Retriever, mit freundlicher Abdruckgenehmigung der Firma Phenox GmbH, Bochum



2.2.4 Thrombolysis in Myocardial Infarction Score

Zur Beurteilung der Hirngefäßperfusion anhand der angiographischen Bilder vor und nach der Intervention wurde der Thrombolysis in Myocardial Infarction Score, kurz TIMI, verwendet. Es können hierbei 0 (keine Perfusion) bis 3 Punkte (vollständige Perfusion) vergeben werden.

Dieser Score stammt ursprünglich aus der Koronarangiographie, wurde bald aber auch für die intrakranielle Thrombolyse angewandt und adaptiert [80, 81]. Obwohl der TIMI-Score nicht explizit zwischen der Rekanalisation des primär okkludierten Gefäßes und der Reperfusion der hinter der Okklusion liegenden Gefäße unterscheidet, so scheinen doch alle bisher erhobenen TIMI-Daten weitgehend vergleichbar zu sein, egal ob sie auf den Begriffen „Rekanalisation“ oder „Reperfusion“ basieren [82].

Im Anhang findet sich der für diese Arbeit verwendete TIMI-Score.

2.2.5 ECASS-Klassifikation

Die aufgetretenen intrakraniellen Hämorrhagien wurden mit dem von Fiorelli aus der European Cooperative Acute Stroke Study I entwickelten Klassifikationssystem radiologisch beurteilt [83]. Dieses unterscheidet hämorrhagische Infarzierungen vom Typ 1 und 2 sowie parenchymatöse Hämatomome vom Typ 1 und 2. Parenchymatöse Hämatomome vom Typ 2 (PH-2)

sind mit einem schlechteren Outcome und höherer Mortalität assoziiert [84]. Neben den nach ECASS klassifizierten ICBs wurden auch Subarachnoidalblutungen erfasst. Eine intrakranielle Blutung wurde in dieser Arbeit definitionsgemäß als symptomatisch bezeichnet, wenn sie mit einer Verschlechterung auf der NIHSS-Skala von > 4 Punkten einherging oder es innerhalb von 24-48 zum Tod kam, maßgeblich auf Grund der Blutung. Im Anhang findet sich die in dieser Arbeit verwendete ECASS-Klassifikation.

2.3 Neurologische Klassifikationssysteme

Mittels verschiedener Klassifikationssysteme wurde der neurologische Status der Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und im Verlauf dokumentiert. Die Scoring-Punktwerte wurden retrospektiv durch die Doktorandin nach evaluiert, sofern sie nicht bei der routinemäßigen Untersuchung im Krankenhaus seitens der Abteilung für Neurologie miterfasst worden waren.

2.3.1 National Institutes of Health Stroke Scale

Zur Beurteilung des Schweregrads des Schlaganfalls und zur Verlaufsbeurteilung wurde die National Institutes of Health Stroke Scale, kurz NIHSS, verwendet [85]. Die NIHSS gehört sowohl in der Klinik als auch in der Forschung zu den weltweit am meisten genutzten Schlaganfall-Scoring-Systemen [86]. Anhand von 13 Parametern werden die neurologischen Defizite untersucht und Punkte vergeben, wobei ein Maximum von 42 Punkten erreicht werden kann. In einer großen Studie an über 1000 Patienten konnte gezeigt werden, dass der NIHSS-Wert bei Aufnahme einen hohen prädiktiven Wert für das funktionelle Patientenoutcome besitzt: So prognostizieren Werte ≤ 6 einen günstigen, Werte >15 dagegen einen ungünstigen Verlauf mit hoher Mortalitätsrate [87]. Auch eine signifikante Korrelation mit dem Infarktausmaß im DWI- und PWI-MRT konnte bewiesen werden [88]. Die NIH Stroke Scale scheint dabei bei retrospektiver Anwendung aus Krankenakten nichts an Reliabilität und Validität einzubüßen [89]. Im Anhang befindet sich die für diese Arbeit verwendete NIHSS-Skala.

2.3.2 Die modifizierte Rankin Scale

Die Rankin Scale, erstmals 1957 von J. Rankin beschrieben, wird heute in ihrer modifizierten Version, kurz mRS, dazu eingesetzt, den globalen Behinderungsgrad nach akutem Schlaganfall oder anderen Ereignissen, die mit neurologischen Defiziten einhergehen, zu bestimmen [90-92]. Die modifizierte Rankin Scale reicht von 0 Punkten (keinerlei Beeinträchtigung) über 3 Punkte (mäßige Behinderung, kann aber alleine gehen) bis hin zu 6 Punkten (Tod). Üblicherweise, wie auch in dieser Arbeit, wird die Skala für Studien dichotomisiert und ein funktionell gutes Outcome (mRS 0-2) einem funktionell schlechten Outcome (mRS 3-6) gegenübergestellt.

Verschiedene Studien konnten beweisen, dass die modifizierte Rankin Skala mit der Schwere des Schlaganfalls, dem Infarktvolume, aber auch mit anderen neurologischen Scoring-Systemen, wie der NIHSS, korreliert [93].

Im Anhang befindet sich die für diese Arbeit verwendete mRS-Skala.

2.3.3 Prädiktor-Scores

Für jeden Patienten wurde retrospektiv, sofern die dafür nötigen Parameter erfasst worden waren, der jeweilige Punktwert für den THRIVE-Score ermittelt. Zum Vergleich wurden auch HIAT2-Score und I-Score untersucht.

2.3.3.1 Total Health Risks in Vascular Events Score

Flint et al. entwickelten 2010 den Total Health Risks in Vascular Events Score (THRIVE). Anhand des Patientenkollektivs der MERCI und MULTI-MERCI-TRIALS wurde retrospektiv ein Punkte-Score von 0-9 entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes oder der Mortalität nach 90 Tagen mittels der mRS-Skala vorausszusagen und das unabhängig vom Grad der erreichten Gefäßrekanalisation [71]. Der THRIVE-Score beinhaltet Alter und NIHSS-Wert sowie die Begleiterkrankungen Hypertonus, Vorhofflimmern und Diabetes Mellitus. Der NIHSS-Wert wird dabei am schwersten gewichtet. Es werden 3 Kategorien unterschieden: „low risk“ Patienten mit 0-2 Punkten, „medium risk“ Patienten mit 3-5 Punkten und „high risk“ Patienten mit 6-9

Punkten. Höhere Werte, so die Hypothese, sind dabei Prädiktoren für ein schlechteres Patientenoutcome mit erhöhter Mortalität.

Wie auch in der Originalarbeit sowie den aktuellen Schlaganfallstudien wurde in dieser Arbeit ein mRS von 0-2 als gutes neurologisches Outcome definiert.

Tabelle 1: THRIVE-Score

	Punkte
NIHSS	
≤10	0
11-20	2
≥21	4
Alter	
≤59	0
60-79	1
≥80	2
1 Punkt je für Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes Mellitus	
0	0
1	1
2	2
3	3

THRIVE-Score = 0-9

2.3.3.2 Houston-Intra-Arterial-Therapy 2 Score

Sarraj und seine Forschergruppe entwickelten für intraarteriell behandelte Gefäßverschlüsse im vorderen Kreislauf retrospektiv den HIAT2-Score, der neben Alter, NIHSS-Wert bei Aufnahme sowie Glucose-Wert auch radiologische Aspekte, nämlich den ASPECTS-Score für Ischämiefrühzeichen, beinhaltet [72]. Insgesamt können bis zu 10 Punkte vergeben werden. Das Alter wird am schwersten gewichtet.

Ursprünglich war der Score entwickelt worden, um die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes klinisches Outcome, hier definiert als Werte von 4-6 auf der mRS-Skala, bei Entlassung aus dem Krankenhaus vorherzusagen. Der HIAT2-Score zeigte sich aber nach weiterer interner Validierung auch geeignet, das Outcome nach 90 Tagen zu prognostizieren. Auch hier sollen höhere Werte unabhängig vom Grad der erreichten Gefäßrekanalisation und Länge der Schlaganfallsymptomatik mit einem schlechteren Patientenoutcome und erhöhter Mortalität verbunden sein.

Um einen besseren Vergleich mit dem THRIVE-Score zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit die Definition eines guten neurologischen Outcomes auf mRS-Werte von 0-2 beschränkt.

Tabelle 2: HIAT2-Score

	Punkte
Alter	
<59	0
60-79	2
≥80	4
NIHSS	
<10	0
11-20	1
≥21	2
Glucose, mg/dl	
<150	0
>150	1
ASPECTS	
8-10	0
≤7	3

HIAT2-Score = 0-10

2.3.3.3 Ischemic Stroke Predictive Risk Score

Saposnik et al. entwickelten aus einer großen kanadischen Schlaganfall-Datenbank den I-Score. Die Art der jeweiligen Behandlungsmodalität wurde hierbei nicht näher erfasst. Der Ischemic Stroke Predictive Risk Score, kurz I-Score, enthält in seiner 30-Tage-Version viele verschiedene Parameter wie die Canadian Neurological Scale (CNS), Alter, Geschlecht, Art des Schlaganfall-Subtyps, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Glucose-Wert und Grad der funktionellen Einschränkung vor dem Infarkt [94]. Es können über 250 Punkte vergeben werden.

In der Originalarbeit wurde die Mortalitätsrate nach 30 Tagen bzw. einem Jahr als primärer Endpunkt festgelegt. In einer weiteren Arbeit wurde der I-Score dann verwendet, um die Wahrscheinlichkeit von Mortalität oder funktioneller Einschränkung ($mRS \geq 3$) nach 30 Tagen vorherzusagen [73].

Auch hier wiederum wurde die Definition eines guten neurologischen Outcomes für diese Arbeit auf mRS -Werte von 0-2 beschränkt. Da für das vorliegende Patientenkollektiv nur Verlaufswerte nach einem Zeitraum von ungefähr 90 Tagen vorlagen, wurde die 30-Tage-Version des I-Scores benutzt.

Im Anhang findet sich eine Tabelle zur Berechnung des I-Scores.

2.4 Statistik

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24. Ergebnisse mit einem P -Wert $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Deskriptive Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie Boxplots dargestellt.

Neurologische Skalenwerte im Verlauf wurden mit dem Matched-Pair-Wilcoxon-Test verglichen. Für kategoriale Daten wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fischer verwendet. Unabhängige, nicht normal verteilte Stichproben wurden mit dem H-Test nach Kruskal und Wallis verglichen, normal verteilte, unabhängige Stichproben mit dem T-Test für unabhängige Stichproben.

Univariate und multivariate stufenweise logistische Regression wurden angewandt, um den möglichen Einfluss von verschiedenen Parametern auf ein schlechtes Outcome nach Thrombektomie zu ermitteln. Dazu wurden die Variablen, bei denen sich in den vorherigen Auswertungen eine Assoziation zum klinischen Outcome zeigte, erst univariat in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Variablen mit einem P-Wert $< 0,20$ wurden dann in einer multivariaten Analyse mit schrittweiser Variablenauswahl bei einem Aufnahmekriterium von $P < 0,05$ analysiert. Der ASPECTS-Score wurde nur univariat betrachtet, da er alleinig bei Infarkten im vorderen Kreislauf erhoben werden konnte.

Des Weiteren wurden Receiver Operator Characteristics (ROC) erstellt und so verschiedene Prädiktor-Scores anhand ihrer Area-under-the-curve (AUC) bewertet und verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 110 Patienten ausgewertet. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 60 Männern und 50 Frauen zusammen. Zum Zeitpunkt des Auftretens des ischämischen Schlaganfalls betrug das mittlere Alter 64,5 Jahre. Der jüngste Patient war 18, der Ältteste 87 Jahre alt. Der Interquartilabstand lag bei 55 und 76 Jahren.

3.2 Begleiterkrankungen

Für die Patienten wurden Risikofaktoren oder andere Vorerkrankungen erhoben.¹

Am häufigsten war im Kollektiv die arterielle Hypertonie mit 63,6% vertreten, gefolgt vom Vorhofflimmern mit 45,4%. 28,2% der Patienten litten an einem Diabetes Mellitus. Ein Zehntel der Patienten war nikotinabhängig. Bei 4 Patienten konnte ein offenes Foramen ovale diagnostiziert werden.

7 Patienten hatten in ihrer Vorgeschichte bereits einen akuten Myokardinfarkt erlitten, 3 Patienten bereits einen Apoplex. Zusätzlich litten 11 Patienten zum Zeitpunkt des Insults an einer malignen Tumorerkrankung. Bei 5 Patienten war eine ausgeprägte Herzinsuffizienz vorbekannt. 1 Patient war Dialysepflichtig. Insgesamt wiesen 57 Patienten mindestens 2 oder mehr Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auf.

3.3 Präinterventionelle Ausgangssituation

3.3.1 Präinterventionelle Bildgebung

Im Durchschnitt vergingen $72,5 \pm 62,1$ Minuten vom Auftreten des Schlaganfalls bis zur Ankunft im Krankenhaus.² Weitere $22,3 \pm 18,2$ Minuten vergingen bis zur ersten Bildgebung in Form einer CCT.

¹ Für 5 Patienten waren die Begleiterkrankungen in den Krankenakten nicht vollständig oder nicht schlüssig erfasst.

² Für 1 Patienten konnten keine Zeitverläufe ermittelt werden, da eine Verlegung von extern erfolgte.

52 Patienten (57,8%) mit Infarktlokalisierung im vorderen Stromgebiet zeigten bereits Infarktfrühzeichen. Bei 42 Patienten zeigte sich ein positives Media-Zeichen. Der mediane ASPECTS-Score betrug 9 für Infarkte im vorderen Stromgebiet (IQR 9-10). Das Minimum lag bei 2 Punkten. Insgesamt war bei 4 Patienten ein präinterventioneller ASPECTS-Score ≤ 5 zu verzeichnen. Hier lag also bereits eine sehr ausgeprägte Infarktdemarkation vor.³

3.3.2 Präinterventioneller Gefäßstatus

In der DSA zeigte sich präinterventionell bei 106 Patienten ein TIMI-Wert von 0, nur 4 Patienten hatten einen TIMI-Wert von 1. Alle Gefäßverschlüsse präsentierten sich symptomatisch und hämodynamisch relevant.

90 Infarkte (81,8%) waren im vorderen arteriellen Kreislauf lokalisiert, 20 Patienten (18,2%) hatten einen Infarkt im hinteren Stromgebiet.

Das M1-Segment der MCA und das Carotis-T stellten mit 33,6% (n=37) und 30% (n=33) die häufigsten Lokalisationen dar. In 14,5% der Fälle (n=16) zeigte sich ein Tandem-Verschluss. Bei 3 Patienten war das M2-Segment und bei einem Patienten die ICA und ein Teil der CCA betroffen.

In 15,5% (n=17) war die BA und in 2,7% (n=3) die VA verschlossen.

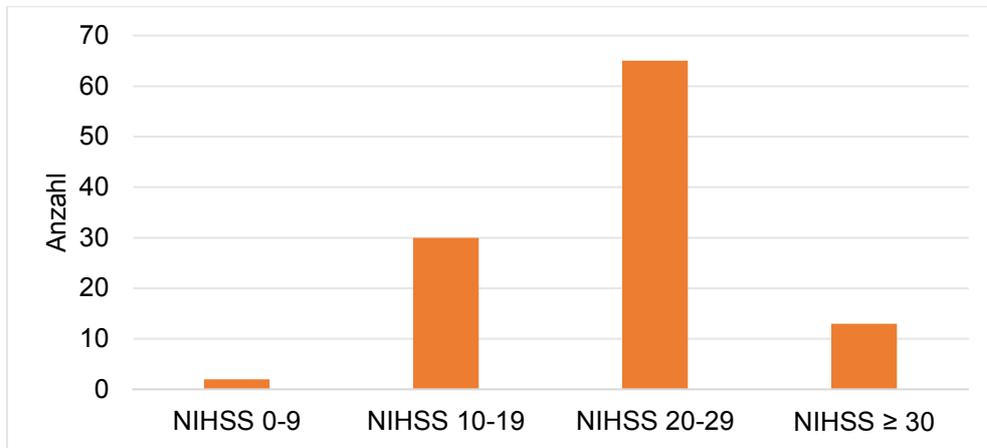
3.3.3 Präinterventioneller neurologischer Status

Der mediane NIHSS bei Aufnahme lag bei 22 (IQR 18-26).

Dabei hatten 78 Patienten einen Wert von 20 oder höher, also einen sehr schwerwiegenden Schlaganfall.

30 Patienten hatten einen mRS von 4, 80 Patienten einen mRS von 5. So lag auch der mediane mRS-Wert bei 5 (IQR 4-5).

³ Für einen Patienten konnte kein ASPECTS-Score ermittelt werden, da die CCT in einem externen Haus angefertigt wurde.

Abbildung 6: Verteilung der NIHSS-Werte bei Aufnahme

3.4 Interventionelle Daten

3.4.1 Zeitverlauf

Im Schnitt dauerte es nach Eintreffen im Krankenhaus $129,1 \pm 68,2$ Minuten bis die Intervention mit Punktion der Leistenarterie begonnen wurde. Die Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn der Intervention betrug im Schnitt $201,6 \pm 95,7$ Minuten (Spannweite 67-675 Minuten). Insgesamt erfolgte der Interventionsstart bei 103 der Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn. 7 Patienten wurden außerhalb dieses Zeitfensters behandelt.

Eingriffe im vorderen Stromgebiet dauerten im Mittel $50,9 \pm 31,5$ Minuten, Eingriffe im hinteren Stromgebiet mit $48,2 \pm 46,9$ Minuten etwas weniger ($P=0,746$).

So vergingen durchschnittlich $179,6 \pm 73,2$ Minuten vom Eintreffen im Krankenhaus bis zur Gefäßrekanalisation und durchschnittlich $252,1 \pm 97,5$ Minuten von Symptombeginn bis zur Gefäßrekanalisation. Die Spannweite der „symptom-onset-to-recanalization-time“ betrug 92 bis 690 Minuten. Bei 26 Patienten dauerte die „symptom-onset-to-recanalization-time“ länger als 5 h an, bei 11 Patienten länger als 6 h an.

