

Aus dem Institut für Diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Liebig

**Thrombektomie im späten Zeitfenster:
Eine retrospektive Analyse der
DAWN- und DEFUSE 3-Kriterien im klinischen Alltag
innerhalb der multizentrischen German Stroke Registry
(GSR)**

Dissertation

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

vorgelegt von

Hanns Jörg Korbinian Scherling

aus

München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. Franziska Dorn

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Christian Opherke

Prof. Dr. Louisa von Baumgarten

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Moriz Herzberg

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung.....	6
Abstract	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	11
1.1 Epidemiologie.....	11
1.2 Definition.....	12
1.3 Ätiologie und Klassifikation	12
1.4 Klinik	15
1.5 Gefäßanatomie des vorderen Kreislaufs	17
1.6 (Patho-)Physiologie.....	21
1.7 Präklinisches Management	23
1.8 Radiologische Diagnostik	26
1.9 Therapie des ischämischen Schlaganfalls.....	32
2. Zielsetzung	46
3. Patient:innen und Methoden	47
3.1 Konzept und Rahmen der Studie	47
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	48
3.3 Epidemiologische Daten.....	48
3.4 Präinterventionelle Daten.....	49
3.5 Therapie.....	56
3.6 Postinterventionelle Variablen	57
3.7 Quantitative Variablen	57
3.8 Bias	57
3.9 Statistische Methoden	59
4. Ergebnisse	61
4.1 Populations-Selektion.....	61
4.2 Studienpopulation.....	62

Inhaltsverzeichnis

4.3	Deskriptive Statistik.....	64
4.4	Statistische Analysen zum primären Endpunkt	70
4.5	Regressionsergebnisse	73
5.	Diskussion	80
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	80
5.2	Diskussion der Methoden	80
5.3	Diskussion der Ergebnisse	81
5.4	Ausblick	83
	Literaturverzeichnis	84
	Anhang	96
5.5	NIHSS	96
5.6	Modified Rankin Scale	97
5.7	mTICI-Score	98
	Danksagung.....	99
	Affidavit	100
	Publikationsliste	101

Zusammenfassung

Hintergrund. In den letzten Jahren hat sich die endovaskuläre mechanische Thrombektomie (EVT) zu einer etablierten Therapieoption bei Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall aufgrund eines akuten Verschlusses eines großen Gefäßes der vorderen Zirkulation (engl. **acute Large Vessel Occlusion = aLVO**) entwickelt. Ein positiver Effekt auf das klinische Ergebnis konnte in randomisierten Studien auch bei Therapien im fortgeschrittenen Zeitfenster von bis zu 24 Stunden nach Einsetzen der klinischen Symptome belegt werden (DAWN- und DEFUSE 3 trial). Der Ansatz, den die Autor:innen der Studien verfolgten, geht von einem positiven Effekt der mechanischen Thrombektomie bei Patient:innen mit einem günstigen radiologisch-klinischen Mismatch unter Berücksichtigung des Alters aus. Die vorliegende Arbeit versucht diese Ansätze mit Daten aus dem klinischen Alltag zu reproduzieren. Ein weiteres Augenmerk richtet sich auf die Ausarbeitung von möglichen prädiktiven Faktoren für ein gutes klinisches Ergebnis.

Methoden. Es wurden retrospektiv Falldaten von Schlaganfall-Patient:innen aus der multi-zentrischen German Stroke Registry (GSR) untersucht, die mittels EVT im fortgeschrittenen Zeitfenster therapiert wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug 90 Tage. Um das Ergebnis numerisch einzuordnen, wurde die modifizierte Rankin Skala (mRS) verwendet. Die Patient:innen wurden in Hinblick auf die zu überprüfenden Einschlusskriterien für eine mechanische Therapie eingeteilt.

Ergebnisse. Innerhalb des Datensatzes von 1917 kompletten Fällen wurden 208 (11%) Patient:innen innerhalb des zu untersuchenden Zeitraums von 6 – 24 Stunden behandelt und entsprachen dem grundsätzlichen Anforderungsprofil. Innerhalb dieses Kollektivs konnten 52 Fälle einer DAWN-DEFUSE 3-Kohorte (DD-like) zugeordnet werden (25%). In 29 Fällen konnten die Kriterien nicht erfüllt werden (14%). Diese wurden in eine Vergleichskohorte eingeschlossen (DD-unlike). Die restlichen 129 Fälle (62%) konnten wegen fehlender Perfusionsdaten nicht in eine der beiden Gruppen eingeteilt werden und dienten der Sekundäranalyse. Ein gutes klinisches Ergebnis war in der DD-like Kohorte nicht signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe. (27% vs. 20%; $p = .343$). Jedoch konnte ein signifikant niedrigeres Risiko für schlechte Ergebnisse verzeichnet werden. (DD-like & mRS 90d 5-6; OR: 0,37; $p = .04$ vs. DD-unlike & mRS 90d 5-6; OR: 2,73; $p = .04$) Patient:innen der Vergleichsgruppe hatten durchschnittlich häufiger zerebrale Blutungskomplikationen (33% vs. 12%).

Schlussfolgerung. Innerhalb des untersuchten Datensatzes kann die hohe Rate an Patient:innen mit funktioneller Unabhängigkeit der Vergleichsstudien nicht erreicht werden. Die Qualifikationskriterien der Studien bieten sich damit im klinischen Alltag nicht als Prädiktoren für ein gutes Ergebnis an. Ein klinisch schlechtes Ergebnis kann jedoch seltener erwartet werden bei Patient:innen, die die Einschlusskriterien der randomisierten Studien erfüllen. Patient:innen, die mittels Perfusionsbildgebung für eine EVT ausgewählt wurden, hatten tendenziell seltener ein funktionell gutes klinisches Ergebnis am Ende der Beobachtungsphase als Patient:innen, die keine Perfusionsbildgebung vor EVT erhalten haben. Diese Tatsache korreliert mit der längeren Diagnostik- und Therapiedauer.

Abstract

Background. In recent years a variety of studies highlighted the importance of the endovascular thrombectomy (EVT) for patients with an ischemic stroke due to an acute occlusion of a vessel in the anterior circulation (aLVO). There may be uncertainty as to how the appropriate EVT-patient should be determined. According to the DAWN and DEFUSE 3-Trials EVT is effective in selected patients with aLVO of up to 24 hours after last seen well (LSW). The main criterium for selecting patients was an adequate result in perfusion imaging. The eligibility is complex and needs validation in a real-life setting.

Methods. Data of 1917 patients was provided by the multicenter German Stroke Registry and was analysed retrospectively. A general cohort of 208 participants was formed (11%). These patients presented an aLVO-Stroke within 6 – 24 h and had acceptable baseline-characteristics. 52 patients fitted within the strict DAWN/DEFUSE 3-qualification-criteria (Group 1; DD-like; ~ 2.7%). Results were compared with a group of 27 ineligible patients (Group 2; DD-unlike; 1.4%) and a third group that consisted of 129 participants who mostly disqualified because of the non-existence of perfusion imaging (Group 3; NDND; ~ 6.7%). Primary endpoint was declared as the examination performance on the 90. day after thrombectomy. According to the DAWN / DEFUSE 3 studies, this was described on the modified Rankin Scale (mRS). A good result was defined as a functional independence (mRS-90d: 0-2).

Results. Neither the DD-like nor the DD-unlike group could compete with the good results of the clinical comparative studies (mRS-90d 0-2; DD-like: 20% vs. DD-unlike: 27%; $p=.343$). Nevertheless DD-like patients had a significantly lower risk of a bad outcome (mRS-90d 5-6; OR: 0.37 [0.14 – 0.97]; $p=.04$). DD-unlike patients had significantly more intracerebral hemorrhages (ICH) than other groups (33% vs. 12%) and a higher risk of a bad outcome (OR: 2.73 [1.03-7.20], $p=.04$). The suspected predictors for a good outcome could not be reproduced (DAWN-eligibility: $p=.957$; DEFUSE 3-eligibility: $p=.252$).

Conclusion. The high rate of positive clinical results after 90 days described by DAWN/DEFUSE 3 could not be seen within the dataset on hand. The DAWN- or DEFUSE-3-eligibility could not be reproduced as a predictor for a good outcome but was positively correlated with lower rates of bad clinical outcomes. Patients triaged with neuroimaging other than perfusion showed a trend for shorter reperfusion times and higher rates of physical independence after 90 days.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmente der Arteria carotis interna.....	18
Abbildung 2: Circulus arteriosus Willisii	19
Abbildung 3: ASPECTS Diagnose-Regionen	28
Abbildung 4: Geborgenes Thrombusmaterial	37
Abbildung 5: Thrombektomie-Studiensynopsis aus dem Jahr 2015	43
Abbildung 6: Automatische eASPECTS-Bestimmung	50
Abbildung 7: Bestimmung des Baselinevolumens	51
Abbildung 8: Kontrolle der Bewegungskorrektur	52
Abbildung 9: Segmentierung	52
Abbildung 10: Gefäßdefinition	53
Abbildung 11: Arterielle Inputfunktion	54
Abbildung 12: Überblick des Perfusionsdefizits.....	55
Abbildung 13: Patientenselektion	63
Abbildung 14: Therapieergebnisse der Studiengruppen	72
Abbildung 15: Visuelle Inspektion der Variablen Alter und NIHSS	74
Abbildung 16: Forestplot	75
Abbildung 17: Lineare Regression zwischen Alter und Outcome	76
Abbildung 18: Lineare Regression zwischen NIHSS und Outcome	77
Abbildung 19: Lineare Regression zwischen ASPECT-Score und Outcome	78
Abbildung 20: Lineare Regression zwischen Infarktkerngröße und Outcome	79
Abbildung 21: National Institutes of Health Stroke Scale	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Methodische Hauptcharakteristika und Outcome DAWN / DEFUSE-3	45
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Studienpopulation	65
Tabelle 3: Übersicht der Therapieergebnisse nach Gruppeneinteilung.....	71
Tabelle 4: modified Rankin-Skala (modifiziert nach van Swieten; 1988)	97
Tabelle 5: mTICI-Score (Adaptiert nach Zaidat, 2003)	98

Abkürzungsverzeichnis

(s)ICH	(Symptomatic) intracranial hemorrhage	DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
A.	Arteria	DS	Drip and Ship
ACA	Arteria cerebri anterior	DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
ACC ..	<i>Arteria carotis communis</i> ; engl. common carotid artery	ECASS-III	European Cooperative Acute Stroke Study III
ACE...	Arteria carotis externa; External carotid artery	ESCAPE.....	Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke
ACI	Arteria carotis interna; internal carotid artery	ESUS	engl. Embolic Stroke of undetermined Source
ACM	Arteria cerebri media	EVT.....	Endovaskuläre Thrombektomie
ADAPT	A Direct Aspiration First Pass Technique	EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial
AHA	American Heart Association	F	French gauge
AIF	engl. Arterial input function	FK	Führungskatheter
aLVO	anterior Large Vessel Occlusion	FPE	First Pass Effect
ANOVA.....	Analysis of Variance	GSR	German Stroke Registry
ASPECTS	Alberta stroke program early CT score	HERMES	Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials
BA	Basilarisarterie	HU	Hounsfield-Unit
CBF	engl. Cerebral Blood Flow	ITN	Intubationsnarkose
CPP	engl. Cerebral Perfusion Pressure	IVT	Intravenöse Thrombolyse
CSC.....	Comprehensive Stroke Center	KM	Kontrastmittel
CT	Computertomograph(ie)	LSW	Last seen well
CT-A	CT-Angiographie	M1	Erstes Segment Arteria cerebri media
DAWN ..	DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo	M2	Zweites Segment Arteria cerebri media
DD-like	DAWN / DEFUSE 3 ähnlich	MDCT	engl. <i>Multi-detector Computed Tomography</i>
DD-unlike	DAWN / DEFUSE 3 unähnlich	MIP	Maximale Intensitäts-Projektion
DEFUSE 3	Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke		