3.4.2 Pharmakologische Thrombolyse

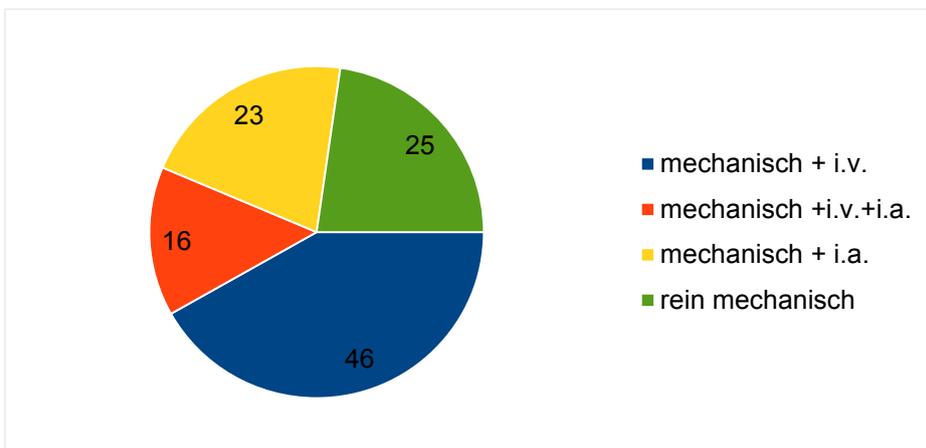
Zusätzlich zur mechanischen Thrombektomie erhielten 62 Patienten (56,4%) eine systemische Lysetherapie mit rt-PA im Sinne eines Bridging-Konzepts, dabei wurde bei 16 Patienten rt-PA sowohl intravenös als auch intraarteriell appliziert.

Eine alleinig intraarterielle Verwendung von rt-PA erfolgte bei 23 Patienten. 25 Patienten erhielten keine zusätzliche pharmakologische Lysetherapie.

Intravenös wurden durchschnittlich 46,5 mg rt-PA pro Patient eingesetzt, intraarteriell durchschnittlich 16,2 mg. Bei sowohl intravenös, als auch intraarteriell appliziertem rt-PA lag der Mittelwert für die i.v.-Verabreichung bei 29,7 mg und für die i.a.-Dosierung bei 11,5 mg.

Die mittlere „door-to-needle-time“ für Patienten mit i.v.-Lyse betrug $49,9 \pm 29,9$ Minuten, die mittlere „symptom-onset-to-needle-time“ $118,2 \pm 63,9$ Minuten und die mittlere „needle-to-recanalization-time“ $123,7 \pm 66,9$ Minuten.

Abbildung 7: Pharmako-mechanische Lysetherapie



Zudem wurden 28 Patienten zusätzlich intravenös mit Aggrastat behandelt. 10 Patienten erhielten sowohl rt-PA als auch Aggrastat intravenös.

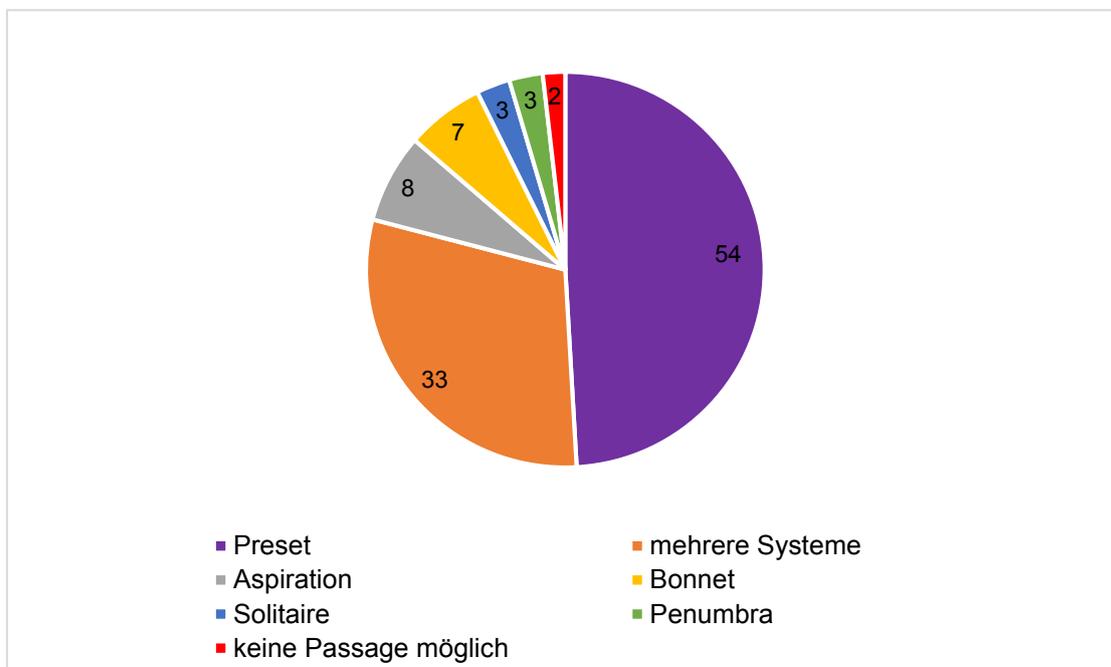
3.4.3 Einsatz der Thrombektomiesysteme

Bei allen Patienten wurde die Indikation zur mechanischen Thrombektomie gestellt; in zwei Fällen war die Passage mit dem Retrieversystem aufgrund der Gefäßsituation nicht möglich.

Mit 49,1% (n=54) wurde am häufigsten der pREset Stent-Retriever benutzt. Bei 30% (n=33) der Interventionen wurden mehrere Devices eingesetzt, meist jedoch der pREset Retriever mit einer Art der Aspirationsthrombektomie (n=19) bis das gewünschte Ergebnis erreicht wurde. In 4 Fällen versagte der pREset Retriever dabei primär und es folgte stattdessen die Thrombusextraktion mit dem Solitaire Retriever oder dem Bonnet Retriever. Das pREset-System kam also insgesamt bei 77 Patienten zum Einsatz.

Eine Aspirationsthrombektomie wurde bei 8 Patienten durchgeführt. Der Solitaire-Retriever und das Penumbra-System wurden alleinig jeweils bei 3 Patienten eingesetzt, das Bonnet-System bei 7 Patienten.

Abbildung 8: Verwendete Thrombektomiesysteme



Die Interventionszeit bei Thrombektomien, in denen alleinig der pREset Retriever verwendet wurde, war signifikant kürzer als bei Thrombektomien, in denen mehrere Devices verwendet wurden (Mittelwert 57,4 vs. 41,4 Minuten; $P=0,018$).

25 Patienten wurden zusätzlich mit einem oder mehreren Stents ($n=28$) versorgt. 4 Stentimplantationen erfolgten im vertebrobasilären Stromgebiet, davon 3 in der BA. In einem Fall erfolgte eine Stentimplantation im Bereich der ACA, da diese durch eine während der Thrombektomie entstandene Embolie wiedereröffnet werden musste. Die restlichen Stents wurden im Bereich der ICA gesetzt.

In 2 Fällen wurden primäre Dissektionen behandelt, in einem Fall wurde eine während der Intervention entstandene Dissektion versorgt.

In den restlichen Fällen erfolgte die Stentimplantation zur Herstellung eines Zugangsweges bei abgangsnahen Stenosen der hirnversorgenden Arterien.

Tabelle 3: Basisdaten der 110 eingeschlossenen Patienten

n=110	
Mittleres Alter - jr (Spannweite)	64,47 (19-87)
weibliches Geschlecht - n (%)	50 (45,5)
Komorbiditäten - n (%)	
Vorhofflimmern - n (%)	50 (45,5)
Diabetes Mellitus – n (%)	31 (28,2)
Arterieller Hypertonus – n (%)	70 (63,6)
Vorderes Stromgebiet - n (%)	
M1 Segment - n (%)	37 (33,6)
Carotis-T – n (%)	33 (30)
Tandem – n (%)	16 (14,5)
Hinteres Stromgebiet – n (%)	
	20 (18,2)

3. Ergebnisse

A. basilaris – n (%)	17 (15,45)
A. vertebralis - n (%)	3 (2,7)
TIMI = 0 bevor Intervention - n (%)	106 (96,4)
medianer NIHSS bei Aufnahme (IQR)	22 (18-26)
medianer ASPECTS bei Aufnahme (IQR)	9 (9-10)
pREset-Stentretreiver – n (%)	54 (49,1)
Bridging-Therapie – n (%)	62 (56,4)
mittlere symptom-onset-to-admission-time ± SD (Median) - min	72,50 ± 62,11 (60)
mittlere door-to-needle-time ± SD (Median) - min	49,92 ± 29,86 (45)
mittlere symptom-onset-to-recanalization-time± SD (Median) - min	252,09 ± 97,47 (230)
mittlere symptom-onset-to-groin-time ± SD (Median) - min	201,62 ± 95,66 (184)

3.4.4 Prozedurale Komplikationen

Die Rate der prozeduralen Komplikationen war mit 7,2% gering.

Insgesamt kam es während keiner Intervention zu einem Todesfall.

2-mal entwickelte sich periinterventionell eine Leistenblutung, eine davon war Hb-wirksam und musste operativ versorgt werden, da es zu einem Riss der Femoralarterie gekommen war. Bei 2 Patienten trat eine Dissektion in der ICA auf, die entweder konservativ oder mit Stent versorgt wurde.

Aufgrund der mechanischen Manipulation kam es 3-mal zu einer arterio-arteriellen Embolie in die ACA, welche sich dann aber entweder spontan öffnete oder rekanalisieren ließ und einmal zu einem bleibenden Verschluss der A. cerebri posterior.

Zusätzlich sei zu erwähnen, dass bei einem Patienten 3 Tage nach Intervention ein erneutes Stenting der ICA erfolgen musste, nachdem es zu einer Restenose gekommen war.

3.5 Vaskuläre Rekanalisationsergebnisse

Eine vollständige Gefäßrekanalisation im Sinne eines TIMI von 3 konnte in 72,7% (n=80) erreicht werden, eine erfolgreiche Rekanalisation im Sinne eines TIMI von 2-3 in 86,4% (n=95). Nur in 13,6% (n=15) konnte keine zufriedenstellende Gefäßrekanalisation (TIMI 0 oder 1) hergestellt werden.

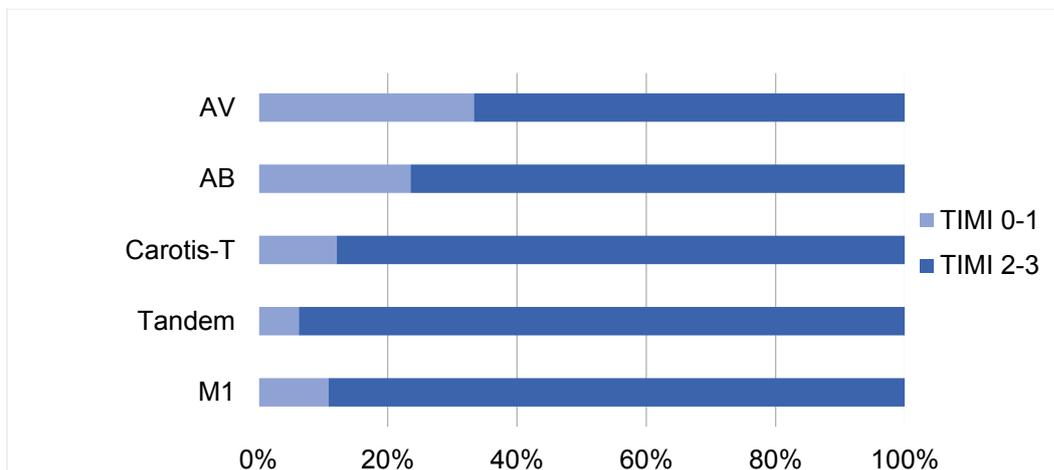
Hinsichtlich der Verschlusslokalisation ließ sich Folgendes feststellen:

Eine erfolgreiche Rekanalisation (TIMI 2-3) konnte in 89,2% aller M1-Verschlüsse, in 100% aller M2-Verschlüsse, in 93,8% aller Tandem-Verschlüsse, in 87,9% aller Carotis-T-Verschlüsse, in 76,5% aller BA-Verschlüsse und in 66,6% aller VA-Verschlüsse erreicht werden (P=0,506).

Auf den Gefäßkreislauf bezogen, konnten 88,8% der Okklusionen im vorderen und 75% der Okklusionen im hinteren Stromgebiet beseitigt werden (P=0,144).

Somit konnten im vorderen und hinteren Stromgebiet vergleichbar gute Rekanalisationsergebnisse erzielt werden.

Abbildung 9: TIMI-Werte nach Verschlusslokalisation



Alle verwendeten Retrieversysteme zeigten ähnliche Rekanalisationsraten von über 85%, lediglich beim Bonnet-System war mit 71,4% ein niedrigerer Wert zu verzeichnen (pREset 88,9%, Solitaire 100%, Penumbra 100%). Die

Unterschiede waren als nicht signifikant zu werten ($P=0,75$).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Rekanalisationserfolges bei alleiniger mechanischer oder kombiniert mechanisch-pharmakologischer Lysetherapie zeigten sich ebenfalls nicht ($P=0,456$): Ein TIMI ≥ 2 wurde in 92% bei alleiniger mechanischer Thrombektomie erreicht. Wurde zuvor eine rein intravenöse Bridging-Therapie durchgeführt, lag die Rekanalisationsrate bei 89,1%, bei zusätzlicher rein intraarterieller rtPA-Gabe bei 78,3% und bei zusätzlicher intravenöser und intraarterieller rtPA-Applikation bei 81,3%.

Auch die 28 Patienten, die darüber hinaus noch mit Aggrastat behandelt wurden, erreichten kein signifikant besseres Ergebnis als diejenigen ohne Aggrastat ($P=0,346$).

Tabelle 4: Rekanalisationsergebnisse in Abhängigkeit verschiedener Parameter

	Patienten - n	TIMI 2-3 – n (%)	TIMI 0-1 – n (%)	P-Wert
Arterieller Kreislauf				0,144
vorderer	80	80 (88,9)	10 (11,1)	
hinterer	20	15 (75,0)	5 (25,0)	
Device				0,750
pREset	54	48 (88,9)	6 (11,1)	
Mehrere	33	29 (87,9)	4 (12,1)	
Bonnet	7	5 (71,4)	2 (28,6)	
Aspiration	8	7 (87,5)	1 (12,5)	
Solitaire	3	3 (100)	0 (0)	
Penumbra	3	3 (100)	0(0)	
Art der Lyse				0,456
mechanisch + i.v.	46	41 (89,1)	5 (10,9)	
mechanisch + i.a.	23	18 (78,3)	5 (21,7)	
mechanisch+i.v.+i.a.	16	1 (81,3)	3 (18,8)	
rein mechanisch	25	23 (92)	2 (8)	

3.6 Postinterventioneller Verlauf

3.6.1 Bildgebung

In den im Verlauf angefertigten Kontroll-CCTs zeigte sich ein medianer ASPECTS-Score von 6 (IQR 3-9) und somit eine Verschlechterung von 33,3% gegenüber den Vorwerten ($P < 0,001$).

15 Patienten wurde ein ASPECTS von 0 zugewiesen, hier lag also ein kompletter Media-Infarkt vor.

3.6.2 Gehirnblutungen

Insgesamt waren 31 (28,2%) Patienten von einer Form der intrakraniellen Blutung betroffen.

Unter den ICBs befanden sich 19 Parenchymatöse Hämatomome vom Typ 1 (PH-1) und 8 Parenchymatöse Hämatomome vom Typ 2 (PH-2). Bei 6 Patienten wurde eine Subarachnoidalblutung diagnostiziert, 2 davon traten gleichzeitig mit einer ICB vom Typ PH-1 auf.

Unter den Patienten, die mit einer PH-1 Blutung klassifiziert wurden, befand sich definitionsgemäß eine symptomatische ICB, an dessen Folgen der Patient verstarb. Bis auf einen BA-Verschluss traten alle PH-1 Blutungen im vorderen Gefäßkreislauf auf. 5 der 8 PH-2 Blutungen, die alle entweder bei Gefäßverschlüssen im Bereich des M1-Segments und des Carotis-T zu verzeichnen waren, mussten als symptomatisch angesehen werden. Zudem erlitt ein Patient eine symptomatische SAB.

Gesamt gesehen konnte also in 6,4 % der Fälle eine symptomatische intrakranielle Blutung beobachtet werden.

Tabelle 5: Häufigkeit und Eigenschaften der intrakraniellen Blutungen

	PH-1 Blutung	PH-2 Blutung	SAB
Häufigkeit im Kollektiv n - (%)	19 (17,3)	8 (7,3)	6 (5,5)
- Symptomatische ICB n - (%)	1 (5,2)	5 (62,5)	1 (16,7)

Die Blutungsrate bei Patienten, die alleinig mit mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, war mit 12% (3/25) signifikant niedriger als die der Patienten, die zusätzlich noch eine pharmakologische Lysetherapie mit rt-PA erhielten ($P=0,041$). Hier lag die Blutungsrate bei 32,9% (28/85).

Bei rein intraarterieller rt-PA-Gabe war die Blutungsrate mit 43,5% am höchsten, bei rein intravenöser rt-PA-Gabe lag die Rate bei 30,4% und bei kombiniert intravenöser und intraarterieller Gabe bei 25%. Mit einem P-Wert von 0,418 konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den rt-PA-Applikationsformen hinsichtlich der Blutungsrate festgestellt werden.

Auch die 10 Patienten, die neben rt-PA auch Aggrastat erhielten, waren nicht signifikant häufiger von einer intrakraniellen Blutung betroffen ($P=1,0$).

3.6.3 Ätiologie

Während des postinterventionellen Krankenhausaufenthaltes wurde versucht, die jeweilige Ätiologie des ischämischen Insults zu eruieren.

Hier war die Kardioembolie mit 52,7% als Ursache führend, gefolgt von der Makroangiopathie (25,5%) und der Dissektion (10,0%).

4 Patienten wurde aufgrund eines aktiven Lupus erythematodes, einer Polycythaemia vera, einer Faktor II Mutation oder eines neoplastischen Syndroms ein prothrombotischer Zustand zugewiesen.

In 9 Fällen konnte keine Ursache eruiert werden.

3.7 Klinisch-neurologische Verlaufsergebnisse

3.7.1 Klinische Ergebnisse während des Krankenhausaufenthalts

Nach dem Krankenhausaufenthalt, der im Schnitt 11 Tage (Median 10) dauerte, konnten folgende Änderungen der neurologischen Skalenwerte verzeichnet werden: Der mediane NIHSS von 22 bei Aufnahme verbesserte sich um 50,0% auf einen medianen NIHSS von 11 bei Entlassung aus dem Krankenhaus ($P<0,001$). Der mediane mRS von 5 bei Aufnahme verbesserte sich auf einen medianen mRS von 4 bei Entlassung aus dem Krankenhaus ($P<0,001$).

Bei Entlassung hatten 9 Patienten ein gutes klinisches Outcome,

entsprechend einem mRS ≤ 2 . Bei 22 Patienten wurde ein mRS von 3 dokumentiert.

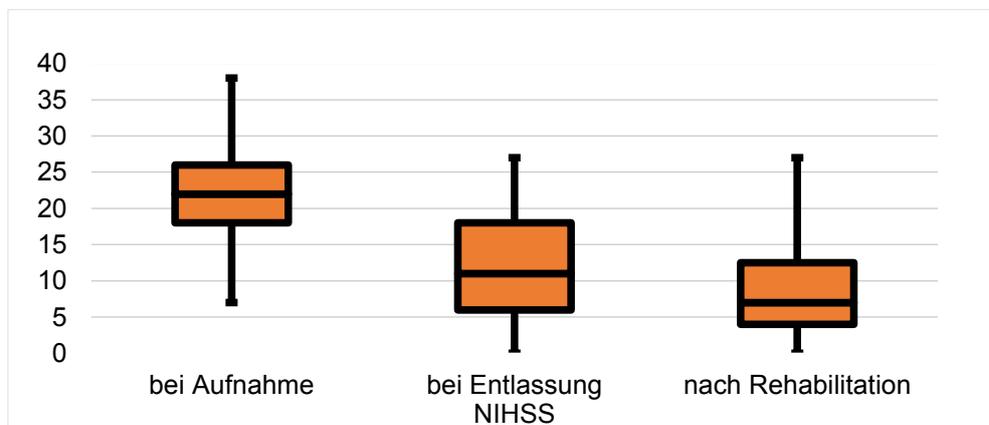
3.7.2 Klinische Ergebnisse nach Rehabilitation

Im Follow-up wurden die klinischen Ergebnisse nochmals ermittelt.

86 Patienten überlebten die Akutphase und traten größtenteils eine Rehabilitationsbehandlung an. Für diese 86 Patienten liegen Verlaufsbeurteilungen vor.⁴ Durchschnittlich vergingen 64 Tage vom akuten Schlaganfall bis zum Ende der nachverfolgbaren Rehabilitationsmaßnahmen. Im Rehabilitationsverlauf kam es zu keinem Todesfall innerhalb des Kollektivs.

Der mediane NIHSS-Wert nach Rehabilitation betrug 7 und verbesserte sich also um 68,2% im Vergleich zum NIHSS bei Klinikaufnahme ($P < 0,001$). Die mediane Verbesserung lag dementsprechend bei 15 Punkten im Vergleich zu Klinikaufnahme und bei 4 Punkten im Vergleich zu Klinikentlassung.

Abbildung 10: NIHSS Werte im Verlauf, illustriert durch Boxplots

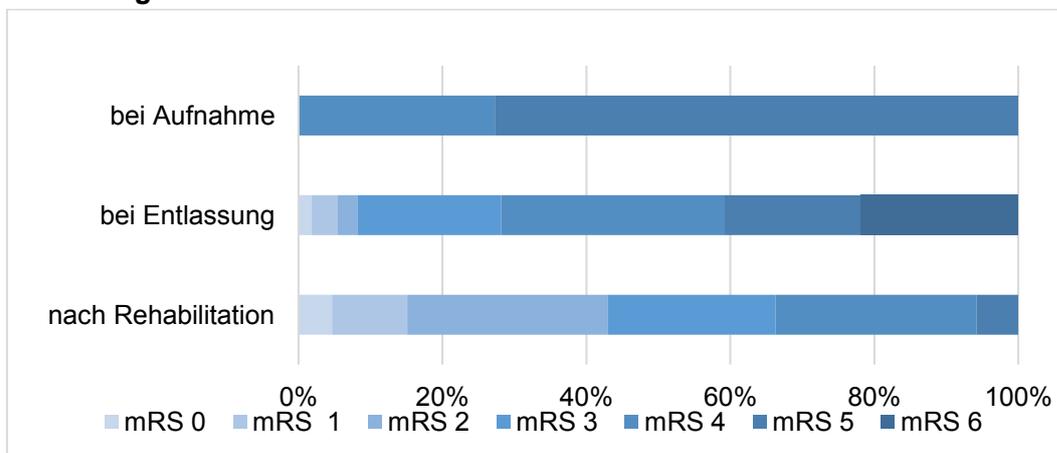


⁴ In 5 Fällen wurde keine Rehabilitationsmaßnahme beantragt, zum Teil auf Wunsch der Patienten, da der neurologische Status bereits bei Entlassung klinisch zufriedenstellend war (3 x mRS=1, 1 x mRS=2). Zu diesen Patienten liegen daher keine Verlaufsdaten vor, sie wurden aber dennoch in die Gesamtanalyse mit einbezogen, da eine Verschlechterung der körperlichen Kondition im Verlauf praktisch auszuschließen war. In einem weiteren Fall wurde zwar eine Rehabilitationsmaßnahme initiiert, aber nie angetreten. Bei einem Patienten entschied man sich aufgrund der schlechten körperlichen Kondition gegen eine Rehabilitationsmaßnahme. Für jene 2 Patienten liegen Verlaufsbeurteilungen in Form eines weiteren Arztbriefes vor.

Ein gutes klinisches Outcome, also ein mRS von ≤ 2 , wurde in 43,02% der Überlebenden dokumentiert. Weitere 23,3% erreichten einen mRS von 3 und waren damit laut mRS-Klassifikation noch fähig alleine ohne fremde Hilfe zu gehen.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=110) erreichten 33,6% ein gutes klinisches Outcome (mRS 0-2) und 51,9% ein klinisch zufriedenstellendes Outcome (mRS 0-3).

Abbildung 11: Patientenoutcome nach mRS-Werten



3.7.3 Mortalität

Die Mortalität im Patientenkollektiv lag bei 21,8%. Die 24 Patienten verstarben durchschnittlich nach 5 Tagen. Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag mit 68,5 Jahren über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs (64,5 Jahre) und über dem der nicht-verstorbenen Patienten (63,4 Jahre).

Verstorbene Patienten hatten eine signifikant längere „symptom-onset-to-recanalization-time“ und eine höheren NIHSS-Wert bei Aufnahme. Auch der Grad der Gefäßrekanalisation schien mit der Mortalität assoziiert zu sein: Die Mortalität lag in der erfolgreich rekanalisierten Gruppe nur bei 15,8%, während bei den 15 Patienten mit einem TIMI von 0-1 60% verstarben (P=0,001).

Die Mortalität war mit 21,1% im vorderen und 25% im hinteren Stromgebiet

vergleichbar ($P=0,766$). Die höchste Sterberate wiesen Carotis-T-Verschlüsse auf: 42,4% der Patienten verstarben. Unter den M1-Verschlüssen lag die Mortalität bei insgesamt 10,8%. Mit 6,3% wiesen Tandem-Verschlüsse die geringste Mortalität auf. Unter den BA-Verschlüssen verstarben 23,5%, unter den VA-Verschlüssen 33,3% der Patienten. Der beobachtete Zusammenhang zwischen Mortalität und genauer Verschlusslokalisation war statistisch signifikant ($P=0,009$).

Tabelle 6: Mortalität in Abhängigkeit verschiedener Parameter

	Patienten – n	mRS = 6 – n (%)/M ± SD	mRS = 0-5 –n (%)/ M ± SD	p- Wert
Arteriellles Stromgebiet				0,776
vorne	90	19 (21,1)	71 (78,9)	
hinten	20	5 (25)	15 (75)	
Alter	110	68,46 ± 11,69	63,36 ± 14,03	0,107
NIHSS bei Aufnahme	110	25,21 ± 6,47	21,87 ± 6,25	0,024
symptom-onset-to- recanalization-time	109	295,91 ± 90,99	240,37 ± 96,28	0,015
TIMI				0,001
TIMI 2-3	95	15 (15,8)		
TIMI 0-1	15	9 (60)		

3.7.4 Klinische Verlaufsergebnisse in den Subgruppen

Innerhalb verschiedener Subgruppen wurde das Auftreten eines guten klinischen Outcomes ($mRS \leq 2$) hinsichtlich interessanter Parameter untersucht (vgl. Tabelle 8, S. 45/46).

3.7.4.1 Klinische Verlaufsergebnisse nach CT-Frühzeichen

Die Auswertung ergab, dass die präinterventionellen CCTs, die mit einem ASPECTS ≤ 7 klassifiziert wurden, deutlich seltener zu einem guten Outcome

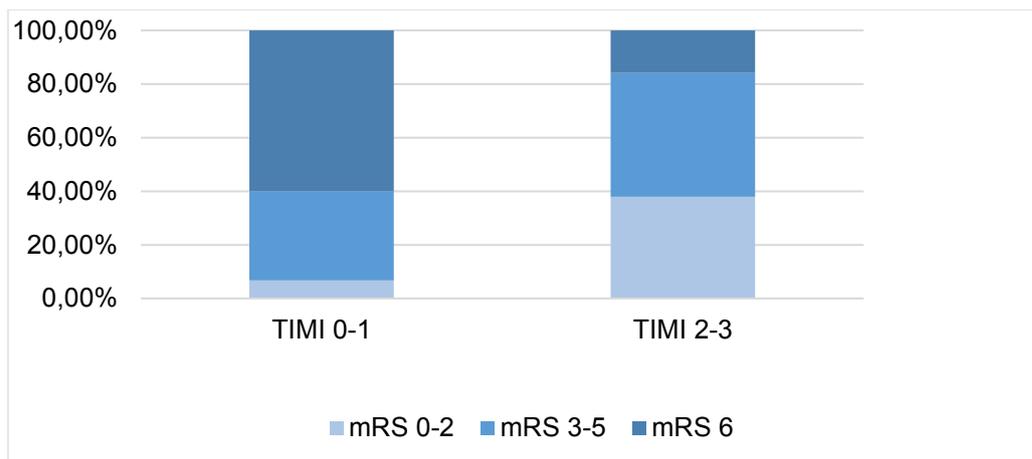
fürten im Gegensatz zu den präinterventionellen CCTs, die mit einem ASPECTS > 7 klassifiziert wurden (7,7% vs. 39,5%; $P=0,029$).

Von den 4 Patienten, die bereits initial vor Intervention einen ASPECTS ≤ 5 in der CCT aufwiesen, verstarben 3 Patienten bereits während der Akutphase. Der einzig überlebende Patient erreichte nur einen mRS von 5.

3.7.4.2 Klinische Verlaufsergebnisse nach Rekanalisationserfolg

Unter den Patienten mit erfolgreicher Gefäßrekanalisation im Sinne eines TIMI 2-3 konnte bei 37,9% ein mRS ≤ 2 verzeichnet werden, dagegen nur in 6,7% der Patienten mit einem TIMI von 0 oder 1 ($P=0,017$).

Abbildung 12: Patientenoutcome nach Rekanalisationsergebnis



3.7.4.3 Klinische Verlaufsergebnisse nach Verschlusslokalisierung

Patienten mit Infarkt im vorderen arteriellen Stromgebiet hatten mit 34,4% im Gegensatz zu den Patienten mit Infarkt im hinteren Stromgebiet mit 30,0% kein signifikant besseres Outcome ($P=0,704$).

Die genaue Verschlusslokalisierung jedoch schien mit dem Outcome zusammenzuhängen ($P=0,027$): 32,4% der Patienten mit M1-Verschluss erreichten ein klinisch gutes Endergebnis. Patienten mit Tandem-Okklusion wiesen mit 62,5% an mRS-Werten ≤ 2 die besten Ergebnisse auf. Patienten mit

Carotis-T-Okklusion dagegen schnitten mit nur 18,2% am schlechtesten ab. Unter den Infarkten im hinteren Stromgebiet erreichten 35,3% der Basilarisverschlüsse ein klinisch gutes Endergebnis. Bei keinem Patienten mit Vertebralis-Infarkt konnte ein mRS ≤ 2 beobachtet werden.

Die durchschnittliche „symptom-onset-to-recanalization-time“ war dabei für alle Verschlusslokalisationen vergleichbar ($P=0,961$).

Wie aus den vorausgehenden Analysen deutlich wurde, schienen Okklusionen im Bereich des Carotis-T mit einem besonders schlechten Outcome assoziiert zu sein. Bezogen auf den vorderen arteriellen Kreislauf, schnitten Carotis-T-Verschlüsse gegenüber der Gruppe aus M1-, M2- und Tandemverschlüssen signifikant schlechter ab ($P=0,011$).

Betrachtet man die betroffenen Patienten isoliert, zeigte sich die alleinige mechanische Thrombektomie ohne zusätzliche pharmakologische Lyse am besten geeignet. Alle 9 Patienten erreichten hier einen TIMI von 2 oder 3. 4 Patienten (44,4%) erreichten einen mRS von 0-3. Hingegen erreichten nur 33,3% (4/12) der Patienten mit kombiniert mechanisch und intravenöser Lyse, 25% (2/8) der Patienten mit kombiniert mechanisch und intraarterieller Lyse und kein Patient mit kombiniert mechanisch, intravenöser und intraarterieller Lyse einen mRS von 0-3 ($P=0,524$).

Abbildung 13: mRS-Werte nach Rehabilitation nach Lokalisation des Gefäßverschlusses

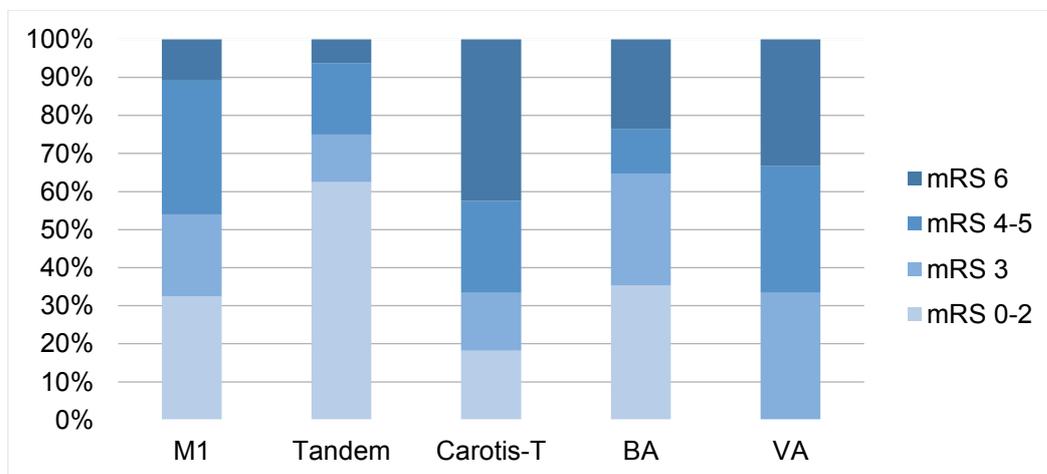


Tabelle 7: Neurologische Parameter nach Verschlusslokalisation

	Patienten - n	NIHSS (median)	mRS 0-2 – n (%)	mRS 6 – n (%)
M1	37	22	12 (32,4)	4 (10,8)
Tandem	16	20,5	10 (62,5)	1 (6,3)
Carotis-T	33	23	6 (18,2)	14 (42,4)
A. basilaris	17	27	6 (35,3)	4 (23,53)
A. vertebralis	3	35	0 (0)	1 (33,3)
P-Wert		0,025	0,027	0,009

3.7.4.4 Klinische Verlaufsergebnisse nach Thrombektomiesystem

21,2% der Patienten, die mit mehreren Thrombektomie-Devices behandelt wurden (hauptsächlich pREset-Stentretreiver mit Aspirationsthrombektomie), erreichten nach Rehabilitation ein gutes Endergebnis.

Wurde der pREset-Retriever alleinig benutzt, konnte hingegen bei 42,6% der Patienten ein mRS ≤ 2 verzeichnet werden (P=0,042).

Die restlichen Retrieversysteme zeigten vergleichbare Ergebnisse (Bonnet 28,6%, Aspirationsthrombektomie 50%, Solitaire 33,3%), waren aber im Kollektiv mit zu kleinen Fallzahlen vertreten, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

3.7.4.5 Klinische Verlaufsergebnisse nach Bridgingtherapie

Wurde bei den Patienten eine intravenöse Bridgingtherapie vor der Intervention durchgeführt, konnte in 33,9% ein gutes Outcome erreicht werden.

Dieses Resultat unterschied sich nicht signifikant von den Ergebnissen jener Patienten, die keine intravenöse Lysetherapie erhielten (P=0,953).