MMR	Mismatch-Ratio	PCA.....	Arteria cerebri posterior
MMV	Mismatchvolumen	PCOM	Arteria communicans posterior
MR-A	Magnetresonanz-Angiographie	P-CT	Perfusions-CT
MRCLEAN.....	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands	pmRS	pre-Stroke modified Rankin-Scale
mRS	modified Rankin Scale	PROACT-II	A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke
MRT	Magnetresonanz-Tomographie	PSC	Primary Stroke Center
MSU	Mobile Stroke Unit	rCBF	relative Cerebral Blood Flow
mTICI.....	Modified treatment in cerebral ischemia score	ROI	Region of interest
MTT	Median Transit Time	rt-PA.....	engl. recombinant tissue Plasminogen Activator
n	Anzahl	SAB	Vide, Subarachnoidalblutung
NASCET.....	The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	SAVE.....	Stent Retriever Assisted Vacuum locked Extraction
NCCT	Non-contrast computed tomography	SO	Symptom onset; Symptombeginn
NDND.	Vide Non-DAWN / Non-DEFUSE 3 ähnlich	STEMO.....	Stroke-Einsatz-Mobil
NIHSS.....	National Institutes of Health Stroke Scale	SWIFT-PRIM.....	Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke	TAR.....	Tissue At Risk
NNT	Number Needed to Treat	Tmax	Time to Maximum
NVT	Non-Viable Tissue	TOAST	Trial of Orgins in Acute Stroke Treatment
OR	Odds Ratio	VHF	Vorhofflimmern
p=	Signifikanzwert		

1. Einleitung

„Der Schlaganfall teilte mein Leben ein für alle Mal in zwei Hälften“

So wird Wolfgang Niedecken in einem Radio-Interview im November 2020 zitiert (1). Niedecken ist Gesicht und Stimme der kölschen Rock-Band „BAP“. Er erlitt im November 2011 im Alter von 60 Jahren einen ischämischen Schlaganfall und wurde dank der Umsicht seiner Familie umgehend in die Kölner Uniklinik eingewiesen, wo das Team der Neuroradiologie eine endovaskuläre Thrombektomie (EVT) durchführte (2; 3) Ein halbes Jahr später konnte Niedecken ohne signifikante Residuen wieder in gewohnter Manier drei Stunden auf der Bühne stehen und sich vor ausverkauftem Haus in Hochform präsentieren (4).

1.1 Epidemiologie

Jedes Jahr erleiden ca. 270.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall (5). Die Inzidenz liegt damit bei etwa 250 / 100.000 Einwohner:innen, wobei die Altersgruppe der über 60-jährigen mit einem Anteil von etwa 80% besonders häufig betroffen ist (6, S. 190).

Ischämische Schlaganfälle machen etwa 80-85 % der Fälle aus und sind damit sehr viel häufiger als hämorrhagische Schlaganfälle (7).

Im ersten Jahr nach dem Akutereignis können nur die wenigsten Patient:innen einen ähnlich guten Verlauf wie Wolfgang Niedecken vorweisen. Ein Drittel der Patient:innen verstirbt in diesem Zeitraum und macht den Schlaganfall zur dritthäufigsten Todesursache in Deutschland (5).

Ein weiteres Drittel sieht sich mit bleibenden Schäden konfrontiert und ist im Alltag ganz oder teilweise auf Hilfe angewiesen. Etwa 700.000 Patient:innen und deren Angehörige in Deutschland haben derzeit mit den teilweise schweren körperlichen und geistigen Folgeschäden zu kämpfen (6, S. 190). Weltweit stellt der Schlaganfall den wichtigsten Faktor für eine dauerhafte funktionelle körperliche Behinderung dar.

Die gesundheitsökonomische Belastung durch Schlaganfälle ist außerordentlich hoch: so betrug im Jahr 2004 die volkswirtschaftliche Aufwendung in Deutschland insgesamt ca. 7,1 Mrd. Euro, wobei stationäre Aufenthalte ca. 1,6 Mrd. Euro, Rehabilitationskosten etwa 1,5 Mrd. Euro und anschließende ambulante Behandlungen ca. 2,8 Mrd. Euro verursachten. Die teilweise sehr aufwendige Pflege der Patient:innen kostete 1,2 Mrd. Euro. Die durchschnittlichen Lebenszeitkosten belaufen sich auf rund 43.000 Euro pro Kopf (8).

Die Überalterung der Gesellschaft im Rahmen des demographischen Wandels und der medizinische Fortschritt wird mit hoher Wahrscheinlichkeit eine weitere Zunahme der Kosten bedingen. Interpolierte Daten einer Auswertung des hessischen Schlaganfallregisters rechnen allein für dieses Bundesland mit einer deutlichen Zunahme der Inzidenz um 68% bis zum Jahr 2050. Der überwiegende Anteil der Patient:innen wird dann älter als 74 Jahre sein (8).

Zum Weltschlaganfalltag 2020 konnte jedoch auch eine positive Entwicklung aufgezeigt werden: so wurde in diesem Zusammenhang eine Halbierung der Mortalitätsrate des Schlaganfalls in Deutschland im Laufe der letzten 15 Jahre festgestellt (9).

1.2 Definition

Einem ischämischen Infarkt liegt eine akutes zerebrales Perfusionsdefizit mit Untergang von neuronalem Gewebe zugrunde (10). Wie eingangs erwähnt, unterscheidet man hierbei die ischämische von der hämorrhagischen Ätiologie. Dem ischämischen Schlaganfall (engl.: ischemic stroke) liegt eine Durchblutungsstörung im Rahmen eines Verschlusses oder einer hochgradigen Stenose einer hirnversorgenden Arterie zugrunde. Hämorrhagische Schlaganfälle können im Gehirngewebe (Parenchym) selbst auftreten (intrazerebrale Hämorrhagie; ICH) oder andere intrakranielle Kompartimente betreffen (z.B. Subarachnoidalblutung, SAB) (7).

Bei mehr als zwei Dritteln aller ischämischen Insulte ist die Gehirnperfusion innerhalb der vorderen Zirkulation beeinträchtigt. Die mittlere Hirnschlagader (A. cerebri media, ACM; engl. middle cerebral artery = MCA) ist dabei das am häufigsten betroffene Gefäß (12).

Diese Abhandlung befasst sich mit der Diagnostik und Behandlung von ischämischen Schlaganfällen der vorderen Zirkulation.

1.3 Ätiologie und Klassifikation

Zum aktuellen Stand sind mehr als 150 Schlaganfallursachen bekannt. In der Literatur sowie klinisch werden diese nach den TOAST-Kriterien in fünf Kategorien subsumiert (11).

1.3.1 Atherosklerose und Stenose

Durch atherosklerotische Gefäß-Veränderungen können auch gehirnversorgende Arterien geschädigt werden. Das Risiko hierfür steigt mit dem Alter stark an. Man unterscheidet je nach Manifestationsort Makro- von Mikroangiopathien. Makroangiopathien können zu relevanten Stenosen, kompletten Verschlüssen der großen gehirnversorgenden Gefäße mit entsprechend eingeschränkter Perfusion oder zu arterio-arterielle Embolien führen.

Die Entstehung einer arteriosklerotischen Stenose ist auf Endothelschäden und einen pathologischen Cholesterinmetabolismus zurückzuführen. Eine häufig betroffene Lokalisation ist die Carotisbifurkation, also die Teilungsstelle der A. carotis communis in die Aa. carotis interna und externa. Ausbildung einer Stenose prädisponiert (6, S. 194).

Kommt es im Rahmen einer höhergradigen Carotis-Stenose zu einer hämodynamisch relevanten Unterschreitung des Perfusionsdruckes, werden bei unzureichender Kollateralversorgung neurologische Defizite manifest. Diese symptomatischen Stenosen sollten gefäßchirurgisch durch eine operative Versorgung mittels Carotis-Endarteriektomie (CEA) oder endovaskulär mittels stentgestützter Carotis-Angioplastie (CAS) therapiert werden (12).

Die Kombination einer Carotis-Stenose oder eines Carotis-Verschlusses mit einem Gefäßverschluss einer intrakraniellen Arterie wird Tandem-Stenose bzw. Tandem-Verschluss genannt (6, S. 194; 12).

Der Grad einer Carotis-Stenose wird mittels NASCET-Methode klassifiziert. Hierzu werden die

Diameter des minimalen residuellen Lumens (N) sowie des (normalen) distalen Lumens (D) erhoben. Der ermittelte Wert wird in Prozent nach NASCET angegeben und berechnet sich folgendermaßen: $\text{Stenosegrad} = (1 - N [\text{mm}] / D [\text{mm}]) / 100$ (13).

Mit einer Einschränkung von 70 – 80 % gilt eine Stenose als hochgradig. Zwischen 80 – 90 % spricht man von einer höchstgradigen Verengung. Eine Stenose über 90 % wird filiform genannt (6, S. 194).

1.3.2 Kardoembolien

Häufigste Ursachen eines Gefäßverschlusses der vorderen Zirkulation sind kardiale oder arterio-arterielle Thrombembolien (14).

Etwa die Hälfte dieser Embolien entsteht durch Vorhofflimmern (VHF), der mit Abstand häufigsten Herzrhythmusstörung (Prävalenz 4 – 9 %) (17).

Vorhofflimmern erhöht das relative Schlaganfallrisiko signifikant (OR: 4,05) und ist für etwa 15 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich (15). Bei der Altersgruppe der über 60-jährigen ist bereits jeder dritte Schlaganfall mit einem VHF in Verbindung zu bringen. Weitere thrombogene Ursachen sind unter anderem akute Herzinfarkte, Stenosen der Mitralklappen, Endokarditiden oder ein persistierendes Foramen ovale für paradoxe Embolien (16).

1.3.3 Lakunäre Infarkte

Mikroangiopathische Gefäßveränderungen haben meist kleinere lakunäre Infarkte ohne kortikale Dysfunktion zur Folge. Hauptursächlich sind arterielle Hypertension und metabolische Stoffwechselstörungen, wie etwa Diabetes mellitus (14).

1.3.4 Andere Blut-/ Gefäß-Erkrankungen

Vaskulitiden, Thrombophilien, Dissektionen oder ähnliche grundlegende Krankheitsbilder sind seltene Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall und werden in dieser Gruppe klassifiziert (16).

1.3.5 Kryptogene Infarkte

Falls keine oder mehrere konkurrierende Ursachen eruiert werden können, wird der kryptogene Infarkt vermutet (16).

Etwa jeder vierte Schlaganfall wird als kryptogen eingeschätzt. In vielen Fällen wird trotzdem ein embolisches Ereignis vermutet. Diese werden dem Forschungs-Konzept des ESUS (Embolic Stroke of undetermined Source) zugeschrieben (17).

1.3.6 Wichtige Risikofaktoren

In der INTERSTROKE-Studie(18) wurden potenziell modulierbare Faktoren evaluiert, die mit dem Auftreten eines Schlaganfalls (ischämisch wie hämorrhagisch) in Verbindung stehen. Hierbei zeigte sich der Stellenwert von so genannten Lifestyle-Faktoren.