Patienten, bei denen zusätzlich eine intraarterielle rt-PA-Applikation erfolgte, erreichten durchschnittlich schlechtere Ergebnisse.

3.7.4.6 Klinische Verlaufsergebnisse nach Zeitverlauf

Einen signifikanten Zusammenhang schien es auch zwischen Zeitverläufen und

gutem Outcome zu geben: So vergingen bei Patienten mit gutem Outcome durchschnittlich $210,5 \pm 37$ Minuten von Symptombeginn bis zum Ende der Rekanalisation, bei Patienten mit schlechtem Outcome durchschnittlich $273,5 \pm 103,9$ Minuten ($P < 0,001$). Dauerte die „symptom-onset-to-recanalization-time“ länger als 5 h an, erreichten 11,5% (3/26) ein gutes Outcome. Lag die „symptom-onset-to-recanalization-time“ unter 5 h, erreichten 40,5% ein gutes Outcome ($P = 0,006$).

Bei Patienten mit einem $mRS \leq 2$ dauerte die Intervention durchschnittlich $37,24 \pm 27,32$ Minuten, bei Patienten mit schlechtem Outcome $57,28 \pm 36,14$ Minuten ($P = 0,004$).

3.7.4.7 Klinische Verlaufsergebnisse nach Alter

Die Patienten, die zum Zeitpunkt des Infarkts 80 Jahre oder älter waren, schienen von der mechanischen Thrombektomie in ähnlichem Maße zu profitieren wie die Patienten, die das 80te Lebensjahr noch nicht erreicht hatten ($mRS 0-2$: 23,1% vs. 35,1%; $P = 0,537$).

Tabelle 8: gutes klinisches Outcome innerhalb verschiedener Subgruppen

	Patienten - n	mRS 0-2 – n (%) / M \pm SD	mRS 3-6 – n (%) / M \pm SD	P- Wert
TIMI				0,017
TIMI 2-3	95	36 (37,9)	59 (62,1)	
TIMI 0-1	15	1 (6,7)	14 (93,3)	
Arteriellles Stromgebiet				0,704
vorne	90	31 (34,4)	59 (65,6)	
hinten	20	6 (30)	14 (70)	
ASPECTS				0,029
ASPECTS ≥ 8	76	30 (39,5)	46 (60,5)	
ASPECTS ≤ 7	13	1 (7,7)	12 (92,3)	
Device				0,042

3. Ergebnisse

pREset	54	23 (42,6)	31 (57,4)	
mehrere Devices	33	7 (21,2)	26 (78,8)	
symptom-onset-to-recanalization-time	109	210,46 ± 67,03	273,49 ± 103,95	0,001
symptom-onset-to-recanalization-time				0,006
≤ 5 h	84	34 (40,5)	50 (59,5)	
> 5 h	26	3 (11,5)	23 (88,5)	
Interventionszeit	109	37,24 ± 27,32	57,28 ± 36,14	0,004
Bridging-Lyse				0,953
Ja	62	21 (33,9)	41 (66,1)	
Nein	48	16 (33,3)	32 (66,7)	
Pharmakomechanische Lyse				0,006
Rein mechanisch	25	12 (48,0)	13 (52,0)	
Mechanisch + i.v.	46	20 (43,5)	26 (56,5)	
Mechanisch + i.v.+ i.a.	16	1 (6,3)	15 (93,8)	
Mechanisch + i.a.	23	4 (17,4)	19 (82,6)	
Alter				0,537
≥ 80 jr	13	3 (23,1)	10 (76,9)	
< 80 jr	97	34 (35,1)	63 (64,9)	

3.8 Evaluation des THRIVE-Scores

Für 105 Patienten wurde der THRIVE-Score evaluiert. Der Median lag bei 5 Punkten. 10 Patienten wurden in die Kategorie 0-2 Punkte eingeordnet, 44 Patienten in die Kategorie 3-5 Punkte und 51 Patienten in die Kategorie 6-9 Punkte. Innerhalb der THRIVE-Kategorien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rekanalisationsrate (P=0,341).

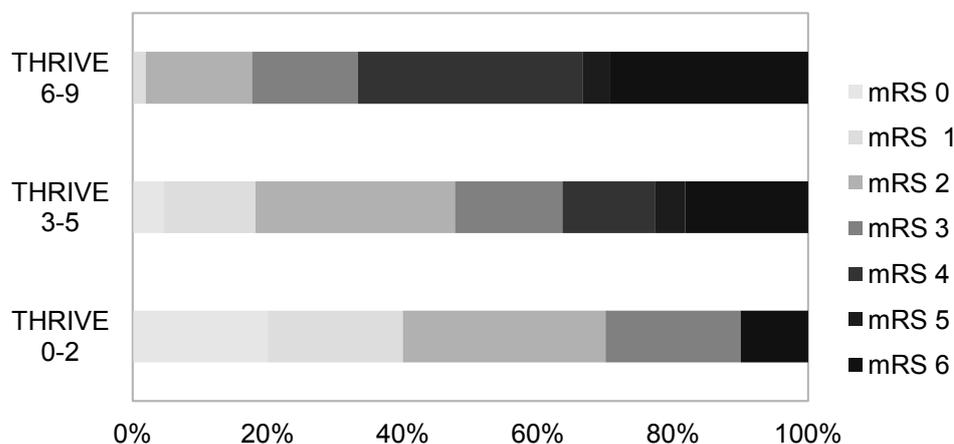
Zwischen THRIVE-Score und gutem Outcome nach Rehabilitation (mRS 0-2) konnte eine signifikante Assoziation beobachtet werden. So erreichten Patienten mit einem niedrigen THRIVE Score von 0-2 in 70,0% ein gutes Outcome, Patienten mit einem mittleren THRIVE Score von 3-5 in 47,7% und Patienten mit einem hohen THRIVE Score von 6-9 nur noch in 17,6% der Fälle

($P < 0,001$).

In der Gruppe mit THRIVE-Werten von 0-2 lag die Mortalität bei 10%, in der Gruppe mit Werten von 3-5 bei 18,2% und in der Gruppe mit Werten von 6-9 erhöhte sich die Mortalität auf 29,4%, jedoch ergab sich mit einem P-Wert von 0,256 keine signifikante Assoziation.

Höhere Punktwerte gingen also mit schlechterem Outcome und höherer Mortalität einher, auch wenn sich für letzteres keine statistische Evidenz zeigte.

Abbildung 14: mRS-Werte innerhalb der THRIVE-Kategorien



Verglichen mit der Erstpublikation des THRIVE-Scores, die auf dem Patientenkollektiv der MERCI und Multi-Merci Trials basierte, konnte im hier vorliegenden Kollektiv ein geringfügig besseres klinisches Outcome in den jeweiligen Kategorien verzeichnet werden (70% vs. 64,71% in THRIVE 0-2; 47,7% vs. 43,5% in THRIVE 3-6; 17,6% vs. 10,6% in THRIVE 6-9) [71]. Auch die Mortalitätsrate in der THRIVE Kategorie 0-2 unterschied sich nicht wesentlich (10% vs. 5,88%). In der THRIVE Kategorie 3-5 und 6-9 jedoch, lag die Mortalitätsrate der MERCI und Multi-MERCI Trials deutlich höher als im hier vorliegenden Kollektiv (30,1% vs. 18,2%, $P=0,122$ und 56,4% vs. 29,4%, $P=0,001$) Die prozentuale Aufteilung in die THRIVE-Untergruppen war dabei vergleichbar.

Abbildung 15: Gutes Patientenoutcome und THRIVE-Score verglichen mit dem Kollektiv der MERCI und Multi-MERCI Trials

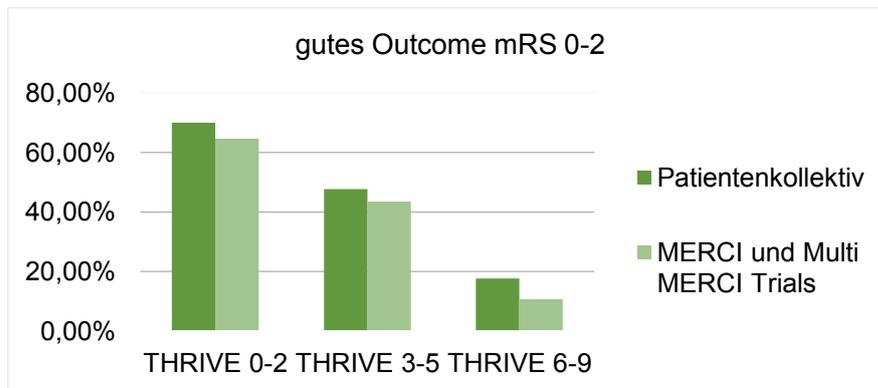
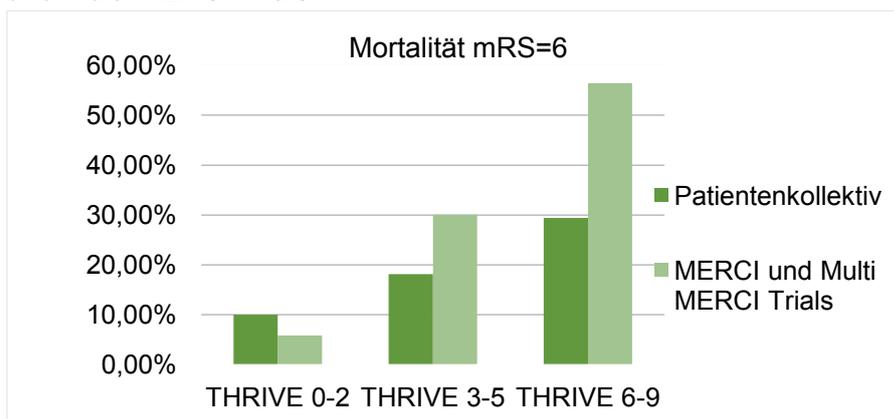


Abbildung 16: Mortalität und THRIVE-Score verglichen mit dem Kollektiv der MERCI und Multi-MERCI Trials



Der THRIVE-Score wurde auch bezüglich seiner Aussagekraft in Abhängigkeit von Rekanalisationserfolg oder Thrombektomiesystem getestet.

Der THRIVE-Score zeigte sich nur in der Gruppe der erfolgreich rekanalisierten Patienten (TIMI 2-3) als zuverlässiger Prädiktor: Zwischen THRIVE-Score und gutem Outcome ergab sich eine starke Assoziation ($P=0,001$). Hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden ($P=0,248$).

Wurde nur ein TIMI von 0 oder 1 erreicht, konnte keinerlei Assoziation zwischen THRIVE-Score und Patienten-Outcome beobachtet werden.

Innerhalb der Subgruppe von Patienten, in der der pREset Stent-Retriever zum Einsatz kam, ergaben sich vergleichbare Ergebnisse zum Gesamtkollektiv.

Table 9: Assoziation zwischen THRIVE-Score und Outcome innerhalb verschiedener Subgruppen

	Patienten - n	mRS = 0-2 – n (%)	mRS = 6 – n (%)
Alle Patienten	105		
THRIVE 0-2	10	7 (70)	1 (10)
THRIVE 3-5	44	21 (47,7)	8 (18,2)
THRIVE 6-9	51	9 (17,6)	15 (29,4)
P-Wert		0,001	0,256
TIMI 2-3	90		
THRIVE 0-2	10	7 (70)	1 (10)
THRIVE 3-5	38	18 (47,4)	6 (15,8)
THRIVE 6-9	42	7 (16,7)	12 (28,6)
P-Wert		0,001	0,248
TIMI 0-1	15		
THRIVE 0-2	0	0 (0)	0 (0)
THRIVE 3-5	6	3 (50)	2 (33,3)
THRIVE 6-9	9	2 (22,2)	3 (33,3)
P-Wert		0,329	1,0
pREset	72		
THRIVE 0-2	5	3 (60)	1 (20)
THRIVE 3-5	31	13 (41,9)	7 (22,6)
THRIVE 6-9	36	4 (11,1)	12 (33,3)
P-Wert		0,003	0,650

Aus allen verfügbaren Werten wurde anschließend eine ROC-Kurve erstellt und die AUC berechnet.

Für das klinische Outcome ($mRS \leq 2$) lag die AUC bei 0,702 (95% KI: 0,592-0,811) und für die Mortalität bei 0,602 (95% KI: 0,483-0,721).

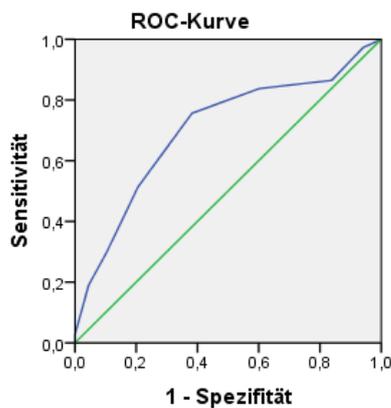
Der THRIVE-Score zeigte sich also als moderater Prädiktor für ein gutes Patienten-Outcome. Mit einer AUC von 0,602 zeigte er sich aber als ungeeignet, die Überlebenschance der Patienten zu prognostizieren.

Abbildung 17: ROC-Kurve THRIVE-Score

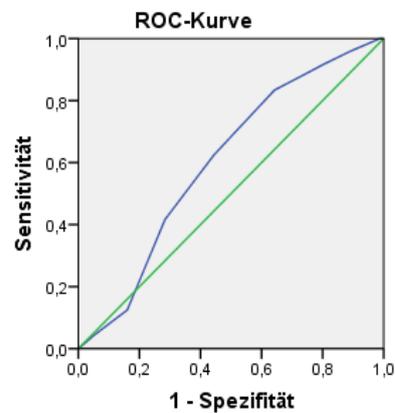
A ROC-Kurve des THRIVE-Scores für die Vorhersage von gutem klinischen Outcome ($mRS \leq 2$) nach Rehabilitation

B ROC-Kurve des THRIVE-Scores für die Vorhersage von Mortalität

A



B



3.9 Evaluation des HIAT2-Scores

Insgesamt 89 Patienten wurde ein HIAT2-Wert von 0-10 zugewiesen. Der Median lag bei 4 Punkten. 58 Patienten gehörten hierbei zur Kategorie 0-4 Punkte, 28 Patienten zur Kategorie 5-7 Punkte und 3 Patienten zur Kategorie 8-10 Punkte. Hinsichtlich der Rekanalisationsrate konnte kein Unterschied innerhalb der HIAT2-Kategorien festgestellt werden ($P=0,392$).

44,8% der Patienten mit einem HIAT2-Wert von 0-4 erreichten ein gutes Outcome nach Rehabilitation, wohingegen nur noch 17,9% der Patienten mit einem HIAT2-Wert von 5-7 und kein Patient mehr mit einem HIAT2-Wert von 8-10 mit einem mRS 0-2 klassifiziert wurde ($P=0,015$). Zwischen HIAT2-Score und Mortalität ergab sich keine Assoziation ($P=0,388$), dennoch bedeuteten

höhere Punktwerte grundsätzlich eine höhere Sterberate.

Zudem deuteten die Auswertungen auch hier darauf hin, dass der prädiktive Charakter des Scores nur bei erfolgreicher Gefäßrekanalisation erhalten bleibt.

Tabelle 10: Assoziation zwischen HIAT2- Score und Outcome

	Patienten - n	mRS = 0-2 – n (%)	mRS = 6 – n (%)
Alle Patienten	89		
HIAT2 0-4	58	26 (44,8)	10 (17,2)
HIAT2 5-7	28	5 (17,9)	7 (25,0)
HIAT2 8-10	3	0 (0)	1 (33,3)
p-Wert		0,015	0,388
TIMI 2-3			
HIAT 0-4	52	25 (48,1)	6 (11,5)
HIAT 5-7	24	5 (20,8)	5 (20,8)
HIAT 8-10	3	0 (0)	1 (33,3)
p-Wert		0,023	0,217
TIMI 0-1	10		
HIAT 0-4	6	1 (16,7)	4 (66,7)
HIAT 5-7	4	0 (0)	2 (50)
HIAT 8-10	0	0 (0)	0 (0)
p-Wert		1,0	1,0

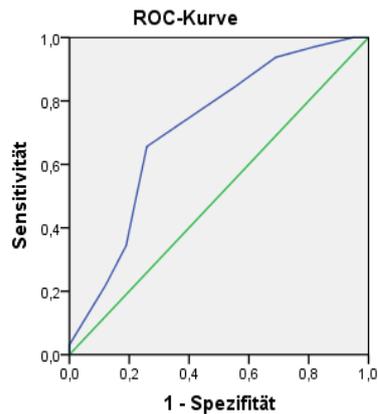
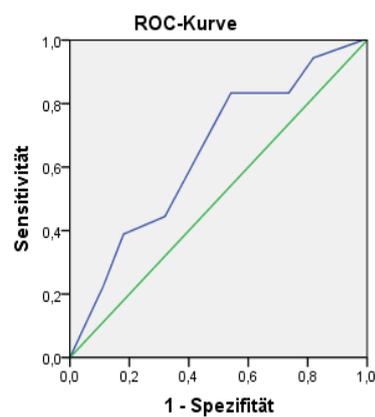
Die AUC der ROC-Kurve aus allen verfügbaren Daten für den HIAT2-Score lag bei 0,714 für ein gutes Patienten-Outcome (95% KI: 0,607-0,821). Ähnlich wie beim THRIVE-Score konnte dieser AUC-Wert damit als moderat hinsichtlich seiner Aussagekraft interpretiert werden.

Die AUC für die Mortalität lag bei 0,645 (95% KI: 0,506-0,785). Somit zeigte sich auch der HIAT2-Score als nicht zuverlässig genug, um anhand der Punktwerte Rückschlüsse auf die Überlebenschancen der Patienten ziehen zu können.