Zu den Faktoren, die das Schlaganfallsrisiko signifikant erhöhen, zählen arterielle Hypertonie (OR 2,98), Dyslipoproteinämie (OR 1,84), Adipositas (OR 1,44), psychosoziale Faktoren (OR 2,20), Rauchen (OR 1,67), Herzerkrankungen (OR 3,17), schwerer Alkohol-Abusus (2,09) sowie Diabetes mellitus (OR 1,16).

Regelmäßige körperliche Aktivität (OR 0,60) und die Einhaltung einer gesunden Diät (OR 0,60) wirken sich hingegen negativ auf die Entstehung der Erkrankung aus.

Für ischämische Infarkte werden Vorhofflimmern (OR 4,59), Rauchen (OR 2,98), Dyslipoproteinämie (OR 2,19) und Diabetes (OR 1,13) als besonders wichtig herausgestellt, während die arterielle Hypertonie zwar als Risikofaktor für beide Entitäten steht, jedoch eher das Auftreten von Hämorrhagien begünstigt (15).

Ein positiver Einfluss einer antidiabetischen Therapie konnte nicht signifikant dargestellt werden (18).

Als nicht beeinflussbare Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall gelten männliches Geschlecht, Alter und eine genetische Disposition. Ab einem Alter von 55 Jahren verdoppelt sich das Schlaganfall-Risiko mit jeder weiteren Lebensdekade (6, S. 192).

1.4 Klinik

Die Ausprägung und Art der klinischen Symptome eines ischämischen Schlaganfalls sind maßgeblich von der Verschlusslokalisation und der Thrombuslast abhängig. Das Ausmaß wird auch durch die Ausprägung von Kollateralkreisläufen (z.B. leptomeningeale Anastomosen) bestimmt und ob eventuell sogenannte Perforatoren betroffen sind, die die Basalganglien versorgen (12).

1.4.1 Fokal-neurologisches Defizit

Ischämische Infarkte können sich also in einer Vielzahl von Symptomkonstellationen manifestieren. Spezifisch sind jedoch akut auftretende fokale-neurologische Defizite. Hirninfarkte der vorderen Zirkulation zeigen in den meisten Fällen eine unilaterale motorische Schwäche durch die Beeinträchtigung des corticospinalen Traktes. Das gleichzeitige Auftreten eines sensiblen Defizits durch Affektion des spinothalamischen Traktes ist typisch. Sowohl Sprachproduktion als auch Sprachverständnis können beeinträchtigt sein. Ein monokulares Visusdefizit kann bei einer ischämischen Schädigung der Retina oder des Nervus opticus auftreten. Hemianopsien können durch Infarzierung von Nervengewebe entstehen, die der Sehbahn oder dem Sehzentrum angehören (19).

Ein sogenanntes Mediasyndrom imponiert klinisch mit brachio-fazialer Hemiparese, Dysarthrie bzw. kompletter Aphasie und / oder Neglect (6, S. 201).

1.4.2 NIHSS

Die National Institute for Health Stroke Scale (NIHSS) wird als standardisierter Parameter zur Beurteilung der klinischen Ausprägung eines Schlaganfalls angewandt. Der Test umfasst 13 Punkte, die in kurzer Zeit abgefragt werden können. Höhere Punktzahlen sind mit einem schwerwiegenderen neurologischen Defizit vereinbar. Die Skala reicht von 0 – 42 Werte-Punkten (20; 21). Der initiale NIHSS-Wert und das finale Läsionsvolumen korrelieren eng (23).

Die Erhebung des NIHSS-Wertes wird in den aktuellen Schlaganfall-Leitlinien empfohlen (22; 23).

Eine Abbildung aus der Originalarbeit von Brott und Adams gibt einen Überblick über die Einteilung des NIHSS (Anhang 6.1).

1.4.3 Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Bereits Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts befasste sich Dr. John Rankin am Stobhill Hospital in Glasgow mit der Frage, wie das klinische Ergebnis und die Prognose von Schlaganfall-Patient:innen erfasst werden kann.

Seine Idee war es, Schwellenwerte im Grad der körperlichen Beeinträchtigung auszumachen, welche für einen Schlaganfall verantwortlich gemacht werden können. Er schlug eine Ordinalskala mit sechs Stufen vor. Stufe 0 bedeutet die vollständige Rekonvaleszenz. Eine funktionelle Unabhängigkeit wird mit Werten von 0 – 2 beschrieben. Diese setzt keine signifikanten Aktivitätseinschränkungen im Alltag voraus. Ungünstige Verläufe werden mit hohen Werten ausgedrückt, wobei ein mRS von 5 einen Zustand von Bettlägerigkeit, Inkontinenz und die Bedürftigkeit ständiger Betreuung beschreibt (24).

In der heute üblichen Version, modifiziert nach van Swieten, bildet ein mRS von 6 den Tod in Folge des Schlaganfalls ab (27).

2003 wurde in einem Consensus für zukünftige Schlaganfallstudien die standardisierte Erhebung der modified Rankin Scale (mRS) empfohlen. Dabei beschreibt ein mRS-Wert von 0-2 eine funktionelle Unabhängigkeit im Alltag (und somit ein günstiges Therapieergebnis) 90 Tage nach der Therapie (mRS90d). Die Mortalität wird mit mRS90d: 6 erfasst. Auch die Erhebung des Maßes an körperlichen Beeinträchtigungen vor dem Schlaganfall (pmRS; pre Stroke modified Rankin Scale) sollte abgefragt werden, um eventuelle Shiftanalysen erstellen zu können (25).

Die modifizierte Rankin-Skala wird in Tabelle 4 (Anhang 6.2) gezeigt.

1.5 Gefäßanatomie des vorderen Kreislaufs

Das Gehirngewebe ist von einer intakten Blutzirkulation über zwei paarig angelegten Arterien abhängig.

Die Arteria Carotis Communis (ACC; engl. Common carotid artery= CCA) entspringt auf der linken Seite direkt aus dem Aortenbogen und rechts aus dem Truncus brachiocephalicus.

Eine hintere Strombahn wird aus den Schlüsselbeinarterien (Ae. subclaviae) über Vertebralarterien und Basilarisarterie (BA) gespeist.

Eine Einteilung der Versorgungsgebiete bezieht sich auf die zuführenden Arterien.

So unterscheidet man zwischen einer vorderen (Carotis-Media-Anterior-) und einer hinteren (Vertebralis-Basilaris-Posterior-) Zirkulation (6, S. 184).

Da diese Abhandlung auf die Behandlung ischämischer Schlaganfälle der vorderen Zirkulation fokussiert ist, werden die Erläuterungen diesbezüglich reduziert.

1.5.1 Extrakranielle Arterien

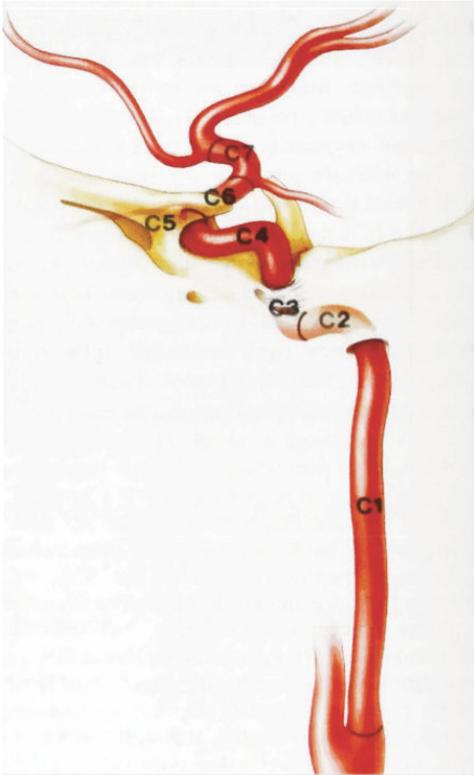
Die ACC teilt sich auf Höhe des Schildknorpels in eine Arteria carotis interna (ACI; engl. Internal carotid artery = ICA) und eine Arteria carotis externa (ACE; engl. External carotid artery = ECA) auf. Diese Lokalisation wird auch Carotisbifurkation genannt. Sie stellt aufgrund von außerordentlichen Strömungsverhältnissen einen Prädispositionsort für arteriosklerotische Gefäßplaques dar.

Die ACE versorgt vor allem das Viszerokranium, Halsorgane und Muskulatur. Sie findet im späteren Verlauf über eine Anastomose am Augwinkel Anschluss an das intrakranielle Arteriensystem.

Die ACI gibt in der Regel bis zum Durchtritt durch das Neurokranium keine weiteren Äste ab und versorgt im Wesentlichen das Gehirngewebe der vorderen Zirkulation. (6, S. 185)

Eine Einteilung des Gefäßes ist je nach Nutzen und Fachrichtung unterschiedlich.

Die neurochirurgische Einteilung nach Bouthillier klassifiziert sieben Segmente (26).



- C7: Terminales Segment
- C6: Ophthalmisches Segment
- C5: Clinoidales Segment
- C4: Kavernöses Segment
- C3: Lacerum-Segment
- C2: Petröses Segment
- C1: Zervikales Segment

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Segmente der Arteria carotis interna
Quelle: Bouthillier, van Loveren et al. 1996

1.5.2 Intrakranielle Arterien der vorderen Zirkulation

Im Sinus cavernosus beschreibt die ACI eine Schleife (Carotis-Siphon). In diesem terminalen Segment entspringt die A. ophthalmica und die Arteria communicans posterior (Pcom). Die A. ophthalmica findet im Verlauf Anschluss an den externen Carotis-Kreislauf. Die Pcom zieht nach okzipital und schlägt eine Brücke zur hinteren Zirkulation.

Das Carotis-T beschreibt die Endstrecke der ACI. Hier teilt sich die ICA in die A. cerebri anterior (ACA) und media (ACM) ab. Nach Kaliberstärke stellt die ACM im eigentlichen Sinne eine Fortsetzung der ACI dar (6, S. 185).

Funktionell können Zirkumferenz- von Perforator-Arterien unterschieden werden.

Zirkumferenz-Arterien entspringen den basalen Segmenten der großen Hirnarterien und verlaufen auf der Gehirnoberfläche (piale Arterien). Hier werden kleine Endarterien abgegeben, die sich ihren Weg zu nahegelegenen Kortexabschnitten bahnen (6, S. 185).

Der Verlauf der ACM wird nach neurochirurgisch-funktionellen Landmarken eingeteilt, aus denen keine hämodynamischen Aspekte abgeleitet werden können. Das horizontal verlaufende M1-Segment wird in Anteile proximal und distal der Bifurkation eingeteilt. Sobald die ACM den Sulcus lateralis (Sylvische Fissur) erreicht, wird sie als M2- oder insuläres Segment geführt. Auf der Innenseite des Operculums verläuft das M3-Segment bis zu den Cortices. Sobald die Endäste die Großhirnrinde erreicht haben, werden sie als M4-Arterien bezeichnet (14; 27).

1.5.3 Kollateralkreisläufe

Kollateralkreisläufe haben einen großen Einfluss auf den ätiologischen Charakter eines Schlaganfalles und können im Einzelfall das funktionelle Outcome bestimmen (6, S. 185; 28).

Wichtige Kollateralen sind die physiologische Anastomose zwischen ICA und ECA, der Circulus arteriosus cerebri sowie leptomeningeale Anastomosen (6, S. 188).

1.5.3.1 *Circulus arteriosus cerebri*

Vordere und hintere Strombahnen vereinigen sich über einen pentagonalen Anastomosenring an der Schädelbasis. Dieser wird Circulus arteriosus cerebri oder, nach seinem englischen Erstbeschreiber Thomas Willis, Circulus arteriosus Willisii genannt. Dieser identifizierte drei arterielle Anastomosen.