Abbildung 18: ROC-Kurve HIAT2-Score

A ROC-Kurve des HIAT2-Scores für die Vorhersage von gutem klinischen Outcome ($mRS \leq 2$) nach Rehabilitation

B ROC-Kurve des HIAT2-Scores für die Vorhersage von Mortalität

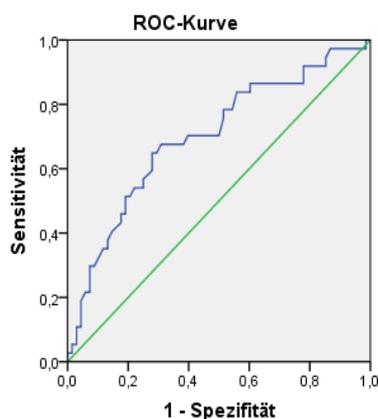
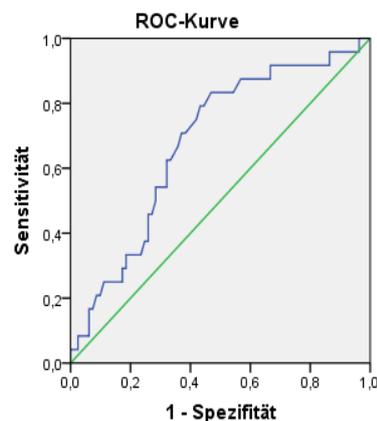
A**B****3.10 Evaluation des I-Scores**

Mit einer AUC von 0,696 (95% KI: 0,591-0,807) für das gute Outcome und einer AUC von 0,679 (95% KI: 0,561-0,798) für die Mortalität zeigte der I-Score mitunter die schlechtesten Resultate.

Abbildung 19: ROC-Kurve I-Score

A ROC-Kurve des I-Scores für die Vorhersage von gutem klinischen Outcome ($mRS \leq 2$) nach Rehabilitation

B ROC-Kurve des I-Scores für die Vorhersage von Mortalität

A**B**

3.11 Vergleich der Scoring-Systeme

Um einen direkten Vergleich zu ermöglichen, wurden je zwei Scores auf signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer AUC überprüft und dabei nur die Fälle berücksichtigt, in denen für beide Scores ein Wert vorlag.

Der THRIVE-Score wies gegenüber HIAT2-Score und I-Score geringfügig bessere AUC-Werte für das gute Patienten-Outcome auf, jedoch ohne statistische Signifikanz (0,725 vs. 0,716, $P=0,816$ für HIAT2 und 0,702 vs. 0,699, $P=0,948$ für I-Score). Hinsichtlich der Mortalität war der THRIVE-Score beiden Scores nicht-signifikant unterlegen (0,624 vs. 0,651, $P=0,648$ für HIAT2 und 0,602 vs. 0,679, $P=0,076$ für I-Score).

Der Vergleich I-Score und HIAT2-Score brachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die AUCs für das gute Patienten-Outcome lagen bei 0,696 und 0,651 ($P=0,573$), die AUC für die Mortalität bei 0,719 und 0,716 ($P=0,945$).

Demnach konnte der THRIVE-Score am zuverlässigsten voraussagen, ob der Patient ein gutes klinisches Outcome erreichen würde oder nicht, gleichgültig ob der Infarkt im vorderen oder hinteren arteriellen Stromgebiet lokalisiert war. Die Überlebenschancen konnten anhand des I-Scores am besten beurteilt werden.

3.12 Prädiktoren für ein schlechtes Patienten-Outcome

Des Weiteren wurde versucht, Prädiktoren für ein schlechtes Patienten-Outcome (mRS 4-6) zu bestimmen.

In der univariaten Regressionsanalyse lieferten Alter, NIHSS bei Aufnahme, das Vorhandensein eines Carotis-T-Verschlusses, die Interventionszeit, die Zeit von Symptombeginn bis zum Ende der Rekanalisation und der TIMI nach Intervention signifikante Ergebnisse.

In der multivariaten Analyse wurden nur die Parameter NIHSS bei Aufnahme, das Vorhandensein eines Carotis-T-Verschlusses, die Zeit von Symptombeginn bis zum Ende der Rekanalisation und der TIMI nach Intervention im Regressionsmodell beibehalten.

Höhere NIHSS-Werte bei Aufnahme, niedrigere TIMI-Werte, längere „symptom-onset-to-recanalization“-Zeiten und das Vorhandensein eines Carotis-T-Verschlusses waren also mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert.

Tabelle 11: univariate Regressionsanalyse für ein schlechtes Outcome (mRS 4-6)

	B-Koeffizient	Signifikanz	Exp(B)	95% CI
Alter	0,031	0,037	1,032	1,002-1,063
NIHSS bei Aufnahme	0,151	<0,001	1,163	1,002-1,063
ASPECTS bei Aufnahme	-0,262	0,092	0,769	0,567-1,044
Carotis-T	1,282	0,004	3,603	1,506-8,621
Interventionszeit (min)	0,21	0,006	1,022	1,006-1,037
symptom-onset-to-recanalization-time (min)	0,006	0,013	1,006	1,001-1,011
TIMI nach Intervention	-0,920	0,002	0,399	0,222-0,716
intrakranielle Blutung	0,001	0,473	1,001	0,998-1,003

Tabelle 12: multivariate Regressionsanalyse für ein schlechtes Outcome (mRS 4-6)

	B-Koeffizient	Signifikanz	Exp(B)
NIHSS bei Aufnahme	0,184	0,000	1,202
Carotis-T	1,1614	0,003	5,023
symptom-onset-to-recanalization-time (min)	0,007	0,013	1,007
TIMI nach Intervention	-1,029	0,007	0,358

4. Diskussion

Die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls hat sich in den letzten Jahrzehnten durch neue Therapieoptionen stark revolutioniert. Durch die Einführung von Stroke-Units und die Möglichkeit zur systemischen Thrombolyse konnten Mortalität und Morbidität signifikant gesenkt werden. Dennoch bleibt ein großer Prozentsatz an Patienten mit bleibender funktioneller Behinderung zurück [1]. Wegen des demographischen Wandels und der Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Optimierung der Schlaganfallbehandlung daher von großer sozioökonomischer Bedeutung.

Zahlreiche Kontraindikationen schließen viele Patienten von der systemischen Lysetherapie aus. Zudem konnte gezeigt werden, dass größere Gefäßverschlüsse, wie sie sich bei Infarkten der proximalen Hirnarterien finden, mittels intravenöser Lysetherapie nicht ausreichend rekanalisiert werden können [34, 40]. In vielen vereinzelt Fallserien erbrachte die MT (mechanische Thrombektomie) gute Resultate hinsichtlich Gefäßrekanalisation und Patientenoutcome. Schätzungsweise beläuft sich der Prozentsatz an Patienten, die von einer solchen Intervention profitieren können, auf 4-10% [95]. Die niederländische Studie MR CLEAN (2015) war schließlich die erste RCT, welche die Überlegenheit der MT gegenüber der bisherigen Standardtherapie demonstrieren konnte. Insgesamt wurden 233 Patienten in die Interventionsgruppe und 267 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Alle Verschlusslokalisationen waren im vorderen arteriellen Kreislauf lokalisiert und die Behandlung musste innerhalb von 6 h nach Symptombeginn erfolgen. Im Verlauf konnten 33% der Patienten in der Interventionsgruppe ein gutes funktionelles Outcome erreichen, wohingegen nur 19% der Patienten in der Kontrollgruppe mit einem mRS von 0-2 eingestuft wurden. Hinsichtlich Mortalität und des Auftretens symptomatischer intrakranieller Blutungen konnten keine signifikanten Unterschiede statiert werden [64].

Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse nach mechanischer Thrombektomie sowie den praktischen Wert verschiedener Prädiktorscores für den Einsatz im klinischen Alltag zu evaluieren. Aus diesem Grund erfolgte die retrospektive

Datenauswertung von 110 Patienten, die zwischen Januar 2011 und Juli 2014 aufgrund eines proximalen Gefäßverschlusses am Klinikum Ingolstadt behandelt wurden.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Rekanalisationsergebnisse

Die Auswertung der angiographischen Bildserien nach Intervention ergab in 86,4% der Fälle eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation im Sinne eines TIMI von 2 oder 3. Auch eine zusätzlich verabreichte intravenöse oder intraarterielle Lysetherapie erbrachte keinen zusätzlichen Vorteil. Insbesondere mit dem pREset-Stentretreiver, welcher beim Großteil der Patienten verwendet wurde, konnte eine sehr gute Rekanalisationsrate von 88,9% erreicht werden.

Diese Ergebnisse bestätigen die Effizienz der MT und insbesondere der Stent-Retriever in Hinblick auf die Gefäßrekanalisation bei Okklusion der proximalen Hirnarterien. In einer Fallserie von 271 Patienten, welche mit dem pREset-Retriever behandelt wurden, wurde eine Rekanalisationsrate (TICI 2b/3) von 76% beschrieben [78]. In einer weiteren prospektiven Multicenter-Studie mit 100 Patienten fanden sich mit 84% (TICI 2b/3) vergleichbare Ergebnisse [96]. Unter den neuen RCT war in MR CLEAN die niedrigste (59%, TICI 2b/3) und in EXTEND-IA (86%, TICI 2b/3) die höchste Rekanalisationsrate zu beobachten [64, 66].

Der direkte Vergleich der vaskulären Ergebnisse mit den neueren Studien ist aufgrund der in dieser Arbeit verwendeten TIMI-Klassifikation sicherlich nur bedingt möglich [81]. Die ursprünglich aus der Koronarangiographie stammende Klassifikation steht dafür in Kritik, nicht explizit zwischen der Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes und der Reperfusion des vom jeweiligen Gefäß versorgten Gewebeareals zu unterscheiden [82]. Stattdessen wurde in neueren Studien die aus dem TIMI abgeleitete modifizierte TICI-Klassifikation (Thrombolysis in Cerebral Infarction) favorisiert, um eine Standardisierung der Nomenklatur und bessere Vergleichbarkeit der Rekanalisationsergebnisse zu ermöglichen [97]. Innerhalb der TICI-

Klassifikation wird Grad 2 in a) und b) unterteilt und so, im Gegensatz zur TIMI-Klassifikation, das Ausmaß der distalen Gefäßreperfusion genauer definiert und unterteilt. Da aber nur ein Grad 2b) als erfolgreiche Gefäßrekanalisation eingestuft wird, könnte dies einen Erklärungsansatz für die in den RCT im Schnitt eher niedrigeren Rekanalisationsraten liefern.

4.1.2 Patientenoutcome

An dieser Stelle muss betont werden, dass das finale Patientenoutcome dieser Studie retrospektiv analysiert wurde und daher besonders kritisch beurteilt werden muss. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung konnte der klinisch-neurologische Verlauf der Patienten nicht wie in anderen prospektiven Studien standardisiert nach 90 Tagen erfasst werden. Die Spanne zwischen Akutereignis und Erhebung des klinischen Endergebnisses war mit im Schnitt 64 Tagen deutlich kürzer. Es ist daher nicht auszuschließen, dass es bei einigen Patienten im Verlauf noch zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses gekommen ist.

Insgesamt erreichten in dem hier vorliegenden Kollektiv 33,6% der Patienten ein gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) und weitere 18,2% der Patienten einen mRS von 3. Über die Hälfte der Patienten konnte also weitestgehend die Selbstständigkeit wiedererlangen und war fähig, alleine zu gehen. Die Mortalität lag bei 21,8%. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der MR CLEAN Studie (mRS 0-2: 33%, mRS 6= 21%) [64]. Danach veröffentlichte RCT berichteten über einen Prozentsatz von 44% (REVASCAT) bis hin zu eindrucklichen 71% (EXTEND-IA) an gutem Outcome. Die Mortalitätsrate reichte von 9-18% [65-68].

Vor allem die beiden Studien SWIFT-PRIME und EXTEND-IA, welche besonders gute Resultate erzielen konnte, basierten im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit und der MR CLEAN Studie auf strengen Inklusionskriterien. In EXTEND-IA wurde nur 1% der gescreenten Patienten eingeschlossen [66]. So wurde zum Teil eine automatisierte RAPID-Software zur Patientenselektion benutzt, um potentiell Penumbra-Gewebe zu detektieren, da Patienten mit

großem Infarktkern und wenig umgebendem Penumbragebiet eine geringere Chance auf ein gutes Outcome und ein größeres Komplikationsrisiko haben [98, 99]. In der ESCAPE Studie wurde das Vorhandensein suffizienter cerebraler Kollateralkreisläufe als Einschlusskriterium benutzt. Zudem musste ein präinterventioneller ASPECTS-Score von ≥ 6 vorliegen [65]. In dieser Arbeit war zwar ein medianer ASPECTS von 9 zu verzeichnen, jedoch hatten insgesamt 4 Patienten vor Intervention einen ASPECTS von 5 oder weniger. Ein weiterer Grund für die in den RCT zum Teil höheren Raten an gutem Patientenoutcome könnte die einheitlichere Verwendung von Stent-Retrievern sein. In SWIFT-PRIME und EXTEND-IA kamen zu 100% Stent-Retriever zum Einsatz. MR CLEAN verwendete zu 82% Stent-Retriever. Insgesamt liegen die meisten positiven Daten dabei zum Solitaire Stent-Retriever vor [37]. In dieser Arbeit wurde in 49% ausschließlich der pREset Stent-Retriever benutzt. In der Subgruppe von Patienten, die mit diesem Device behandelt wurden, lag der Prozentsatz an Patienten mit gutem funktionellem Outcome bei 42,6% und damit über dem Durchschnitt. Auch zeigte sich das pREset-Device in alleiniger Verwendung einer Kombination aus mehreren Thrombektomiesystemen statistisch signifikant überlegen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit Verwendung mehrerer Thrombektomiesysteme in der Regel eine negative Patientenselektion vorlag, da die Neigung besteht, bei Fehlschlagen einer ersten Technik weitere Alternativen anzuwenden, um das gewünschte Rekanalisationsergebnis zu erreichen.

Bisher veröffentlichten Fallserien belegen die Erfolgsrate des pREset-Devices ebenso. In der prospektiven ARTESp Studie (n=100) erreichten beispielsweise 63% der Patienten einen finalen mRS-Wert ≤ 2 [78, 96, 100].

Der mediane NIHSS-Wert bei Aufnahme lag im hier vorliegenden Patientenkollektiv bei 22 und damit deutlich über den Werten der bereits erwähnten RCT. In diesen bewegten sich die NIHSS-Werte bei Aufnahme zwischen 15 und 18 [64, 66, 78]. Diese Differenz macht deutlich, dass die in dieser Studie behandelten Patienten zum damaligen Zeitpunkt des Infarkts

äußerst schwer betroffen waren und außerhalb der Leitlinien im Rahmen eines individuellen Heilversuches behandelt wurden. In der hier durchgeführten Regressionsanalyse sowie in der gängigen Literatur zeigten sich steigende NIHSS-Werte mit einem schlechten Outcome assoziiert [87, 101]. Daher muss der Einfluss des hohen NIHSS-Wertes bei Aufnahme auf das funktionelle Endergebnis im Vergleich mit anderen Arbeiten berücksichtigt werden.

Die Zeit zwischen Symptombeginn und Start der Intervention mit der Leistenpunktion betrug in diesem Patientenkollektiv 3 h 22 Minuten und war damit kürzer als in den meisten RCT (MR CLEAN 4 h 20 min, ESCAPE 4 h 01 min, EXTEND-IA 3 h 30 min, THRACE 4 h 15 min) [64-66, 69]. Die Zeitdifferenz mag sicherlich zum Teil der Patientenselektion und Randomisierung in den RCT geschuldet sein, bestätigt aber, dass die Behandlungsabfolge der MT in einem eingespielten Team zeitoptimiert erfolgen kann. Dennoch muss die hier vorliegende große Spannweite der „symptom-onset-to-groin-puncture-time“ (67-675 Minuten) erwähnt werden. Während in den meisten RCT die Leistenpunktion innerhalb von 6 h erfolgen musste, wurden hier 7 Patienten außerhalb dieses Zeitfensters behandelt.

Manche Studien beziehen sich zudem auf die Zeit zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der Gefäßwiederöffnung. Diese betrug hier im Schnitt 4 h 12 min. Dieser Wert stimmt mit der in weiteren Fallserien angegebenen Größenordnung überein [96, 100].

Der Erfolg der MT ist ähnlich der intravenösen Lysetherapie zeitabhängig [64, 70]. In diesem Kollektiv zeigte sich die Zeit zwischen Symptombeginn und Gefäßrekanalisation als signifikanter Prädiktor für das Patientenoutcome. In MR CLEAN blieb der positive Behandlungseffekt der MT aus, wenn die Gefäßrekanalisation später als 6 h 19 min nach Symptombeginn erfolgte [64]. ESCAPE und REVASCAT schlossen aber auch Patienten bis zu 12 bzw. 8 h nach Symptombeginn in die Studien ein [65, 68]. Basierend auf geeigneten bildgebenden Verfahren, könnte das Behandlungsfenster für ausgewählte Patienten daher in Zukunft erweitert werden [70].

Über 85% der Patienten in den positiven RCT erhielten eine systemische Lyse

als Standardtherapie. In SWIFT-PRIME, EXTEND-IA und THRACE durften die eingeschlossenen Patienten keine Kontraindikationen für die i.v.-Lysetherapie aufweisen. In die MR CLEAN Studie wurden viele Patienten aufgenommen, bei welchen die i.v.-Lyse initial zu keiner Besserung geführt hatte.

Insgesamt erhielten 56% der Patienten in diesem Kollektiv eine i.v.-Lyse.

Bis dato ist die Effizienz der MT für Patienten mit Kontraindikationen für die i.v.-Lyse nicht gesichert. Dazu laufende Studien wurden aufgrund des positiven Effektes der MT abgebrochen, stellt die MT hier doch die einzige Behandlungsmöglichkeit dar [37, 102].