Für den hinteren Anteil wird pro Seite über eine Pcom eine Brücke zwischen Arteria cerebri posterior (PCA) und ACI geschlagen. Frontal verbindet eine unpaare Arteria communicans anterior die beiden ACAs.

Dieser Versorgungsring soll eine vitale Perfusion des Gehirngewebes sicherstellen, selbst bei Abnahme der Durchblutung aus einem Teil der einspeisenden Strombahnen. Die folgende Übersicht nach Gelmers stellt die genannte Versorgungssituation an der Schädelbasis dar (29, S. 11).

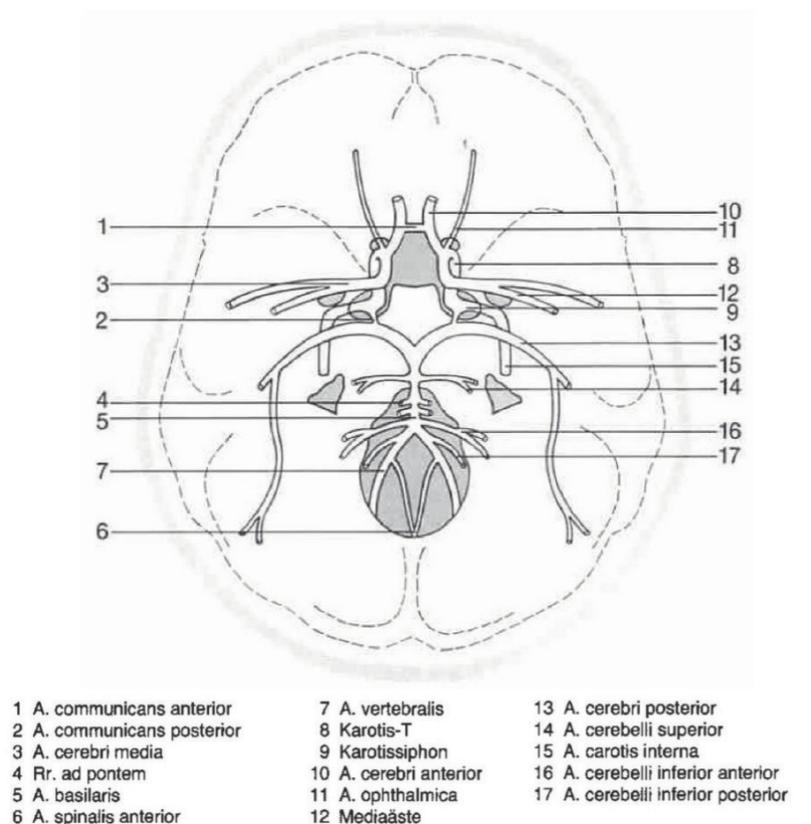


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der arteriellen Hirngefäße durch den Circulus arteriosus Willisii
Quelle: Gelmers 1989 - Zerebrale Ischämien

1.5.3.2 Leptomeningeale und kortikale Anastomosen

In den anterioren und posterioren Grenzzonen bilden Endäste der ACM Grenzstromgebiete mit distalen Anteilen der ACA bzw. PCA aus. Diese werden leptomeningeale Anastomosen oder pia-
le Anastomosen genannt (6, S. 185). Diese können im Falle einer Verlegung einer großen Arterie einen verminderten Blutfluss im betroffenen Gebiet ermöglichen. Es gibt jedoch interindividuell große Unterschiede in Ausprägung und im möglichem Bypass-Volumen (30).

1.6 (Patho-)Physiologie

1.6.1 Physiologische Grundlagen

Der Erhalt und die Funktion von vitalem Gewebe ist von einer ausreichenden Mikrozirkulation abhängig. Gehirngewebe nimmt in diesem Aspekt eine Sonderrolle ein und reagiert sehr sensibel auf hämodynamische Veränderungen. Obwohl es nur einen geringen Anteil am Körpergewicht ausmacht, beansprucht das Gehirn rund ein Fünftel des gesamten Sauerstoffbedarfs. Da neuronale Zellen häufigen Polarisationswechseln ausgesetzt sind, benötigen diese Zellen viel Energie zur Aufrechterhaltung des elektrischen Membranpotenzials. Diese Energie wird fast ausschließlich durch den Glukosemetabolismus gedeckt (29, S. 19).

Diese Umstände setzen ein funktionierendes System des Zu- und Abflusses von Blut und Metaboliten voraus.

Der zerebrale Blutfluss (CBF; engl.: Cerebral Blood Flow) ist maßgeblich für die kapilläre Perfusion des Gewebes verantwortlich. Als übliche Maßeinheit wird er in Millilitern Blut pro 100 Gramm Gehirngewebe pro Minute angegeben. Im physiologischen Zustand werden Werte zwischen ca. 60 – 80 ml/100g/min angenommen (6, S. 188).

Der arterielle Blutfluss ist im Wesentlichen von vier Variablen abhängig.

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) setzt sich aus Herzzeitvolumen und dem mittleren arteriellen Druck zusammen. Der periphere Gefäßwiderstand setzt sich aus dem intravasalen Gegen-
druck der Arterien und Arteriolen sowie dem intrakraniellen Druck zusammen.

In hydraulischer Analogie des Ohm'schen Gesetzes kann die Abhängigkeiten dieser Variablen dargestellt werden (29, S. 22).

$$I = \frac{U}{R} = \text{const.}$$

$$= I (\text{CBF}) = \frac{U (\text{CPP})}{R (\text{Gefäßwiderstand})}$$

1.6.2 Vom Perfusionsdefizit zum Infarkt

Beim thrombembolischen Verschluss einer Arterie steigt der periphere Widerstand im betroffenen Gefäß maximal an. Dies hat ein Absinken des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) distal des Verschlusses zur Folge. Konsekutiv sinkt der CBF. Die betroffenen Gefäße reagieren auf intravasale Ischämie-Metaboliten mit einer Vasodilatation.

Ab zerebralen Blutflussraten von ca. 20 ml/100g/min wird die Ischämieschwelle unterschritten. Schäden sind dann potenziell reversibel. Können die Kollateralkreisläufe ein weiteres Absinken des Blutflusses nicht abfangen, wird die Infarktschwelle unterschritten. Diese liegt bei etwa 8 – 10 ml/100g/min. Die betroffenen Zellen können das Zellmembranpotenzial nicht aufrechterhalten, mit dem Einstrom von Kalzium-Ionen überschreiten diese Zellen den Point of no return und es kommt zum irreversiblen Zelluntergang (6, S. 189; 29, S. 28).

1.6.3 Penumbra

Als Penumbra (lateinisch: Halbschatten) wird Gehirngewebe bezeichnet, das sich unter hypoxischen Bedingungen befindet. Der CBF ist unter eine kritische Schwelle gesunken und die Funktion der Zellen ist erloschen, das Membranpotenzial kann jedoch noch aufrechterhalten werden. Bei persistierender Ischämie besteht die Gefahr, dass diese Zellverbände zerstört werden. Die Penumbra beschreibt somit eine Grenzschicht zur zentralen Nekrosezone. Ein wesentliches Ziel der Schlaganfall-Therapie ist die Wiederherstellung eines physiologischen Perfusionsdruckes durch die Entfernung des Verschlusses (6, S. 188).

„Time is brain!“ Dieses zentrale Dogma der Schlaganfalltherapie unterstreicht, wie wichtig eine zeitnahe Reperfusion des betroffenen Gehirngewebes ist. Es wird angenommen, dass während eines Schlaganfalles der vorderen Zirkulation, etwa 1,9 Millionen Neuronen pro Minute den Zelltod finden (31).

1.7 Präklinisches Management

1.7.1 Rettungskette / Schlaganfallnetzwerke

Die bisher geltenden Leitlinienempfehlungen zur Akuttherapie eines ischämischen Schlaganfalls der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2012 befinden sich derzeit in Revision. Die aktuellen Empfehlungen der American Heart Association (AHA) aus dem Jahre 2019 betonen einmal mehr den außerordentlichen Wert der Zeitspanne zwischen Symptom- und Therapiebeginn (22). Um diese Differenz so gering wie möglich zu halten, müssen die Zahnräder einer viergliedrigen Rettungskette reibungslos ineinandergreifen (6, S. 218).

So gilt es die breite Öffentlichkeit über mögliche Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls durch Public Health Programme zu schulen und bei Verdacht den zeitnahen Notruf in der Leitstelle abzusetzen (32).

Weiterhin ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, alle Mitarbeiter:innen der Rettungskette auf die strikte Vermeidung von Zeitverzögerungen zugunsten eines raschen Transportes in das nächste qualifizierte Versorgungszentrum zu sensibilisieren (22).

Mit der Bildung von Schlaganfallnetzwerken wie dem bayrischen NEVAS konnte eine vielversprechende Kommunikationsplattform zwischen Mitarbeiter:innen des Rettungsdienstes, der Leitstellen sowie kooperativen Krankenhäusern und Kliniken etabliert werden. Derzeit gibt es allein in Bayern vier solcher Programme in deren Kreise fortlaufend neue Zentren aufgenommen werden. Vor allem den Auswirkungen der Minderversorgung auf dem Land mit Zentren, die eventuell mechanisch in die Therapie der Patienten eingreifen könnten, versucht man damit entgegenzutreten (33).

Von der AHA werden zwei Ebenen zur Zertifikation teilnehmender Kliniken eines Netzwerkes vorgeschlagen.

Ein Comprehensive Stroke Center (CSC) kann neurologische, neuroradiologische und neurochirurgische Therapiemöglichkeiten bereitstellen. Es erfüllt den Anspruch der Maximalversorgung. Ein Primary Stroke Center (PSC) sollte die Patient:innen mit einer neurologischen Notfallversorgung inklusive intravenöser Lyse-Applikation (IVT) versorgen können (22).

1.7.2 Telemedizinische Anbindung im Rettungsdienst

Um die präklinische Dauer auf ein Minimum zu begrenzen, empfiehlt es sich, die Teilnehmer:innen aus dem Bereich des Rettungsdienstes, der Leitstellen sowie der Krankenhäuser und Kliniken auf eine Kommunikationsplattform zu setzen. In den verschiedenen Schlaganfall-Netzwerken wurden solche telemedizinischen Protokolle initiiert. So ist es möglich auf Daten, Symptome, aktuelle Diagnostik und Werte sowie Bildgebung gemeinschaftlich behandelter Patient:innen zuzugreifen und sich so auf ein gemeinsames Procedere zu verständigen (33).

1.7.3 Diagnostik und Assessment im präklinischen Setting

Wie bei jeder anderen Erkrankung auch stellt die richtige Diagnose eine *conditio sine qua non* dar. Die Diagnostik eines ischämischen Schlaganfalls im präklinischen Setting kann schwierig sein, da sich auch Verschlüsse der großen Gefäße klinisch initial mit nur geringfügigen Beeinträchtigungen präsentieren können. In einer schwedischen Studie wurde die Sensitivität der präklinischen Diagnostik untersucht. Nur etwas mehr als die Hälfte von 454 untersuchten Patient:innen mit der finalen Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls wurden initial als solche erkannt (34).