Die Auswertung dieser Studie ergab keinen Vorteil bei Patienten mit zusätzlich erfolgter pharmakologischer Lyse. Auch in REVASCAT hatte die systemische Lyse keine Auswirkung auf den Behandlungseffekt [68].

Inwiefern also Schlaganfallpatienten mit MT von einer zusätzlichen intravenösen Lyse profitieren, bleibt unklar [103].

4.1.3 Outcome nach Verschlusslokalisierung

Einen weiteren entscheidenden Aspekt in dieser Arbeit stellt das Spektrum der Verschlusslokalisationen dar. Es wurden Patienten mit Verschlüssen des M1- und M2-Segments, der ICA sowie Tandemokklusionen und Verschlüsse der hinteren arteriellen Strombahn mittels MT behandelt. In die RCT wurden zu über 50% M1-Okklusionen eingeschlossen. Tandem-Okklusionen fanden sich nur in MR CLEAN, ESCAPE und REVASCAT, wobei ca. jeder vierte bis fünfte Patient betroffen war [64, 65, 68]. Die THRACE Studie erweiterte die Inklusionskriterien als einzige RCT auch auf BA-Verschlüsse [69]. Es wurde jedoch letztendlich nur ein sehr kleiner Prozentsatz eingeschlossen.

Der Prozentsatz an M1-Verschlüssen in diesem Kollektiv lag bei 33,6%.

Verschlüsse des Carotis-T waren mit 30% fast genau häufig vertreten. Carotis-Verschlüsse, insbesondere im Bereich des Carotis-T, sind mit einem eher schlechten Outcome assoziiert [104]. So erreichten in dieser Arbeit nur 18,2% der Patienten ein gutes funktionelles Outcome und schnitten damit gegenüber der Gruppe aus M1- und Tandemverschlüssen signifikant schlechter ab. 42,2%

der Patienten verstarben. Das Vorhandensein eines Carotis-T-Verschlusses zeigte sich in der multivariaten Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor für ein schlechtes Patientenoutcome. Zum Vergleich fanden sich in EXTEND-IA 31% intrakranielle Carotis-Verschlüsse, in SWIFT-PRIME 18%, in THRACE 15% und in MR CLEAN nur 0,4%. Die genaue Konfiguration des Gefäßverschlusses wurde dabei nicht näher differenziert [64, 66, 67, 69].

Auffallend war, dass rund 60% der Carotis-Verschlüsse in dieser Arbeit durch eine kardioembolische Genese verursacht wurden. Der akute Charakter dieser Komplikation, die proximale Lokalisation sowie eine nicht suffiziente leptomeningeale Kollateralisierung, wie sie sich typischerweise bei ca. $\frac{1}{4}$ der betroffenen Patienten zeigt, könnten mitunter das schlechte Patientenoutcome begründen [105]. Zudem findet sich bei einem intrakraniellen Carotis-Verschluss vermutlich eine höhere Thrombuslast als zum Beispiel bei einem M1-Verschluss.

Eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse untersuchte das Outcome von Patienten mit intrakraniellen und extrakraniellen Carotis-Verschläüssen, welche zwischen 1995 und 2013 mittels MT oder einer Art der intraarteriellen Lysetherapie behandelt wurden. Unter den 210 Patienten mit intrakranieller Lokalisation ergab sich eine Mortalitätsrate von 34%. Rund 25% erreichten ein gutes klinisches Endergebnis [106]. Auch in den neu veröffentlichten RCT mit höheren Raten an gutem Patientenoutcome wiesen Patienten mit intrakraniellen Carotis-Verschläüssen gegenüber den anderen Verschlusslokalisationen schlechtere funktionelle Verlaufsergebnisse auf. So lag der Prozentsatz an Patienten mit einem mRS ≤ 2 in REVASCAT bei 23%, in ESCAPE bei 38% und in SWIFT PRIME bei 47%. Dennoch blieb der Behandlungseffekt der MT auch in dieser Subgruppe erhalten [65, 67, 68].

Während Tandem-Okklusionen lange Zeit mit einem schlechten Outcome und aufgrund der reduzierten Perfusionsrate am intrakraniellen Thrombus mit eher schlechtem Ansprechen auf die i.v.-Lyse assoziiert waren, zeigten Patienten mit Tandem-Okklusion in dieser Arbeit das beste Langzeitoutcome und sehr gute Rekanalisationsraten (mRS 0-2 62,5%, TIMI 2-3 93,8%) [107]. Die MT erwies

sich hier, teilweise in Kombination mit Stenting, als sehr effizient. Dieses Ergebnis erfährt Unterstützung durch die MR CLEAN und die REVASCAT Studien, welche den Behandlungseffekt der MT gegenüber der systemischen Thrombolyse in Bezug auf Tandem-Okklusionen klar belegen konnten. In RESVASCAT wurde beispielsweise in der Interventionsgruppe bei 49,9% der Patienten ein gutes Outcome dokumentiert [64, 68].

Bereits veröffentlichte Untersuchungen zur Behandlung von Tandem-Okklusionen mit notfallmässigem Stenting in Kombination mit MT beschrieben eine niedrige Komplikationsrate sowie überzeugende funktionelle und vaskuläre Ergebnisse [106, 108-110]. Allerdings muss diese Behandlungsstrategie in weiteren Studien evaluiert und ausgebaut werden.

Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Verschlüsse der vorderen und hinteren arteriellen Zirkulation hinsichtlich Rekanalisation und Patientenoutcome mittels MT gleich effektiv behandelt werden können. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Patienten mit BA-Okklusionen zeigten ein ähnliches Outcome wie Patienten mit M1-Okklusionen. Trotz Erweiterung der Therapiemöglichkeiten sind BA-Verschlüsse bis dato mit einem eher schlechten Patientenoutcome mit Mortalitäts- und Behinderungsraten von bis zu 70% assoziiert [111, 112]. Auch aktuell fehlen Ergebnisse aus RCT zur Sicherheit und Effizienz der MT für Schlaganfälle der hinteren Zirkulation. Die Daten des prospektiven BASICS Registers (n=619) konnten keine Überlegenheit der MT gegenüber der systemischen Lysetherapie demonstrieren [113]. In dieser Studie wurden jedoch hauptsächlich ältere Thrombektomiesysteme benutzt. Aktuell läuft die Rekrutierung für die randomisiert kontrollierte BASICS Studie. Über 700 Patienten sollen eingeschlossen und die MT mit zusätzlicher i.v.-Lyse mit der alleinigen i.v.-Lyse im 6 h-Zeitfenster verglichen werden [112].

Single-Center Studien mit ähnlicher Patientenzahl konnten mit dieser Arbeit vergleichbare Ergebnisse erzielen (mRS 0-2 33% und 48%) [114, 115].

Auch Patienten mit BA-Verschlüssen sollten bei fehlenden Kontraindikationen gemäß den Leitlinien mittels MT und i.v.-Lyse behandelt werden. Ein Zeitfenster

lässt sich momentan noch nicht abgrenzen [37].

4.1.4 Komplikationen

Die MT erwies sich in dieser Studie als komplikationsarm und sicher.

Die Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen lag bei 6,4% und damit etwa in der gleichen Größenordnung wie in der MR CLEAN Studie (7,7%) und diversen weiteren Studien zur MT [58, 64, 78]. Die Studien ESCAPE und EXTEND-IA wiesen im Interventionsarm sehr niedrige Blutungsraten von 3,6% bzw. 1,0% auf, was mitunter an der strengen Patientenselektion liegen mag [65, 66].

Interessant sei es hier zu erwähnen, dass Patienten, die zusätzlich mit rt-PA behandelt wurden, in dieser Arbeit signifikant häufiger von einer Art der intrakraniellen Hämorrhagie betroffen waren, als Patienten ohne zusätzliche rt-PA Behandlung. Dies bestätigt die Beobachtungen der ECASS-III-Studie, welche die systemische Lysetherapie im 4,5-h Zeitfenster etablierte [38].

Die Inzidenz der prozeduralen Komplikationen war mit 7,2% vergleichsweise gering und entspricht damit den Resultaten der SWIFT PRIME Studie [67].

Arterio-arterielle Embolien in andere Gefäßterritorien konnten in 3,6% der Fälle beobachtet werden, jedoch kam es bei nur bei einem Patienten zu einer tatsächlichen Infarktdemarkierung mit klinischem Korrelat. Die Leiter der MR CLEAN Studie berichteten hingegen über eine Embolierate von fast 9% [64].

4.1.5 Prädiktorscores und Prognoseparameter

Die hier vorliegende Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen durch den THRIVE-Score vorausgesagten Verlauf und dem tatsächlichen Auftreten eines guten klinischen Patientenoutcomes. Der THRIVE-Score kann somit als Anhaltspunkt zur Abschätzung des klinischen Verlaufs dienen.

Im Vergleich mit den MERCI und Multi-Merci Trials, der Ursprungskohorte des THRIVE-Scores, ergaben sich in punkto Patientenoutcome vergleichbare Ergebnisse. In diesen Studien wurde jedoch ein mittlerweile veraltetes

Thrombektomiesystem benutzt. Die Überlegenheit der neuen Generation an Thrombektomiesystemen zeigte sich in Hinblick auf die niedrigeren Mortalitätsraten, insbesondere in den höheren THRIVE-Kategorien. Die in dieser Arbeit geringere Mortalität innerhalb der THRIVE-Kategorien musste jedoch nicht auf einen vermehrten Anteil von Patienten mit einem mRS von 5 zurückgeführt werden. Der Anteil an mRS-Werten von 3 und 4 machte im vorliegenden Kollektiv in der THRIVE-Kategorie 3-5 Punkte 30% und in der THRIVE-Kategorie 6-9 Punkte 49% aus.

So zeigte sich in dieser Arbeit keine statistisch signifikante Assoziation zwischen THRIVE-Score und Mortalität. Diese Resultate deuten darauf hin, dass auch Patienten mit höheren THRIVE-Werten und ergo erhöhtem Risikoprofil von einer MT auf aktuellem Standard profitieren können.

Der THRIVE-Score wurde bereits sowohl in endovaskulären Studien mit verschiedenen Devices wie dem Merci-Device und dem Solitaire-Retriever, als auch in Studien zur systemischen Lysetherapie evaluiert [105, 116-120]. Eine Assoziation zwischen THRIVE-Score und gutem neurologischem Outcome und Mortalität konnte dabei stets festgestellt werden. Dabei erwies sich der THRIVE-Score als unabhängig von der Art der Behandlung (mechanisch, rt-PA oder keine akute Behandlung). Auch der Grad der erreichten Gefäßrekanalisation hatte hier keinen Einfluss auf die Performance des Scores. Zudem schien der THRIVE Score in rt-PA-Studien das Auftreten von symptomatischen Blutungen vorhersagen zu können [119].

In dieser Arbeit zeigte sich der THRIVE-Score nur unter den Patienten mit erfolgreicher Gefäßrekanalisation (TIMI 2-3) als valide. Unter den Patienten, bei welchen keine erfolgreiche Gefäßrekanalisation erreicht werden konnte, ergab sich auch keine Assoziation zwischen THRIVE-Score und gutem neurologischem Outcome oder Mortalität. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch eine Analyse von Fjetland et al. mit 52 Patienten [121]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer erfolgreichen Gefäßrekanalisation für das finale Patientenoutcome. Auch in der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich der Status der Gefäßrekanalisation und die

Zeit zwischen Symptombeginn und Rekanalisation des betroffenen Gefäßes als signifikante Prädiktoren für das Patientenoutcome.

Die Evaluation des HIAT2-Scores zeigte ähnliche Ergebnisse wie die des THRIVE-Scores. Auch hier ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Score-Werten und Mortalität. Der Score war abhängig von der Gefäßrekanalisation, wie auch in der Arbeit von Fjetland et al. [121]. Eine andere Studie konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Score-Werten und Patientenoutcome demonstrieren [105].

Mit dem ASPECTS-Score wird im HIAT2-Score ein gut validierter Parameter benutzt, der auch die zerebrale Bildgebung involviert. Patienten mit einem ASPECTS-Score ≤ 7 erreichten in diesem Kollektiv deutlich seltener ein gutes Outcome. In den neueren Studien wurden vornehmlich Patienten mit günstigen ASPECTS-Werten behandelt. Inwiefern Patienten mit niedrigen Werten von der MT profitieren können, muss noch geklärt werden [37].

Grundsätzlich wird in allen Prädiktor-Scores dem Alter ein erheblicher Wert beigemessen, kamen doch einige Analysen zu dem Ergebnis, dass Patienten im hohen Alter nicht von einer endovaskulären Therapie profitieren würden [122-124]. In der hier vorliegenden Analyse jedoch profitierten Patienten unter 80 Jahren in gleichem Maße wie Patienten, die zum Zeitpunkt des Infarkts 80 Jahre oder älter waren. Auch in MR CLEAN oder ESCAPE blieb der Behandlungseffekt der MT unabhängig vom Patientenalter [37].

Der NIHSS-Wert bei Aufnahme ist in den erwähnten Scoring-Systemen ein entscheidender Parameter. Wie auch in der gängigen Literatur, waren steigende NIHSS-Werte in diesem Kollektiv mit einem schlechten Outcome assoziiert [125].

Im Vergleich der ROCs zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen THRIVE-Score, HIAT2-Score und I-Score. Die AUC-Werte lagen im gleichen Größenbereich wie in anderen Arbeiten [105, 118]. Insgesamt konnte der THRIVE-Score jedoch am besten Patienten mit einem guten klinischen Verlauf identifizieren. Aufgrund der hier festgelegten Definition eines guten Outcomes (mRS 0-2) wurde eine große Patientengruppe mit moderatem Outcome

(mRS=3) nicht miterfasst. Der Bereich wurde aber dennoch so gewählt, da er sich an der aktuellen Klassifikation der Forschung orientiert.

Die Vorteile des THRIVE- und des HIAT2-Scores gegenüber des I-Scores liegen sicherlich in der leichteren Berechnung und Anwendung. Ein guter Prädiktor-Score sollte einfache, direkt im klinischen Arbeitsprozess bestimmbare Parameter enthalten.

Alle Parameter der erwähnten Scores beinhalten präinterventionelle Variablen, welche mit einem erhöhten Risiko behaftet sind [105]. Die MT stellt einen invasiven und hoch spezialisierten Eingriff dar. Neben präinterventionellen Parametern spielen daher auch postinterventionelle Parameter wie der Grad der Gefäßrekanalisation eine entscheidende Rolle für das Patientenoutcome. Prädiktor-Scores können wertvolle Werkzeuge im klinischen Alltag sein, um das Risikoprofil des jeweiligen Patienten abzuschätzen und einen groben Überblick über den möglichen klinischen Verlauf des Patienten zu gewinnen [126].

Allerdings sollten sie nicht verwendet werden, um Patienten von einer solchen Therapie aufgrund einer schlechten Prognose auszuschließen. Vielmehr wird in Zukunft eher der individuelle Zusammenhang zwischen Zeitfenster, Lokalisation des Gefäßverschlusses, zerebraler Kollateralversorgung und Infarkt Ausmaß im Mittelpunkt stehen [37]. In einer Arbeit wurde beispielsweise der Versuch unternommen, aus prä- und auch postinterventionellen Variablen wie NIHSS-Wert, Alter, Infarktlokalisierung, Grad der Gefäßrekanalisation und symptomatischer ICB einen Prädiktor-Score zu generieren. Weitere Evaluationen stehen noch aus [127].

4.2 Diskussion der Methoden

Die größten Limitationen dieser Arbeit stellen sicher die retrospektive Auswertung und das Fehlen einer Kontrollgruppe dar. All die Ergebnisse bedürfen daher vor dem Hintergrund der Schwächen einer retrospektiven Analyse besonderer Beurteilung und sind nicht ohne Weiteres mit anderen Studien vergleichbar. Dennoch ist es wichtig, die Effizienz neuer Behandlungsstrategien in einem klinischen Routine-Setting mit erfahrenen

Interventionalisten und der Möglichkeit der Versorgung auf einer Stroke-Unit außerhalb großer Studien zu evaluieren und in einen Kontext mit anderen Ergebnissen zu bringen. Gerade Prädiktor-Scores müssen in unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert werden, um ihre Aussagekraft für den Einsatz im klinischen Alltag beurteilen zu können.

Gesamt gesehen zeichnet sich das Patientenkollektiv durch eine große Heterogenität aus, sowohl in Hinblick auf die Verschlusslokalisierung, als auch auf die Art der verwendeten Retrieversysteme. Es wurden, abgesehen von einem symptomatischen Verschluss der proximalen Hirnarterien, keine Inklusionskriterien oder Zeitfenster bestimmt. Hieraus mag sich aber auch der Vorteil der besseren Übertragbarkeit auf größere Patientenkollektive ergeben, welche nicht wie in den bisherigen RCT zur MT durch viele Kriterien bereits vorselektioniert sind. Eine Untersuchung versuchte beispielsweise die Anzahl der Patienten abzuschätzen, welche anhand der Kriterien der positiven RCT potentiell für eine MT in Frage gekommen wären. Letztendlich erfüllte nur 1% der Patienten die Einschlusskriterien aller Studien [128].

Die Interventionen erfolgten alle im Rahmen eines individuellen Heilversuches außerhalb der Leitlinien. Dies mag einen negativen Einfluss auf die Zusammensetzung des Patientenkollektivs haben. Mit 110 Patienten konnte für eine Single-Center-Studie eine recht große Fallzahl erreicht werden. In 5 Fällen lag kein Verlaufsbefund nach Rehabilitation vor, da diese zum Teil auf Wunsch der Patienten nicht angetreten wurde. Diese 5 Patienten wurden dennoch aufgrund des bereits bei Entlassung bestehenden guten neurologischen Zustandes bzw. aufgrund weiter vorliegender Arztbriefe in die Endanalyse miteinbezogen. Dadurch und angesichts der unterschiedlichen, individuell an die Patienten angepassten Rehabilitationsprogramme, konnte keine, wie sonst übliche, standardisierte Abfrage der Verlaufsergebnisse nach 90 Tagen erfolgen.