Mit den Daten zur Studie ACT-FAST (35) konnte ein präklinischer Test entwickelt werden, der mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität 93,5% einen Verschluss der vorderen Zirkulation vorhersagen kann. Dieser stützt sich vor allem auf typische brachio-faziale Beeinträchtigungen eines Media-Infarktes. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei zuerst auf motorische Schwächen des Arms gelegt. Bei einer Affektion des rechten Arms wird auf Defizite der Sprache, bei der des linken Arms auf die Ausbildung eines Herdblickes oder eines Neglectes geachtet. Soweit die Diagnose eines Hauptstammverschlusses bildgebend bestätigt wird, wird die Eignung für eine endovaskuläre Behandlung abgefragt.

1.7.4 Triage und Transport

Das Wort „Triage“ ist dem Französischen entlehnt und wird in das Deutsche mit dem Wort Sortierung übersetzt. Im übertragenen Sinn bezeichnet man damit den Vorgang, Patient:innen einem geeigneten Therapieregime zuzuführen.

Kann ein obstruktiver Schlaganfall am Einsatzort diagnostiziert bzw. nicht ausgeschlossen werden, ist zu einem eiligen Transport in eine behandlungsfähige Klinik geraten. Beträgt die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und einer möglichen Lysetherapie weniger als 6 Stunden, so muss schnellstens eine solche evaluiert werden. Es stellt sich in der Praxis jedoch häufig die Frage, welches Krankenhaus das sinnvollste Transportziel darstellt.

1.7.4.1 „Drip and Ship“ versus „Mothership“

Mit dem Wissen um die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten muss das Notfallpersonal vor Ort entscheiden, welches *Procedere* gewählt wird.

Profitiert eine erkrankte Person von einem Direkttransport in ein Haus der Maximalversorgung, selbst wenn dieses weiter entfernt ist? (*Mothership*; MS).

Eine Variante dazu wäre der Umweg über ein Zentrum, das zwar keine Option der mechanischen Thrombektomie ausweist, jedoch die wichtige Lysetherapie initiieren könnte. Sollte sich

der Verschluss für eine EVT qualifizieren, könnte in Folge eine Weiterverlegung durch den Rettungsdienst erfolgen (Drip and Ship; DS) (36).

Sollten beide Krankenhäuser in etwa der gleichen Zeit erreichbar sein, empfiehlt es sich, die zu behandelnde Person direkt in das Haus der höheren Versorgungsklasse einzuliefern (24; 39; 40). Gerade in ländlichen Gegenden kann die Anfahrt in ein CSC lang sein. Hier zeigte sich, dass Patient:innen von der DS-Methode profitieren können, bevor sie in ein Thrombektomie-Zentrum weiterverlegt werden (37).

Eine Analyse des STRATIS-Datensatzes (Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke) untersuchte die Auswirkungen des Interhospitaltransfers auf das Therapieergebnis von Patient:innen mit einer EVT im Verlauf nach drei Monaten. Die Ergebnisse favorisierten eine Mothership-Strategie (38).

1.7.4.2 Mobile Stroke Units – Kommt der Berg zum Propheten?

Bereits 2003 befasste sich eine Arbeitsgruppe der Universität des Saarlandes zu Homburg mit der Idee, das Krankenhaus (bzw. dessen diagnostische Mittel) an den Notfalleinsatzort zu bewegen. Das Konzept besteht darin einen Rettungswagen mit einem transportablen Computertomographen für multimodale Hals- und Schädel-Bildgebungen aufzurüsten, sowie die medikamentöse Ausrüstung, um die Möglichkeit einer Lysetherapie zu erweitern. Diese Gespanne sollten den Namen „STEMO“ (STroke-Einssatz-MOBil) tragen (39). Im englischen Sprachgebrauch werden derartige Rettungsmittel Mobile Stroke Units (MSU) genannt. Der zentrale Vorteil dieses Triagekonzeptes ist der zeitliche Vorteil zwischen Diagnose und (Lyse-)Therapie. Idealerweise muss die erkrankte Person nach dem Ausschluss eines hämorrhagischen Infarktes und der Feststellung eines interventionsbedürftigen Verschlusses der vorderen Zirkulation mittels Onboard-Computer-Tomographen (CT) sowie nach Lyse-Applikation bis zur Angio-Suite im CSC die Patientenliege nicht mehr wechseln (40). Vor allem Patient:innen, die in ländlicheren Gegenden einen Schlaganfall erleiden, würden vom Einsatz der Mobile Stroke Units profitieren (43).

1.8 Radiologische Diagnostik

Die Zeitspanne zwischen initialer radiologischer Diagnostik und einer Leistenpunktion im Rahmen der mechanischen Thrombektomie sollte weniger als 90 Minuten (im besten Falle weniger als 60 Minuten) betragen (41). Daher stellt die radiologische Vorab-Diagnostik eine große zeitliche Herausforderung dar, die keine Verzögerungen duldet.

Aufgabe der Akutbildgebung ist es, andere Ursachen, die die Symptomatik erklären könnten, auszuschließen (sog. Stroke-Mimics wie z.B. Tumoren), das Ausmaß der bereits stattgehabten Infarzierung zu bestimmen und intrakranielle Gefäßverschlüsse mittels CT-Angiographie (CT-A) oder Magnetresonanztomographie (MR-A) zu detektieren .

Ferner sollte eine Abschätzung der Infarktgröße sowie des Penumbrevolumens erfolgen (41). Sind seit Einsetzen der ersten Schlaganfallsymptome und der Initialdiagnostik bereits sechs Stunden oder mehr vergangen, soll nach aktuellen Leitlinien potentiell rettbares Penumbrawebe mittels Perfusionsbildgebung abgegrenzt werden, um die Indikation für eine mechanische Thrombektomie ableiten zu können (23).

1.8.1 Nativbildgebung (NCCT)

Nach aktuellen Leitlinien ist die Anfertigung einer CT ohne Kontrastmittel (NCCT; Non-Contrast Computed Tomography) zum Ausschluss einer Gehirnblutung oder anderen Läsionen bei Patient:innen mit Zeichen und Symptomen eines Schlaganfalls obligatorisch. Akute Blutungen können als hyperdense Korrelate in einer CT erkannt werden. Erst nach Ausschluss kann eine systemische Lyse-Therapie eingeleitet werden (22).

1.8.1.1 Technik

Die CT zählt zu den Schnittbildverfahren mittels Röntgentechnik, bei der transversale Aufnahmen (sog. Schichtbilder) eines Körpers erzeugt und aneinandergereiht werden.

Über die digitale Postproduktion entstehen so dreidimensionale Rekonstruktionen. Durch die Applikation eines röntgendichten Kontrastmittels während der Untersuchung können zusätzlich Fragestellungen bezüglich vaskulärer Pathologien oder Perfusionsdefiziten gut beantwortet werden.

Die CT stellt mit ihrer guten Verfügbarkeit, der eher kurzen Untersuchungsdauer und somit der schnellen Beantwortung vaskulärer Fragestellungen das Arbeitspferd im Rahmen der radiologischen Schlaganfalldiagnostik dar (42, S. 87).

Ein Nachteil ist die hohe Strahlenbelastung. Die durchschnittliche effektive Dosis eines Schlaganfall-Protokolls beträgt etwa 16 mSv (43).

1.8.1.2 *Infarktfrühzeichen*

1.8.1.2.1 Frühhypodensitäten

Die NCCT kann zur Beurteilung früher Ischämie-Zeichen herangezogen werden. In Folge der ischämischen Stoffwechsellage entsteht ein zytotoxisches Ödem. Dabei handelt es sich um eine Nettowasseraufnahme des betroffenen Gewebes. Dieses Gewebe weist eine geringere Dichte als nicht affektiertes Hirngewebe auf. Dies führt zur Abblassung (Attenuation) am Rindenband (Mark-Rinden-Differenzierungsverlust) oder im Bereich der Basalganglien und kann als Frühhypodensität diagnostiziert werden (44).

Der früheste Zeitpunkt des Auftretens einer solchen Attenuation ist ca. 45 Minuten nach Symptombeginn (45).

Umfangreiche frühe Hypodensitäten im initialen CT sind prognostisch ungünstig (46).

Die Sensitivität der NCCT zur Erkennung von Ischämiefrühzeichen ist stark vom Zeitpunkt und vom Untersuchenden abhängig. Sie liegt durchschnittlich bei 66% (20 - 87%) innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn (47).

1.8.1.2.2 Hyperdenses Arterienzeichen

Als hyperdenses Arterienzeichen oder Dense Artery Sign wird der direkte Thrombus-Nachweis anhand einer nativen CT-Aufnahme bezeichnet. Das Thrombus-Material weist eine pathologisch erhöhte Zellzahl des intraarteriellen Blutes auf. Somit können erhöhte Dichtewerte (~ 80 HU) im Vergleich zu benachbarten Gefäßabschnitten erwartet werden (Dichtewerte fließendes Blut: ~ 40 HU) (48). Das Vorhandensein eines hyperdensen Mediazeichens ist einen hochspezifischer Vorhersageindikator für thrombembolische Verschlüsse der ACM (49).

1.8.1.3 ASPECT-Score

Der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) wurde zur Bestimmung des Infarkt- ausmaßes im nativen CT entwickelt. Es stellt ein einfaches Beurteilungssystem anhand von zwei axialen Schichten eines NCCTs mit hoher Spezifität von ischämischen ACM-Schlaganfällen dar. In der Entwicklungsstudie zeigte sich eine negative Korrelation zur Schwere der Klinik. Es sind zehn Untersuchungsareale vorgegeben:

Auf Höhe der Basalganglien werden Areale wie Nucleus caudatus (C), der Nucleus lentiformis (L), Capsula interna (IC), Inselkortex (I) und anteriorer, lateraler und hinterer ACM-Kortex (M1,2,3) beurteilt.

In einer höheren Ventrikel-Schicht werden die distalen Versorgungsgebiete der ACM untersucht (M 4, 5, 6). Fällt dem Untersucher in einer oder mehreren dieser Regionen eine (neu aufgetretene) Dichteminderung auf, wird pro Areal jeweils ein Punkt im Wertungssystem vom physiologischen Ausgangswert von 10 Punkten subtrahiert (50).

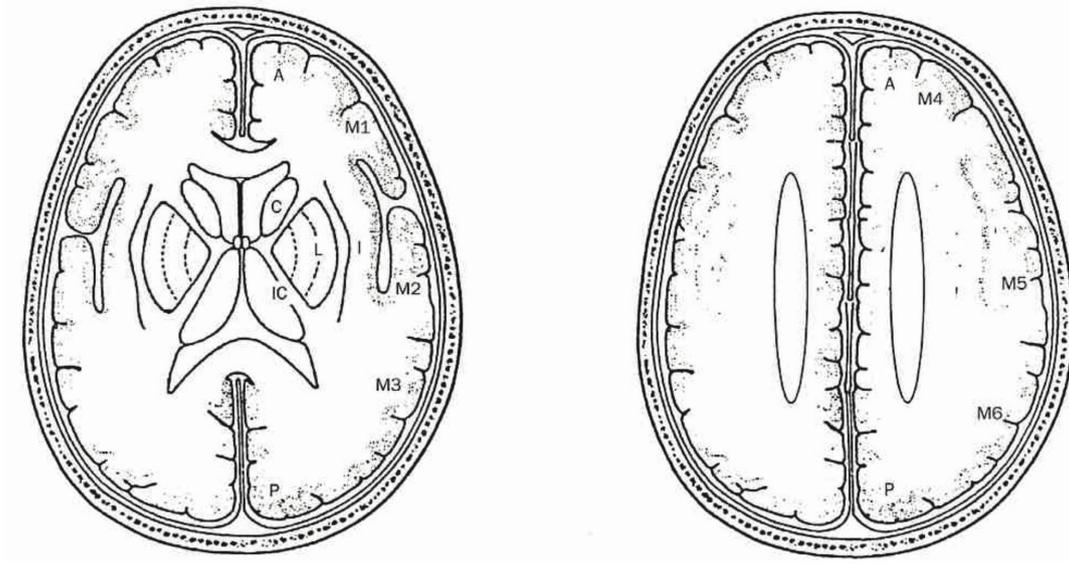


Abbildung 3: ASPECTS Diagnose-Regionen
A=Vordere Zirkulation; P= Hintere Zirkulation

Quelle: Barber et al. 2000

Durch die visuelle Beurteilung pathologischer Areale kann der CT ASPECTS zur quantitativen Abschätzung des Infarktkerns eingesetzt werden (51).

Das Ausmaß des Perfusions-Defizits korreliert mit der CT-Dichteminderung innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn (52). Patient:innen, die einen niedrigeren ASPECTS-Wert (≤ 7) aufweisen, sind mit einer höheren Rate an parenchymatösen Blutungen und damit einem schlechteren Outcome nach drei Monaten assoziiert (53, S. 973).

Die Auswertung von Perfusionsbildern im Vergleich zum CT-ASPECT-Score ergaben keine Verbesserung des Therapieergebnisses nach 90 Tagen. Es wird eine prognostische Äquivalenz

von CT-ASPECTS und CT-Perfusions-CV angenommen. Dies ist jedoch Gegenstand aktueller Forschung und Diskussionen (51).

1.8.2 CT-Angiographie

Die CT-Angiographie erlaubt eine schnelle Darstellung der arteriellen Gefäße vom Aortenbogen bis intrakraniell. So können die betroffene Seite, die Verschlusslokalisation und die Thrombuslast in der Akutsituation definiert werden. In einer CT-A kann zudem das Ausmaß von leptomeningealen Kollateralen beurteilt werden (41). Vorhandene leptomeningeale Kollateral-Kreisläufe können ein Indiz für ein günstiges klinisches Ergebnis darstellen (54).

Eine Auswertung der ASPECTS-Areale anhand axial rekonstruierter CT-A-Bildern (CTA-SI) zur Kollateralen-Bewertung kann ein überlegener Surrogat-Parameter für das finale Infarktvolu-men sowie das klinische Outcome sein (55).

1.8.3 Perfusions-Computer-Tomographie

Die Perfusions-CT (P-CT bzw. CTP) hat sich im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik in den letzten Jahren zu einer verlässlichen Größe entwickelt. Mit ihr werden Perfusionsdefizite quantitativ fassbar. Aussagen bezüglich der Größe von irreversibel geschädigtem (Kerninfarkt) und potenziell rettbarem Gewebe (Penumbra) können dadurch getroffen werden. Diese Methode kann zur Selektion von Thrombektomie-KandidatInnen angewandt werden (56).

Der grundsätzliche Ablauf einer Perfusionsaufnahme ist die zeitlich versetzte Akquirierung von Schichtbildern während der Anflutung eines Kontrastmittelbolus und der Subtraktion dieser Bilder von einer nativen Aufnahme zu Beginn der Serie (57).

In der idealisierten Vorstellung folgt einem starken Dichteanstieg innerhalb eines arteriellen Gefäßes zeitlich versetzt eine mäßige Dichtezunahme des Hirnparenchyms und im Anschluss daran ein abermals starkes Enhancement des venösen Kompartiments. Es kann durch Vergleich von Zeit-Dichte-Kurven mit der Gegenseite Hirngewebe identifiziert werden, das nicht den individuellen physiologischen Ansprüchen entspricht (57).

Das Prinzip der Indikator-Dilutions-Theorie folgt der Überlegung von Meier und Zierler, die nach Bolusgabe eines Stoffes konstante Veränderungen der Konzentration im Blut über Zeit zeigen konnten (58).

Es gilt, irreversibel geschädigtes (Kerninfarkt) von potenziell (durch Rekanalisationsmaßnahmen) rettbarem Gewebe abzugrenzen. Die CT-P kann somit einen interindividuellen Therapieansatz jenseits rigider Zeitfenster ermöglichen. Es gibt mehrere Parameter, um Kerninfarkt und Penumbra abzubilden. Eine genauere Beschreibung hierzu wird im Kapitel 3.4.3 gegeben.

Im Rahmen der P-CT wird ein iodhaltiger Kontrastmittel-Bolus venös appliziert und der vorübergehende Anstieg der Röntgendichte des Gehirns verfolgt. Diese Dichte folgt einer gewissen

Dynamik, da ischämes oder nicht vitales Gewebe durch Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels vergleichsweise wenig Kontrastmittel aufnehmen kann und somit auch Latenzen in der Durchtrittszeit auftreten. Mittels mathematischer Algorithmen können Perfusions-Karten errechnet werden, die die KM-Dynamik innerhalb des Hirnparenchyms darstellen (57).

Die Berechnungen auf Basis der Dekonvolutionstheorie geht von der Tatsache aus, dass jede Volumeneinheit des Hirnparenchyms einem idealisierten Kompartiment gleicht. Ein solches besitzt genau einen arteriellen Zulauf und einen venösen Abfluss. Die Zusammenhänge werden über das Zentral-Volumen-Theorem berechnet (57).

Im Beispiel des CBFs wäre dies:

$$\text{CBF} = \frac{\text{CBV}}{\text{MTT (bzw. } T_{\text{max}})}$$

Patient:innen, bei denen zur Erhebung der Thrombektomie-Qualifikation eine P-CT angefertigt wurde, konnten ein bis zu 1,9-fach besseres Outcome nach 90 Tagen vorweisen. Wichtig ist bei dieser Studie, dass manche Teilnehmer:innen wegen der Perfusionsergebnisse eingeschlossen wurden, die in der Vergleichs-Gruppe keinen Einschluss gefunden hätten (59). Eine volumetrische Analyse des ischämischen Gewebes wird für Patient:innen außerhalb des Lysezeitfensters bis zu 24 Stunden empfohlen (22).

1.8.3.1 Zerebrales Blut Volumen (CBV)

Das CBV ist als die Menge Blut definiert, die sich in 100 Gramm Gehirngewebe befindet. Es wird in [ml / 100 g] oder in Prozent angegeben. Herrschen physiologische Bedingungen, kann das applizierte KM den Intravasalraum nicht verlassen. Unter diesem Aspekt kann das Enhancement in Verhältnis zum Anteil der Gefäße in diesem Volumen gesetzt werden. Da sich Kontrastmittel nur im Blutplasma verteilen kann, muss der Hämatokrit zur Korrektur bei der Berechnung einberechnet werden (57).

Für graue Substanz können physiologische CBV-Werte von ca. 2,5 ml/100g erwartet werden. Die weiße Substanz weist mit 1,68 ml/100g etwas mehr als die Hälfte auf (60).

1.8.3.2 Zerebraler Blutfluss (CBF)

Wie in Kapitel 1.6 bereits vorgestellt, handelt es sich beim CBF um die örtliche Veränderungsrate an Blutvolumen pro 100 g Gehirngewebe und Minute.

Physiologische Werte betragen für die graue Substanz ca. 50-80 ml/100g/min. Die weiße Substanz weist hingegen Flüsse von ca. 22 ml/100g/min auf. In den meisten Fällen ist es schwierig absolute Zahlen anzugeben, da je nach Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels oder etwaigen kardiovaskulären Defiziten teils beträchtliche Unterschiede entstehen können (57).

1.8.3.3 *Verzögerungs-Parameter (T_{max})*

Der Parameter T_{max} beschreibt die Transitzeit, die zwischen dem ersten Enhancement des KM-Bolus in der intrakraniellen proximalen Zirkulation (Arterial input function; AIF) und der Ankunft im Parenchym verstreicht. Er wurde in wegweisenden Schlaganfallstudien (darunter DAWN und DEFUSE 3) zur volumetrischen Bestimmung von Risiko-Gewebe eingesetzt (61).

1.9 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Das oberste Ziel der Therapie des ischämischen Schlaganfalls ist es, eine schnellstmögliche Reperfusion zu erzielen und damit einen irreversiblen Schaden im betroffenen Gehirnareal zu verhindern (22). Es stehen je nach Gegebenheit verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, das betroffene Gefäß zu rekanalisieren.

1.9.1 Intravenöse Lyse-Therapie

Eine Möglichkeit bietet die intravenös applizierte Alteplase (rt-PA). Hierbei handelt es sich um einen rekombinant hergestellten gewebsspezifischen Plasminogen-Aktivator. Der Wirkstoff stellt den einzigen Vertreter an Fibrinolytika dar, der derzeit zur medikamentösen Rekanalisation zugelassen ist. Die Wirksamkeit des Medikaments ist nach aktuellen Studienlagen jedoch äußerst zeitkritisch. Die 2008 publizierte Studie ECASS-III ermittelte ein „Lysezeitfenster“ von bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn, in dem ein Therapiemehrwert beobachtet werden konnte. Da man keine Wirkung ohne Nebenwirkung erwarten kann, kam es zu signifikant erhöhten intrakraniellen Blutungen unter rt-PA-Behandlung (62).

Auch im späten Zeitfenster von bis zu neun Stunden nach Einsetzen der Symptome sowie im unbekanntem Zeitfenster konnten Vorteile der i.V.-Lysetherapie (bei gegebenem Mismatch) gegenüber der Placebokohorte belegt werden (63; 64).

1995 wurde vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit 624 Patient:innen vorgestellt, die die Überlegenheit einer systemischen i.V.-Lysetherapie (IVT) mit dem Fibrinolytikum rt-PA (0,9 mg / kgKG) innerhalb von drei Stunden gegenüber einem Placebo belegen konnte. Bei mehr als einem Drittel der so therapierten Patient:innen konnte in der Follow-Up-Untersuchung nach 90 Tagen eine funktionelle Unabhängigkeit erreicht werden (vgl. Placebo 26%). Es kam jedoch unter den Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe zu einer signifikant höheren Anzahl an intrazerebralen Blutungen. Dieser Umstand führte jedoch nicht zu signifikanten Unterschieden in der Mortalität (17% rt-PA vs. 21% Placebo). Das zeitliche Einschlusskriterium mit maximal drei Stunden nach Symptombeginn war kurz und würde nur für einen vergleichsweise geringen Teil aller Schlaganfall-Patient:innen eine therapeutische Konsequenz bedeuten. Die Bahnung einer Lysetherapie (inklusive der dafür notwendigen Voruntersuchungen) ließe sich innerhalb dieser Zeitspanne nur äußerst selten gewährleisten (65).

Beide Arbeiten weisen zudem eine relativ hohe Number Needed to Treat (NNT) auf (ECASS-III: 14; NINDS: 8) (14; 66).

Nach den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) kann die Lysetherapie bei selektierten Patienten bis zu 6 Stunden und darüber hinaus verordnet werden. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert (0,9 mg/kgKG) bei einer Maximaldosis von 90 mg. Von der errechneten Dosis werden 10 % als Bolusgabe appliziert. Die restlichen 90% sollten mittels Perfusor in der Folgestunde verabreicht werden. Der arterielle Blutdruck sollte während der Lysetherapie 185/100 mmHg nicht überschreiten. Es wird keine Altersobergrenze vorgegeben. Diskrete Frühhypodensitäten stellen keine Ausschlusskriterien dar (67).

Die aktuell gültigen Leitlinien der AHA (Stand 2019) fordern zudem, auf eine Zeitspanne zwischen Aufnahme und Bolusgabe („Door to needle time“) von weniger als einer Stunde zu achten (22).

Für Patient:innen mit unklarem Symptombeginn kann ein Mismatch-Profil mittels einer MRT-(FLAIR)-Sequenz erstellt werden. Dadurch kann eine Thrombolyse auch unabhängig vom zeitlichen Verlauf eingeleitet werden (68).

Eine negative Korrelation bezüglich Thrombuslänge und positivem Therapieergebnis wurde in einer 2011 veröffentlichten Studie vermutet. Die systemische Lysetherapie wies bei Verschlüssen eines großen Gefäßes (z.B. ACI, proximale ACM) über 8 mm eine ungünstige Rekanalisations-Rate auf (69).

1.9.2 Endovaskuläre Thrombektomie

1.9.2.1 Intraarterielle Lyse

Im Jahr 1982 behandelte Prof. Dr. Hermann Zeumer erstmalig eine 27-jährige Patientin erfolgreich an einer Basilaristhrombose mittels intraarteriell applizierter Fibrinolyse (70, 728 ff). Kurz vor der Jahrtausendwende griffen die Autor:innen der multizentrischen PROACT-II-Studie (PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke) diese Methode auf (71). Sie fand mit Hilfe von 180 Teilnehmer:innen heraus, dass ein intra-arteriell appliziertes Fibrinolytikum (9 mg r-proUK) in Kombination mit Heparin deutliche Vorteile im klinischen Outcome gegenüber einer intravenös applizierten Heparintherapie birgt. Die Gabe erfolgte über einen Mikro-Katheter, der möglichst nahe an den Verschluss herangebracht wurde. Der Zeitrahmen von Symptom- bis Therapiebeginn betrug hierbei bis zu sechs Stunden. Die Therapie musste vor Ablauf von acht Stunden nach Symptombeginn beendet worden sein. 40 % der Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe erreichten eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS-Wert 0-2) am 90. Tag post Intervention auf. In der Vergleichsgruppe konnte dies nur bei 25 % der Patient:innen beobachtet werden. Die Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar (25% r-proUK-Gruppe vs. 27 % Kontrollgruppe). Die Rekanalisations-Raten waren deutlich größer in der Lyse-Gruppe (66% vs.

18%). Ein großer Vorteil war darüber hinaus die niedrige erforderliche Dosis bei höherer Wirkstoffkonzentration am Thrombus. Es wurde im Verlauf jedoch immer weiter von dieser Methode abgerückt und gilt heute als verlassen. Die Leistung vieler wissenschaftlicher Arbeiten in Bezug auf die mechanische endovaskuläre Thrombektomie resultierte in der immer größer werdenden neuroradiologischen Bedeutung in der modernen Schlaganfalltherapie (71).

1.9.2.2 Mechanische Thrombektomie

In PROACT-II (71) wurde bereits ein endovaskuläres Vorgehen verwendet. Der nächste Schritt war, den Thrombus nicht aufzulösen, sondern mechanisch zu entfernen.

Das Fehlen adäquater Therapiemöglichkeiten von Hauptstammverschlüssen legte den Grundstein für eine Reihe neuroradiologischer Studien, die die Evolution der akuten Schlaganfalltherapie voranbringen sollte. Die endovaskuläre Thrombektomie stellt heute eine evidenzbasierte Therapieoption im Management des akuten ischämischen Schlaganfalls dar, die in einer Vielzahl randomisierter Studien überprüft wurde (22; 23; 72).

Im Folgenden wird ein beispielhafter Ablauf einer EVT dargestellt.

1.9.2.2.1 Vorbereitung der interventionellen Versorgung

Sobald unter Zusammenschau der Befunde die Indikation zur interventionellen Rekanalisierung gestellt wird, tritt im besten Falle ein zentrumseigenes Protokoll zur Minimierung weiterer Verzögerungen in Kraft. Das Interventionsteam umfasst optimaler Weise erfahrene Vertreter:innen der Facharztdisziplinen Neuroradiologie bzw. Anästhesie, eine : einen medizinisch-technischen Radiologie-Assistent:in sowie einer Fachpflegekraft für Intensivpflege und Anästhesie.

Bei Ankunft der zu behandelnden Person in der Angio-Suite sollte ein orientierendes „Team-Time-Out“ stattfinden (73).

Um während der Intervention eine umfangreiche diagnostische 4-Gefäß-Angiographie zu vermeiden, sollte sich durch Analyse der CT-A-Studie ein Überblick über Lage und Länge des Verschlusses verschaffen werden. Dabei werden auch mögliche Komplikationen und eventuelle Versorgungsstrategien von Carotisstenosen und Tandemläsionen erörtert. Nach Desinfektion und sterilem Abdecken der Leistenregion wird die Arteria femoralis in Seldinger-Technik punktiert und zunächst eine großlumige Schleuse oder ein Ballonführungskatheter per Teleskop-Methode eingebracht. Nun wird mit einem Führungsdraht die ACI der betroffenen Seite sondiert um einen stabilisierenden Führungskatheter (FK) in der ACC zu platzieren. Ein überlanger Diagnostik-Katheter wird über den FK bis kurz vor die Carotis-Bifurkation vorgebracht. Es folgt

die Anfertigung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). Die KM-Verteilung im Verlauf des arteriellen Stromgebietes wird anhand der mTICI-Klassifikation (siehe unten) evaluiert. Der Erfolg einer zuvor verabreichten Lysetherapie kann nun beurteilt werden. Vorgeschnittene Stenosen oder Tandemläsionen werden reevaluiert. Abschließend wird das weitere Procedere festgelegt (74).

1.9.2.2.2 mTICI-Score

Das Ausmaß der Minderperfusion eines zerebralen Gefäßverschlusses sowie das unmittelbare Reperfusionsergebnis nach der Intervention werden quantitativ mit dem mTICI-Score bewertet (mTICI: modified Treatment In Cerebral Ischaemia). Im Angiographic Revasc Grading Consensus wurde der Score zur Standardisierung für zukünftige Schlaganfallstudien empfohlen (75).

Die KM-Darstellung innerhalb des arteriellen Gefäßbaumes sowie dessen venöser Abfluss wird in Bezug auf das gesamte Territorium je nach Füllung prozentual in fünf Grade (bzw. sechs) eingeteilt. Er wird vor und nach der Intervention bestimmt.

Grad 0 beschreibt keine antegrade Füllung des Gefäßsystems distal des Verschlusses. Bei einem Grad 1 kommt es zur filiformen Passage von Kontrastmittel ohne einer vollständigen Gefäßdarstellung. Grad 2a beschreibt eine Perfusion von weniger als 2/3 des gesamten Gefäßbereichs und 2b dementsprechend über 2/3 mit pathologisch verlangsamter Füllungszeit. Der höchste Grad 3 beschreibt die vollständige und zeitgerechte antegrade Füllung des Gefäßbettes (75). Im Verlauf wurde die Skala um eine Stufe 2c ergänzt und als extended TICI (eTICI) behandelt. Diese zusätzliche Ebene gibt ein nahezu perfektes Rekanalisationsergebnis mit Füllungsgraden zwischen 90 und 99% an (76).

Ein Rekanalisationsergebnis von 2b - 3 wird als erfolgreich bewertet und ist ein Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome (25).

Der zentrale Aufbau des Scores wurde dem kardiologischen TIMI-Score entliehen. Dieser bildet das Ausmaß der myokardialen Reperfusion im Rahmen einer Koronar-Angioplastie ab (77).

Tabelle 5 (Anhang 6.3) gibt einen kurzen Überblick über die aktuell gültige mTICI-Klassifikation.

1.9.2.2.3 First Pass Effekt (FPE)

Als weiterer Angiographie Outcome Parameter wurde der First Pass Effect (FPE) beschrieben. Patient:innen, bei denen die vollständige Rekanalisation (mTICI 2b-3) mit dem ersten Stent-Retriever-Manöver gelingt, haben – unabhängig von der Dauer der Intervention - eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Therapieergebnis nach drei Monaten („first-pass-Effekt“). Die Kombination von Stent-Retrievern und passagerer Ballonokklusion scheint dabei

häufiger zu einer first-pass-Rekanalisation zu führen als andere Techniken. Weniger wahrscheinlich ist ein FPE bei ACI-Verschlüssen (78).

1.9.2.2.4 Mechanische Thrombektomie-Methoden

Ist das weitere Vorgehen einer mechanischen Thrombektomie durch den in der diagnostischen Angiographie erhobenen Befund indiziert, sind ab hier mindestens zwei Behandlungsszenarien denkbar.

Zum aktuellen Stand haben sich zwei evidenzbasierte Rekanalisierungs-Methoden zur effektiven endovaskulären Thrombektomie durchgesetzt (22; 74).

Eine davon ist die ADAPT-Technik. Hierunter versteht sich die direkte Thrombusmanipulation mit konsekutiver Aspiration durch einen großlumigen Aspirationskatheter, der unmittelbar vor dem Thrombus platziert wird (ADAPT: A Direct Aspiration First Pass Technique) (79). Die andere Methode ist der Einsatz von sogenannten Stent-Retrievern. Beide Methoden können kombiniert angewendet werden (80). Momentan ist eine Vielzahl unterschiedlicher Aspirationskatheter und Stentretriever erhältlich. Im folgenden Abschnitt werden lediglich die wichtigsten Vertreter der beiden skizzierten Thrombektomiearten erklärt, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Forschungsarbeit stehen (74).

Die von Penumbra Inc. geförderte COMPASS-Studie konnte bei 270 Beobachtungen keinen signifikanten Vorteil eines der beiden Vorgehen erschließen (81).

In puncto klinischem Outcome wurden in einer Studiensynopsis von Tommy Andersson Nachteile der Aspirationskohorte belegt, welche am ehesten auf eine häufigere Verschleppung von Thrombusmaterial in distalere Gefäßabschnitte zurückzuführen war (82, S. 5). Die ADAPT-Technik hat jedoch signifikante Vorteile bezüglich Reperfusionzeit und Kostenintensität (83, S. 666).

1.9.2.2.4.1 ADAPT

Nach Definition der Verschlusslokalisierung kann der Führungskatheter bis zum Thrombus vorgeschoben werden, sodass hierüber ein Aspirationskatheter eingewechselt werden kann. Ein solcher hat die Eigenschaft sehr flexibel zu sein, um auch schwierige Gefäßverläufe im Carotissiphon oder der Atlasschleife überwinden zu können. Es wird auf großlumige Katheter zurückgegriffen (mindestens 5F/6F), um eine große Auflagefläche am proximalen Ende des Thrombus zu generieren. Der Mikrokatheter wird zurückgezogen und der Aspirationskatheter zum Thrombus nachgeführt. Durch Anlage eines Vakuums (mittels einer großvolumigen Spritze oder einer speziellen Vakuumpumpe) wird der Thrombus von proximal angesaugt. Nach einer kurzen Wartezeit mit eventuell vorsichtiger Manipulation wird der Ballon inflatiert und dadurch ein vorübergehender Arrest der anterograden Blutzirkulation hergestellt. Dies soll einer Verschleppung von Thrombusfragmenten in distalere Anteile der behandelten Strombahn vorbeugen. Nun wird

der Aspirations-Katheter unter ständigem Sog behutsam in den Führungskatheter zurückgezogen und mit Ballon-Deflatierung schließlich entfernt. Der Spritzeninhalt und das System wird auf Thrombusmaterial untersucht. Es wird eine Kontroll-DSA nach Ballondeflation angefertigt bei dem der Rekanalisations-Erfolg evaluiert werden kann. Bei Persistenz der Okklusion wird die Prozedur erneut durchgeführt oder auf ein Stent-Retriever-Manöver gewechselt (74).