Wie bereits erwähnt, wurde die hier verwendete TIMI-Klassifikation der angiographischen Ergebnisse von der TICI-Klassifikation abgelöst, was den Vergleich der vaskulären Ergebnisse mit neueren Studien erschwert [97]. Alle

anderen verwendeten Parameter orientierten sich an den üblichen Standards der Schlaganfallstudien [129].

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend konnte in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die MT auch fernab großer Studien im klinischen Routinesetting in einem erfahrenen Team aus Interventionalisten sicher und effizient möglich ist. Das pREset-Device zeigte sich dabei besonders geeignet.

Die Effizienz der MT ist auf ein breit gefächertes Patientenkollektiv übertragbar. Insbesondere Tandem-Okklusionen zeigten sich mit einem sehr guten Patientenoutcome assoziiert. Patienten mit Gefäßverschluss der hinteren Zirkulation profitierten zudem in gleichem Maße von der MT wie Patienten mit Gefäßverschluss der vorderen Zirkulation. Dennoch spielt die richtige Patientenselektion für die MT eine wichtige Rolle. Der THRIVE-Score zeigte sich zwar geeignet, um Patienten mit einem guten klinischen Verlauf zu identifizieren, sollte jedoch nicht zur Patientenselektion verwendet werden, da auch ein großer Teil an Patienten mit hohen Scoring-Werten ein gutes Outcome erreichen konnte.

Ziel wird es sein ein Versorgungsnetz aufzubauen, um Patienten, die für eine MT in Frage kommen, möglichst schnell in ein dafür spezialisiertes Zentrum zu verlegen. Eine prospektive Studie an 100 Patienten kam zu dem Schluss, dass Patienten mit akutem Schlaganfall, die zur Intervention in ein anderes Zentrum verlegt werden mussten, ein schlechteres Outcome erreichten [96].

Patienten mit Verdacht auf Verschluss einer proximalen Hirnarterie müssen daher identifiziert und schnellstmöglich in ein Zentrum mit multimodaler Bildgebung und Möglichkeit zur Thrombektomie verlegt werden. In einer großen Studie mit 11632 analysierten Patienten zeigten sich NIHSS-Werte von 11 und 12 als Marker für einen proximalen Gefäßverschluss [70, 125]. Diverse klinische Scores (RACE, PASS) wurden entwickelt, um Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss selektieren zu können. Bis dato bleibt eine entsprechende Gefäßbildgebung aber unerlässlich [130-132].

Bildgebungs-basierte Ansätze zur Patientenselektion, vor allem im unklaren Zeitfenster („wake-up stroke“), werden künftig eine wichtige Rolle spielen. Das DWI-PWI-Mismatch oder auch die Perfusionsbildgebung können dazu genutzt werden, um Penumbrawebe zu detektieren [66, 70, 133]. In den RCT kamen diese Verfahren vereinzelt schon mit sehr guten Resultaten zum Einsatz.

Die randomisierte DAWN-Studie untersuchte, ob auch Patienten in einem Zeitfenster zwischen 6 und 24 h nach Symptombeginn von einer MT im vorderen Stromgebiet profitieren können. Eine Hälfte der Patienten erhielt die Standard-Behandlung auf Stroke-Unit, die andere Hälfte wurde im genanntem Zeitfenster thrombektomiert. Eine MR-tomographische erhaltene Penumbra galt hier als Einschlusskriterium. Die Thrombektomie erfolgte im Schnitt 13 h nach mutmaßlichem Symptombeginn. In der Thrombektomiegruppe erreichten 48,6% der Patienten einen mRS-Wert von 0-2, in der konservativ behandelten Gruppe nur 13,1%. Die Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Die MT scheint also auch innerhalb eines 24h-Zeitfensters sicher zu sein.

Basierend auf der Tatsache, dass die Entscheidung zur MT in der DAWN-Studie auf dem Status des Hirnparenchyms und nicht auf einem definierten Zeitfenster beruhte, könnten weitaus mehr Patienten als gedacht von einer MT profitieren [134].

Retrospektive Analysen implizierten, dass die Intubationsnarkose im Kontext der MT zu einer höheren Komplikationsrate führt [135]. Alternativ kann die MT auch nur in leichter Sedierung erfolgen. 3 Randomisierte Studien (GOLIATH, AnStroke, SIESTA) fanden keinen Unterschied hinsichtlich Patientenoutcome zwischen Allgemeinnarkose und leichter Sedierung [134, 136, 137]. Letztendlich werden wohl der neurologische Zustand des Patienten und der jeweilige klinische Standard über die Wahl des Narkoseverfahrens entscheiden.

Für den Gebrauch von Stent-Retrievern herrscht in der Literatur hohe Evidenz. Limitierte Daten liegen hingegen für andere Devices vor. Die RCT THERAPY verglich die MT mit dem Penumbra-Device mit der systemischen Lysetherapie. Die Studie war ursprünglich für 692 Patienten geplant, wurde dann aber aufgrund der positiven Ergebnisse der MR CLEAN Studie abgebrochen. Auch

hier zeigte sich die MT mit dem Penumbra-Device der alleinigen systemischen Lyse überlegen [138]. Inwieweit sich das Penumbra-Device in der Zukunft etablieren wird, ist noch unklar.

In der französischen ASTER-Studie erzielte eine Art Aspirationskatheter vergleichbar gute Ergebnisse wie ein etablierter Stent-Retriever [139].

Abschließend sollten Zentren mit Möglichkeit zur Thrombektomie regelmäßig an Qualitätssicherungsmaßnahmen, z.B. im Rahmen von prospektiven Datenbanken, teilnehmen. Weitere Informationen über den Einsatz der MT im klinischen Alltag sind notwendig, um einen besseren Überblick über das Evidenzniveau und die gesundheitsökonomischen Auswirkungen zu gewinnen. Auch sollte der Effekt der mechanischen Thrombektomie in verschiedenen Subgruppen weiter evaluiert werden, um diese Therapieform einer möglichst großen Patientenmenge zugänglich zu machen [37, 70].

5. Zusammenfassung

Am Klinikum Ingolstadt werden mechanische Rekanalisationsverfahren seit mehreren Jahren durchgeführt. Die richtige Patientenselektion spielt dabei eine entscheidende Rolle.

In dieser Arbeit sollten die Erfahrungen und Ergebnisse mit dieser Art der Schlaganfallbehandlung evaluiert und in einen Kontext mit anderen Arbeiten und Zentren gebracht werden. Zudem sollte untersucht werden, ob anhand verschiedener Prädiktor-Scores valide Aussagen über das Patientenoutcome getroffen werden können.

Insgesamt wurden in dieser retrospektiven, monozentrischen Studie die Daten von 110 Patienten ausgewertet, die zwischen Januar 2011 und Juli 2014 mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit Okklusionen des M1-/M2-Segments, des Carotis-T, der VA und BA sowie Tandem-Okklusionen. Bevorzugt wurde der pREset-Retriever verwendet. Die angiographischen Ergebnisse wurden anhand der TIMI-Klassifikation beurteilt. Zur Bestimmung des klinischen Outcomes im Verlauf wurde die mRS-Klassifikation benutzt. Für THRIVE-Score, HIAT2-Score und I-Score wurde der jeweilige Punktwert ermittelt und die Assoziation zum Patientenoutcome untersucht. Mittels Regressionsanalyse wurden Prädiktoren für ein schlechtes Patientenoutcome ermittelt.

Der initiale NIHSS-Wert lag bei 22. In 86,4% der Fälle konnte eine erfolgreiche Gefäßrekanalisation erreicht werden (TIMI 2-3). Insgesamt erreichten 33,6% der Patienten ein gutes klinisches Outcome (mRS 0-2). Patienten mit Tandem-Okklusion zeigten im Schnitt die besten Ergebnisse (mRS 0-2: 62,5%).

Patienten mit Infarkt im vorderen Stromgebiet hatten mit 34,4% im Gegensatz zu Patienten mit Infarkt im hinteren Stromgebiet mit 30,0% kein signifikant besseres Outcome ($P=0,704$). Zwischen THRIVE-Score und gutem Patientenoutcome konnte eine signifikante Assoziation beobachtet werden, nicht jedoch zwischen THRIVE-Score und Mortalität ($P=0,001$ und $P=0,256$). Die gleichen Beobachtungen ergaben sich bei der Beurteilung des HIAT2-Scores ($P=0,023$ und $P=0,217$). Der Vergleich der AUCs der ROC-Kurven der Scores zeigte

keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt war der THRIVE-Score am besten geeignet, Patienten mit einem guten Outcome zu identifizieren. In der multivariaten Regressionsanalyse waren der NIHSS-Wert bei Aufnahme, das Rekanalisationsergebnis, die Zeit zwischen Symptombeginn und Ende der Rekanalisation sowie das Vorhandensein eines Carotis-T-Verschlusses mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert.

Die mechanische Thrombektomie konnte sich in der letzten Zeit als Mittel der Wahl bei Patienten mit Okklusion der proximalen Hirnarterien etablieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Effizienz und den Nutzen der mechanischen Thrombektomie in einem klinischen Routinesetting außerhalb klinischer Studien mit strengen Inklusionskriterien. Scoring-Systeme wie der THRIVE-Score sollten jedoch nicht zur Patientenselektion verwendet werden, da auch ein großer Teil an Patienten mit hohen Scoring-Werten ein gutes Outcome erreichen konnte. Vielmehr spielen auch Faktoren wie Zeit, Ort des Gefäßverschlusses und Grad der erreichten Gefäßrekanalisation eine Rolle.

6. Anhang**6.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)****NIHSS (0-42 Punkte)**

<i>Klinische Parameter</i>	<i>NIHSS-Punkte</i>
1.a) Bewusstseinslage (Vigilanz)	0 = wach (unmittelbar antwortend) 1 = benommen (aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen) 2 = somnolent (bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein) oder soporös (bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen) 3 = Koma (antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe)
1.b) Orientierung	Frage nach Monat und Alter 0 = beide Fragen richtig beantwortet 1 = eine Frage richtig beantwortet 2 = keine Frage richtig beantwortet
1.c) Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen 0 = beide Aufforderungen richtig befolgt 1 = eine Aufforderung richtig befolgt 2 = keine Aufforderung richtig befolgt
2. Blickbewegungen (Okulomotorik)	0 = normal 1 = partielle Blickparese (wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht, e. g. Augenmuskelparese), 2 = forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese (die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes z. B. auch bei komatösen Patienten nicht überwunden werden kann)
3. Gesichtsfeld	0 = keine Einschränkung 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit); bei Koma, falls beidseits keine Schreckreaktion auslösbar Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte
4. Fazialisparese	0 = normal

	<p>1 = gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)</p> <p>2 = partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts)</p> <p>3 = vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts)</p>
5. Motorik Arme	<p>0 = kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>1 = Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sekunden ab)</p> <p>2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>3 = kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft (der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche)</p> <p>4 = keine Bewegung</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Punkte</p>
6. Motorik Beine	<p>0 = kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position)</p> <p>1 = Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht)</p> <p>2 = aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)</p> <p>3 = kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft (das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche)</p> <p>4 = keine Bewegung</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Punkte</p>
7. Extremitätenataxie	<p>0 = fehlend</p> <p>1 = in einer Extremität vorhanden</p> <p>2 = in zwei Extremitäten vorhanden</p> <p>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkte) gewertet,</p>

	wird bei Angabe von Koma (siehe Skala 1a) als fehlend (0 Punkte) gewertet
8. Sensibilität	<p>0 = normal (kein Sensibilitätsverlust)</p> <p>1 = leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust (Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf oder er nimmt diese nur als Berührung wahr)</p> <p>2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust (Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm u. Bein nicht wahr; auch bei Koma)</p>
9. Sprache	<p>0 = normal (keine Aphasie)</p> <p>1 = leichte bis mittelschwere Aphasie (deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes, die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich)</p> <p>2 = schwere Aphasie (die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt, der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten, der Untersucher trägt im Wesentlichen die Kommunikation)</p> <p>3 = stumm, globale Aphasie (Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar, auch bei Koma)</p>
10. Dysarthrie	<p>0 = normal</p> <p>1 = leicht bis mittelschwer (der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden)</p> <p>2 = schwer, anarthrisch (die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie)</p> <p>Anmerkung: bei Intubation o. ä. 0 Punkte</p>
11. Neglect	<p>0 = keine Abnormalität</p> <p>1 = visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten</p> <p>2 = schwere halbseitige Unaufmerksamkeit, kein Erkennen der</p>

	eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte
--	---

6.2 Modified Rankin Scale (mRS)

mRS (0-6 Punkte)

<i>mRS-Grad</i>	<i>Befund</i>
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

6.3 ECASS-Klassifikation der intrakraniellen Hämorrhagien

<i>Grad</i>	<i>Beschreibung</i>
Hämorrhagische Infarkte (HI)	HT-1 kleine Petechien entlang der Infarktgrenzen
	HT-2 mehr konfluierende Petechien innerhalb des Infarktbereichs ohne Verdrängungseffekt
Parenchymale Hämatome (PH)	PH-1 Hämatom in 30 % des infarzierten Areals mit geringem Verdrängungseffekt

	PH-2 Hämatom in > 30 % des infarzierten Areal mit signifikantem Verdrängungseffekt oder hämorrhagische Läsion außerhalb des infarzierten Areal
--	--

6.4 Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Score

<i>TIMI-Grad</i>	<i>Beschreibung</i>
0	kein antegrader Fluss distal des Verschlusses
1	Kontrastmittel passiert den ursprünglichen Gefäßverschluss, füllt jedoch nicht das distale Gefäßbett
2	Kontrastmittel füllt das distale Gefäßbett nur teilweise aus oder Kontrastmittel füllt distal das gesamte Gefäßbett aus, jedoch sind An- und Abstrom verzögert
3	Normaler Fluss mit regelrechter Füllung des distalen Gefäßbettes

6.5 30 Tage-Version des I-Scores

<i>Variable</i>	<i>Punktwert</i>
Alter	+ Alter (in Jahren)
Geschlecht Weiblich Männlich	+ 0 + 10
Schwere des Schlaganfalls (CNS) 0 1-4 5-7 ≥ 8	+ 105 + 65 + 40 + 0
Schlaganfallsubtyp Lakunär Nicht-lakunär Unklarer Ursprung	+ 0 + 30 + 35
Risikofaktoren Vorhofflimmern Herzinsuffizienz	+ 10 + 10
Begleiterkrankungen Maligne Erkrankung	+ 10

Dialysepflichtigkeit	+ 35
Prähospitaler Grad der Behinderung	
Funktionell unabhängig	+ 0
Funktionell abhängig	+ 15
Blutglucose-Wert bei Aufnahme	
< 135 mg/dl	+ 0
≥ 135 mg/dl	+ 15

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topographie der Hirnarterien	Seite 2
Abbildung 2: Unauffällige Karotisangiographie rechts	Seite 7
Abbildung 3: Topographische Bereiche des ASPECTS-Scores	Seite 18
Abbildung 4: prä- und postinterventionelles Karotisangiogramm	Seite 19
Abbildung 5: pREset Stent-Retriever	Seite 21
Abbildung 6: Verteilung der NIHSS-Werte bei Aufnahme	Seite 30
Abbildung 7: Pharmako-mechanische Lysetherapie	Seite 31
Abbildung 8: Verwendete Thrombektomiesysteme	Seite 32
Abbildung 9: TIMI-Werte nach Verschlusslokalisierung	Seite 35
Abbildung 10: NIHSS-Werte im Verlauf	Seite 39
Abbildung 11: Patientenoutcome nach mRS-Werten	Seite 40
Abbildung 12: Patientenoutcome nach Rekanalisationsergebnis	Seite 42
Abbildung 13: mRS-Werte nach Rehabilitation nach Lokalisation des Gefäßverschlusses	Seite 43
Abbildung 14: mRS-Werte innerhalb der THRIVE-Kategorien	Seite 47
Abbildung 15: Gutes Outcome und THRIVE-Score verglichen mit dem Kollektiv der MERCI und Multi-MERCI Trials	Seite 48
Abbildung 16: Mortalität und THRIVE-Score verglichen mit dem Kollektiv der MERCI und Multi-MERCI Trials	Seite 48
Abbildung 17: ROC-Kurve THRIVE Score	Seite 50
Abbildung 18: ROC-Kurve HIAT2-Score	Seite 52
Abbildung 19: ROC-Kurve I-Score	Seite 52

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: THRIVE-Score	Seite 24
Tabelle 2: HIAT2-Score	Seite 25
Tabelle 3: Basisdaten der 110 eingeschlossenen Patienten	Seite 33/34
Tabelle 4: Rekanalisationsergebnisse in Abhängigkeit verschiedener Parameter	Seite 36
Tabelle 5: Häufigkeit und Eigenschaften der intrakraniellen Blutungen	Seite 37
Tabelle 6: Mortalität in Abhängigkeit verschiedener Parameter	Seite 41
Tabelle 7: Neurologische Parameter nach Verschlusslokalisation	Seite 44
Tabelle 8: gutes klinisches Outcome innerhalb verschiedener Subgruppen	Seite 45/46
Tabelle 9: Assoziation zwischen THRIVE Score und Outcome innerhalb verschiedener Subgruppen	Seite 49
Tabelle 10: Assoziation zwischen HIAT2- Score und Outcome	Seite 51
Tabelle 11: univariate Regressionsanalyse für ein schlechtes Outcome	Seite 54
Tabelle 12: multivariate Regressionsanalyse für ein schlechtes Outcome	Seite 54