Abbildung 4: Geborgenes Thrombusmaterial
Quelle: Neuroradiologisches Institut München Großhadern

1.9.2.2.4.2 Stent-Retriever

Stent-Retriever haben in den letzten Jahren andere mechanische Systeme nahezu vollständig abgelöst.

Medizinproduktehersteller haben im Laufe der Jahre eine Vielzahl an Stent-Retriever-Systemen auf den Markt gebracht. Während jedes Produkt seine speziellen Vor- und Nachteile besitzt, ist allen Retrievern das grundlegende Funktionsprinzip gemein. Bei dieser Technik wird der Thrombus zunächst mit Mikrodraht und -katheter passiert und dann ein selbstexpandierbarer Stentriever durch Rückzug des Mikrokatheters auf seiner gesamten Länge mit einem Mikrodraht perforiert. Ein Führungskatheter wird eingewechselt und findet nach Vorschub auf dem Draht Anschluss an das postthrombotische Gefäßsegment. Die korrekte Lage wird durch eine vorsichtige KM-Injektion gesichert. Der Stent kommt nun durch Rückzug des Führungskathe-

ters zur Entfaltung. Der Thrombus wird hierbei verdrängt und teilweise in die Stentmaschen integriert. Das Ziel ist eine möglichst feste Verbindung zwischen Fangkorb und Gerinnsel. Nach einer kurzen Wartezeit wird der Führungskatheter entfernt und der aktivierte Retriever mit dem inkorporierten Thrombus aus dem Körper entfernt. Abschließend erfolgt eine Prüfung des Rekanalisations-Ergebnisses (14).

Der Einsatz von proximal in der ACC platzierten Ballonokklusionskathetern hat in Studien eine Überlegenheit gegenüber normalen Führungskathetern gezeigt (14; 84).

1.9.2.2.4.3 SAVE-Technik

Die SAVE-Technik stellt eine Kombination von ADAPT und reiner Stentretreiverthrombektomie dar (SAVE: Stent Retriever Assisted Vacuum locked Extraction) (74).

Die SAVE-Technik beschreibt folgende Schritte. Nach Anlage einer 8F-Schleuse in der Leistenarterie folgt die Sondierung der ACI der betroffenen Seite mittels 8F-Führungskatheter. Nach einer diagnostischen Angiographie wird analog zum Stent-Retriever-Verfahren ein Mikrodraht zur Thrombusperforation und ein Mikrokatheter zur Erschließung des distalen Lumens benutzt. Es folgt der Vorschub eines Stent-Retrievers und dessen Entfaltung mit Internalisierung von Thrombusmaterial durch die Einholung des Führungskatheters. Ein koaxial eingeführter Aspirationskatheter wird unter konstantem Sog an das proximale Thrombusende herangeführt. Im abschließenden Schritt erfolgt der Rückzug der Devices. Der Vorteil hierbei ist die doppelseitige Krafteinwirkung auf das Thrombusmaterial. So wird dieses eingeklemmt und kann sicher geborgen werden.

Eine Studie mit 32 aLVO-Patient:innen konnte mit dieser Technik ein erfolgreiches Reperfusionsergebnis in allen Fällen erreichen (mTICI 2b-3: 100%). Eine vollständige Rekanalisation (mTICI 3) konnte in 72% der Fälle (n=23/32) erhoben werden. Der Grund für den hohen Anteil an erfolgreichen Reperfusionen ist wohl in der geringen Fallzahl zu vermuten (80).

1.9.2.2.4.4 BADASS-Technik

Eine weitere Technik, die hier Erwähnung finden sollte, ist das triaxiale BADASS-Manöver (BALloon guiDe with large bore Distal Access catheter with dual aspiration with Stent-retriever as Standard approach). Dieses beschreibt im Prinzip die Kombination aller vorgestellten Techniken, also Stentretreiver-Thrombektomie, distale Aspiration und proximale Ballonokklusion, um ein möglichst gutes Rekanalisationsergebnis (und möglichst nach first pass) zu erreichen (85).

1.9.2.2.4.5 Behandlung von Tandem-Läsionen

Patient:innen mit einem Verschluss oder einer hochgradigen Stenose der ACI, die eine extrakranielle hämodynamische Beeinträchtigung (beispielsweise durch Stenose oder Verschluss der ACI) in Kombination mit einem intrakraniellen Gefäßverschluss aufweisen, können ein ähnlich günstiges Outcome durch mechanische Thrombektomie (mit notfallmäßiger Stent-Implantation) aufweisen wie Patient:innen ohne vorgeschaltete hämodynamische Läsion (41).

Die initiale Behandlung der extrakraniellen Stenose sowie die primäre Eröffnung des intrakraniellen Verschlusses erwiesen sich als prognostisch günstig (86).

1.9.3 Studiensynopsis

1.9.3.1 *MRCLEAN*

MRCLEAN (87) (MRCLEAN: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) ist die erste randomisierte, klinische Studie mit größerer Fallzahl (n=500), die die Überlegenheit der mechanischen Rekanalisation innerhalb von sechs Stunden bei aLV-Okklusionen gegenüber der Standardtherapie belegen konnte. Die Interventionsgruppe (n=233) wurde vornehmlich mit Stent-Retrievern zusätzlich zur Standardtherapie behandelt, während die Patient:innen der Kontrollgruppe (n=267) nur die Standard-Therapie erhielten. Teilnehmer:innen beider Gruppen erhielten zu etwa 90 % eine intravenöse Lysetherapie. Der Schweregrad der neurologischen Symptomatik variierte stark zwischen den Patient:innen (NIHSS-Spektrum: 2-42). Es wurden zu CT-A- oder MR-A-Untersuchungen, die der Diagnosesicherung dienten, keine weiteren radiologischen Einschlusskriterien vorausgesetzt. Als primärer Endpunkt wurde der mRS-90d-Wert erhoben. Rund ein Drittel (32,6%) der Interventions-Patient:innen hatten nach 3 Monaten eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2) erreicht, was signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (19,1%). Die Anzahl der Patient:innen mit einem guten klinischen Ergebnis lag ebenso wie der Anteil an erfolgreichen Rekanalisationen (58,7% TICI-Score 2b/3) im Vergleich zu folgenden Studien vergleichsweise niedrig. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Nach Vorstellung der Ergebnisse von MRCLEAN wurden andere randomisierte Studien wie ESCAPE und SWIFT PRIME vorzeitig beendet und ausgewertet.

1.9.3.2 *ESCAPE*

Drei Monate nach der Publikation von MRCLEAN wurden die Ergebnisse der internationalen ESCAPE-Studie veröffentlicht (ESCAPE: Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke) (72). Es konnten weltweit 316 Patient:innen mit aLVO eingeschlossen werden, darunter 165 im endovaskulären Interventionsarm. Das Zeitfenster zwischen Onset und Randomisierung wurde auf zwölf Stunden angesetzt. Ein weiterer Unterschied war die funktionelle Unabhängigkeit vor Manifestation des Schlaganfalls. ESCAPE gab einen pre-stroke Barthel-Index von größer gleich 90 Punkten vor (Spektrum 0 - 100; höhere Werte zeigen eine bessere funktionelle Unabhängigkeit auf). MRCLEAN erlaubte pmRS-Werte von 2 und mehr (annähernd 10 %). Es wurden Fälle mit ASPECTS-Werten von ≥ 6 eingeschlossen. Patient:innen mit Hinweisen auf schlechte Kollateral-Kreisläufe in der multiphasischen CT-A wurden ausgeschlossen. In 238 Fällen wurde eine Lysetherapie durchgeführt (Intervention: 120; Kontrolle: 118). Eine gute Reperfusion-Rate konnte in 113 Fällen erreicht werden (TICI 2b/3; EVT: 72.4%) Die Resultate dieser Studie zeigten, dass Patient:innen mit aLVO, kleinem Infarktkern und moderater bis guter Kollateralversorgung im Zeitfenster von bis zu zwölf Stunden deutlich

von einer endovaskulären Therapie profitierten. Die Mortalität der Interventionsgruppe zeigte sich signifikant verringert (10.4% EVT vs. 19.0% CTRL) und die funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten lag signifikant deutlich höher (mRS-90d 0-2; 53.0% EVT vs. 19.0% CTRL).

1.9.3.3 *EXTEND-IA*

In derselben Auflage des New England Journal of Medicine, in der die ESCAPE-Studie veröffentlicht wurde, erschienen die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, klinischen EXTEND-IA-Studie, die sich ebenso auf die endovaskuläre Therapie von aLV-Okklusionen fokussierte (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial) (88). 100 Patient:innen sollten in Australien und Neuseeland ab August 2012 untersucht werden. Die Studie wurde nach Publikation der MRCLEAN-Ergebnisse vorzeitig nach Auswertung von 70 Fällen beendet. Jeweils 35 Teilnehmer:innen wurden in einen EVT plus Lyse-Interventionsarm und einen Lyse-only-Kontrollarm verblindet. Die Bestätigung eines Verschlusses im Bereich der intrakraniellen ACI bzw. ACM M1 oder M2 musste in einer angiographischen CT oder MR nachgewiesen worden sein. Alle Behandelten mussten eine Lysetherapie (spätestens 4,5 Stunden nach Onset) erhalten haben. Im Vorfeld war eine CT-Perfusionsbildgebung, mit der eine volumetrische Abschätzung des Infarktkerns, des potenziell rettbaren Gewebes sowie ein Überblick über Mismatch-Volumina möglich war, obligatorisch. Die Perfusions-Auswertung erfolgte automatisch mit der Software RAPID der Firma iSchemaView. Diese radiologische Selektion stellte ein Novum in der Patientenselektion dar. Eine EVT musste vor sechs Stunden nach Symptombeginn begonnen und vor Ablauf von acht Stunden beendet worden sein. Es gab keine oberen Limitationen bezüglich Alter (>18 Jahre) und Schweregrad. Es musste jedoch eine funktionelle Unabhängigkeit im Alltag vor dem Ereignis vorliegen (pre-stroke mRS 0-2). Als Thrombektomie-Device durfte lediglich der Solitaire Stent-Retriever zur Anwendung kommen. Ausgeschlossen wurden aufgrund perfusionsvolumetrischer Gründe rund 25 % Patient:innen, die klinisch den Kriterien entsprochen hätten. Diese hatten entweder ein Mismatch-Ratio < 1,2, ein Mismatch-Volumen kleiner gleich 10 ml oder das Infarktvolumen überstieg 70 ml. Man kann vermuten, dass die guten Resultate der Studie wohl diesen strengen Ausschlusskriterien geschuldet sind, da diese Patienten in den Vergleichsstudien Einschluss gefunden hatten. Bei einer erfolgreichen Rekanalisation von 86% (TICI 2b/3) zeigte sich am primären Endpunkt ein signifikanter Vorteil der EVT+Lyse-Kohorte bezüglich des klinischen Outcomes (mRS 90 0-2; EVT: 71% vs. 40 % CTRL) und der Mortalität (mRS 90d: 6; EVT+: 9% vs. CTRL: 20%). Die Revaskularisationsrate von TICI 2b/3 entsprach 86%.

1.9.3.4 *SWIFT-PRIME*

Eine weitere Studie, die den Fokus auf die Qualifikation bei endovaskulären Therapien von Verschlüssen großer Gefäße der vorderen Zirkulation legte, war die von Covidien geförderte internationale Studie SWIFT-PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment). Sie wurde ebenfalls nach den