9. Literaturverzeichnis

1. Hacke, W., *Neurologie*. 13te Auflage. 2010, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
2. WHO. *Top 10 causes of death*. Global Health Observatory (GHO) data 2016 [aufgerufen am 21.02.2017]; Verfügbar auf: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/.
3. DALYs, G.B.D., et al., *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition*. Lancet, 2015.
4. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. 37(5): p. 1179-83.
5. Truelsen, T., et al., *Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data*. Eur J Neurol, 2006. 13(6): p. 581-98.
6. Feigin, V.L., et al., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. Lancet Neurol, 2009. 8(4): p. 355-69.
7. Busch, M.A., et al., *[Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. 56(5-6): p. 656-60.
8. Siegenthaler, W. und H. Blum, *Klinische Pathophysiologie*. 9te Auflage. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
9. Schulte, E., U. Schumacher und M. Schünke, *Prometheus- Lernatlas der Anatomie: Kopf-, Hals- und Neuroanatomie*. 2te Auflage 2009, Stuttgart: Thieme.
10. Sawada, T., *Anterior cerebral artery and anterior communicating artery syndromes*, in *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 1998, Blackwell Science. p. p. 986-996.
11. Gibo, H., et al., *Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery*. J Neurosurg, 1981. 54(2): p. 151-69.
12. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically*

- identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet, 1991. 337(8756): p. 1521-6.
13. Pfefferkorn, T., et al., *[Diagnosis and therapy of basilar artery occlusion]*. Nervenarzt, 2006. 77(4): p. 416-22.
 14. Smith, W.S., et al., *Prognostic significance of angiographically confirmed large vessel intracranial occlusion in patients presenting with acute brain ischemia*. Neurocrit Care, 2006. 4(1): p. 14-7.
 15. Smith, W.S., et al., *Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA*. Stroke, 2009. 40(12): p. 3834-40.
 16. Hossmann, K.A., *The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research*. J Cereb Blood Flow Metab, 2012. 32(7): p. 1310-6.
 17. Astrup, J., B.K. Siesjo, und L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. 12(6): p. 723-5.
 18. Hossmann, K.A., *Cerebral ischemia: models, methods and outcomes*. Neuropharmacology, 2008. 55(3): p. 257-70.
 19. Saver, J.L., et al., *The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset*. Stroke, 2010. 41(7): p. 1431-9.
 20. Kidwell, C.S., J.R. Alger, und J.L. Saver, *Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging*. Stroke, 2003. 34(11): p. 2729-35.
 21. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. 24(1): p. 35-41.
 22. Mohr, J.P., *Classification and mechanisms of cerebrovascular disease*. Ann Epidemiol, 1993. 3(5): p. 454-7.
 23. Mohr, J.P., et al., *American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Etiology of stroke*. Stroke, 1997. 28(7): p. 1501-6.
 24. Jansen, O. und H. Brückmann, *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. 1te Auflage. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
 25. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-*

- control study*. Lancet, 2010. 376(9735): p. 112-23.
26. Sacco, R.L., et al., *American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors*. Stroke, 1997. 28(7): p. 1507-17.
 27. Yilmaz, U. und W. Reith, [*Treatment of acute ischemic stroke*]. Radiologe, 2012. 52(4): p. 375-83; quiz 384-5.
 28. Wardlaw, J.M. und O. Mielke, *Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review*. Radiology, 2005. 235(2): p. 444-53.
 29. Pexman, J.H., et al., *Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(8): p. 1534-42.
 30. Jauch, E.C., et al., *Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. 44(3): p. 870-947.
 31. Menon, B.K., et al., *Role of imaging in current acute ischemic stroke workflow for endovascular therapy*. Stroke, 2015. 46(6): p. 1453-61.
 32. Latchaw, R.E., et al., *Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association*. Stroke, 2009. 40(11): p. 3646-78.
 33. Kaufmann, T.J., et al., *Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients*. Radiology, 2007. 243(3): p. 812-9.
 34. Rha, J.H. und J.L. Saver, *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis*. Stroke, 2007. 38(3): p. 967-73.
 35. Saver, J.L., *Time is brain--quantified*. Stroke, 2006. 37(1): p. 263-6.
 36. Stroke Unit Trialists, C., *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 9: p. CD000197.
 37. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015)*. 29.02.2016 [aufgerufen am 22.02.2017]; verfügbar auf: <http://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>.

38. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. 359(13): p. 1317-29.
39. Emberson, J., 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): p. 1929-35.
40. Riedel, C.H., et al., *The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length*. Stroke, 2011. 42(6): p. 1775-7.
41. Bhatia, R., et al., *Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action*. Stroke, 2010. 41(10): p. 2254-8.
42. Mazighi, M., 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 Neurol, 2009. 8(9): p. 802-9.
43. Ciccone, A., et al., *Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 3: p. CD005208.
44. Siebler, M., et al., *Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial*. Stroke, 2011. 42(9): p. 2388-92.
45. Furlan, A., et al., *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA, 1999. 282(21): p. 2003-11.
46. Barnwell, S.L., et al., *Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. 15(10): p. 1817-22.
47. Saver, J.L., *Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke*. J Thromb Haemost, 2011. 9 Suppl 1: p. 333-43.
48. Darkhabani, Z., et al., *Complications of endovascular therapy for acute ischemic stroke and proposed management approach*. Neurology, 2012. 79(13 Suppl 1): p. S192-8.
49. Kurre, W., H. Bazner, und H. Henkes, *[Mechanical thrombectomy: Acute complications and delayed sequelae]*. Radiologe, 2016. 56(1): p. 32-41.
50. Gralla, J., et al., *Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke*. Stroke, 2012. 43(1): p. 280-5.

51. Liebig, T., J. Gralla, und G. Schroth, *Endovascular Treatment of Acute Stroke: Evolution and Selection of Techniques and Instruments Based on Thrombus Imaging*. Clin Neuroradiol, 2015. 25 Suppl 2: p. 299-306.
52. Mazighi, M., et al., *Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2012. 43(5): p. 1302-8.
53. Smith, W.S., et al., *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial*. Stroke, 2005. 36(7): p. 1432-8.
54. Smith, W.S., et al., *Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial*. Stroke, 2008. 39(4): p. 1205-12.
55. Novakovic, R.L., et al., *Retrievable stents, "stentriever," for endovascular acute ischemic stroke therapy*. Neurology, 2012. 79(13 Suppl 1): p. S148-57.
56. Saver, J.L., 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): p. 1241-9.
57. Pereira, V.M., et al., *Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke*. Stroke, 2013. 44(10): p. 2802-7.
58. Nogueira, R.G., 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): p. 1231-40.
59. Broderick, J.P., et al., *Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke*. N Engl J Med, 2013. 368(10): p. 893-903.
60. Ciccone, A., L. Valvassori, und S.E. Investigators, *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. 368(25): p. 2433-4.
61. Kidwell, C.S., et al., *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. 368(10): p. 914-23.
62. von Kummer, R. und J. Gerber, *IMS-3, synthesis, and MR Rescue: no disaster, but down to earth*. Clin Neuroradiol, 2013. 23(1): p. 1-3.
63. Qureshi, A.I., et al., *Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology*. J Vasc Interv Neurol,

2014. 7(1): p. 56-75.
64. Berkhemer, O.A., et al., *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. 372(1): p. 11-20.
65. Goyal, M., et al., *Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. 372(11): p. 1019-30.
66. Campbell, B.C., et al., *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. N Engl J Med, 2015. 372(11): p. 1009-18.
67. Saver, J.L., et al., *Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke*. N Engl J Med, 2015. 372(24): p. 2285-95.
68. Jovin, T.G., et al., *Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. 372(24): p. 2296-306.
69. Bracard, S., et al., *Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial*. Lancet Neurol, 2016. 15(11): p. 1138-47.
70. Wahlgren, N., et al., *Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN*. Int J Stroke, 2016. 11(1): p. 134-47.
71. Flint, A.C., et al., *Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. 31(7): p. 1192-6.
72. Sarraj, A., et al., *Optimizing prediction scores for poor outcome after intra-arterial therapy in anterior circulation acute ischemic stroke*. Stroke, 2013. 44(12): p. 3324-30.
73. Saposnik, G., et al., *The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke*. Stroke, 2011. 42(12): p. 3421-8.
74. Barber, P.A., et al., *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): p. 1670-4.
75. Goyal, M., et al., *Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes*. Stroke, 2011. 42(1): p. 93-7.

76. Yoo, A.J., et al., *Impact of pretreatment noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score on clinical outcome after intra-arterial stroke therapy*. Stroke, 2014. 45(3): p. 746-51.
77. Grunwald, I.Q., et al., *Endovascular stroke treatment today*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. 32(2): p. 238-43.
78. Kurre, W., et al., *Clinical experience with the pREset stent retriever for the treatment of acute ischemic stroke--a review of 271 consecutive cases*. Neuroradiology, 2014. 56(5): p. 397-403.
79. Levy, E.I., et al., *Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. 28(5): p. 816-22.
80. Group, T.S., *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings*. TIMI Study Group. N Engl J Med, 1985. 312(14): p. 932-6.
81. Khatri, P., et al., *Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I*. Stroke, 2005. 36(11): p. 2400-3.
82. Tomsick, T., *TIMI, TIBI, TICl: I came, I saw, I got confused*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. 28(2): p. 382-4.
83. Fiorelli, M., et al., *Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort*. Stroke, 1999. 30(11): p. 2280-4.
84. Berger, C., et al., *Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?* Stroke, 2001. 32(6): p. 1330-5.
85. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke, 1989. 20(7): p. 864-70.
86. Ghandehari, K., *Challenging comparison of stroke scales*. J Res Med Sci, 2013. 18(10): p. 906-10.
87. Adams, H.P., Jr., 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): p. 126-31.
88. Tong, D.C., et al., *Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke*. Neurology, 1998. 50(4): p. 864-70.

89. Kasner, S.E., et al., *Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records*. Stroke, 1999. 30(8): p. 1534-7.
90. Farrell, B., et al., *The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. 54(12): p. 1044-54.
91. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. 19(5): p. 604-7.
92. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. Scott Med J, 1957. 2(5): p. 200-15.
93. Banks, J.L. und C.A. Marotta, *Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis*. Stroke, 2007. 38(3): p. 1091-6.
94. Saposnik, G., et al., *IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke*. Circulation, 2011. 123(7): p. 739-49.
95. Fiehler, J. und C. Gerloff, *Mechanical Thrombectomy in Stroke*. Dtsch Arztebl Int, 2015. 112(49): p. 830-6.
96. Prothmann, S., et al., *Acute Recanalization of Thrombo-Embolic Ischemic Stroke with pREset (ARTESp): the impact of occlusion time on clinical outcome of directly admitted and transferred patients*. J Neurointerv Surg, 2016.
97. Zaidat, O.O., et al., *Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement*. Stroke, 2013. 44(9): p. 2650-63.
98. Straka, M., G.W. Albers, und R. Bammer, *Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke*. J Magn Reson Imaging, 2010. 32(5): p. 1024-37.
99. Lansberg, M.G., et al., *MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study*. Lancet Neurol, 2012. 11(10): p. 860-7.
100. Schwaiger, B.J., et al., *The pREset Stent Retriever for Endovascular Treatment of Stroke Caused by MCA Occlusion: Safety and Clinical Outcome*. Clin Neuroradiol, 2016. 26(1): p. 47-55.
101. Investigators, I.M.S.S., *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management*

- of Stroke Study*. Stroke, 2004. 35(4): p. 904-11.
102. Bendszus, M., et al., *Thrombectomy in patients ineligible for iv tPA (THRILL)*. Int J Stroke, 2015. 10(6): p. 950-5.
 103. Mistry, E.A., et al., *Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis*. Stroke, 2017. 48(9): p. 2450-2456.
 104. Liebeskind, D.S., et al., *Carotid I's, L's and T's: collaterals shape the outcome of intracranial carotid occlusion in acute ischemic stroke*. J Neurointerv Surg, 2015. 7(6): p. 402-7.
 105. Ishkanian, A.A., et al., *Improving patient selection for endovascular treatment of acute cerebral ischemia: a review of the literature and an external validation of the Houston IAT and THRIVE predictive scoring systems*. Neurosurg Focus, 2011. 30(6): p. E7.
 106. Kappelhof, M., et al., *Intra-arterial treatment of patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: a literature review*. J Neurointerv Surg, 2015. 7(1): p. 8-15.
 107. Rubiera, M., et al., *Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis*. Stroke, 2006. 37(9): p. 2301-5.
 108. Lescher, S., et al., *Acute stroke and obstruction of the extracranial carotid artery combined with intracranial tandem occlusion: results of interventional revascularization*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015. 38(2): p. 304-13.
 109. Sallustio, F., et al., *Endovascular Stroke Treatment of Acute Tandem Occlusion: A Single-Center Experience*. J Vasc Interv Radiol, 2017. 28(4): p. 543-549.
 110. Stampfl, S., et al., *Emergency cervical internal carotid artery stenting in combination with intracranial thrombectomy in acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(4): p. 741-6.
 111. Lindsberg, P.J. und H.P. Mattle, *Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis*. Stroke, 2006. 37(3): p. 922-8.
 112. van der Hoeven, E.J., et al., *The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2013. 14: p. 200.

113. Schonewille, W.J., et al., *Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study*. Lancet Neurol, 2009. 8(8): p. 724-30.
114. Baek, J.M., et al., *Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with Solitaire stent within 8 hours of stroke onset*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(5): p. 989-93.
115. Mohlenbruch, M., et al., *Mechanical thrombectomy with stent retrievers in acute basilar artery occlusion*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. 35(5): p. 959-64.
116. Flint, A.C., et al., *THRIVE score predicts outcomes with a third-generation endovascular stroke treatment device in the TREVO-2 trial*. Stroke, 2013. 44(12): p. 3370-5.
117. Flint, A.C., et al., *The THRIVE score strongly predicts outcomes in patients treated with the Solitaire device in the SWIFT and STAR trials*. Int J Stroke, 2014. 9(6): p. 698-704.
118. Flint, A.C., et al., *Validation of the Total Health Risks In Vascular Events (THRIVE) score for outcome prediction in endovascular stroke treatment*. Int J Stroke, 2014. 9(1): p. 32-9.
119. Flint, A.C., et al., *THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA*. Stroke, 2013. 44(12): p. 3365-9.
120. Kamel, H., et al., *The totaled health risks in vascular events (THRIVE) score predicts ischemic stroke outcomes independent of thrombolytic therapy in the NINDS tPA trial*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. 22(7): p. 1111-6.
121. Fjetland, L., et al., *Neurointerventional treatment in acute stroke. Whom to treat? (Endovascular treatment for acute stroke: utility of THRIVE score and HIAT score for patient selection)*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013. 36(5): p. 1241-6.
122. Kurre, W., et al., *Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged ≥ 80 years*. Cerebrovasc Dis, 2013. 36(5-6): p. 430-6.
123. Singer, O.C., et al., *Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study*. Cerebrovasc Dis, 2013. 36(5-6): p. 437-45.
124. Raoult, H., et al., *Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with solitaire stent*. J Neuroradiol, 2013. 40(4): p. 252-9.

125. Cooray, C., et al., *Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis*. Int J Stroke, 2015. 10(6): p. 822-9.
126. Boehme, A.K., et al., *Investigating the utility of previously developed prediction scores in acute ischemic stroke patients in the stroke belt*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014. 23(8): p. 2001-6.
127. Prabhakaran, S., et al., *Posttreatment variables improve outcome prediction after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2014. 37(5): p. 356-63.
128. El Tawil, S. und B. Cheripelli, *How many stroke patients might be eligible for mechanical thrombectomy?* European Stroke Journal, 2016. 1(4): p. 264-271.
129. Higashida, R.T., et al., *Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke*. Stroke, 2003. 34(8): p. e109-37.
130. Hastrup, S., et al., *Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales*. Stroke, 2016. 47(7): p. 1772-6.
131. Heldner, M.R., et al., *Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible?* J Neurol, 2016. 263(8): p. 1633-40.
132. Perez de la Ossa, N., et al., *Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale*. Stroke, 2014. 45(1): p. 87-91.
133. Thomalla, G., et al., *DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study*. Lancet Neurol, 2011. 10(11): p. 978-86.
134. Diener, H.C. und C. Gerloff, *Neues zum Schlaganfall: ESOC 2017*. Aktuelle Neurologie, 2017. 44(09): p. 379-380.
135. McDonald, J.S., et al., *Conscious sedation versus general anaesthesia during mechanical thrombectomy for stroke: a propensity score analysis*. J Neurointerv Surg, 2015. 7(11): p. 789-94.
136. Schonenberger, S., et al., *Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With*

- Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2016. 316(19): p. 1986-1996.
137. Lowhagen Henden, P., et al., *General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke).* Stroke, 2017. 48(6): p. 1601-1607.
138. Mocco, J., *THERAPY Trial in ESO Conference.* 2015: Glasgow.
139. Lapergue, B., et al., *Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2017. 318(5): p. 443-452.
140. Puetz, V., et al., *The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned?* Int J Stroke, 2009. 4(5): p. 354-64

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dierk Vorwerk für die Bereitstellung des Themas und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Die sehr gute, geduldige und freundliche Betreuung habe ich enorm geschätzt. Hervorheben möchte ich hier besonders die große Hilfestellung bei der Auswertung der Bilddaten und die Ermöglichung der Teilnahme an einem wissenschaftlichen Kongress.

Weiterhin möchte ich auch dem Chefarzt der Klinik für Neurologie Herrn Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn meinen ganz besonderen Dank ausdrücken für die gute Zusammenarbeit und die Zustimmung zur Verwendung der Patientendaten der neurologischen Klinik.

Vielen Dank auch an Dr. Rainer Dabitz aus der Abteilung für Neurologie, der mir den Einstieg in die Arbeit erleichtert hat und bei der Auswertung der Daten eine große Hilfe war.

Nicht zuletzt will ich auch meinen Eltern danken für ihre unerschöpfliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Arnold, Johanna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Klinische Ergebnisse nach mechanischer Rekanalisation bei akutem Hirninfarkt

selbständig 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, 06.04.2020

Ort, Datum

Johanna Arnold

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand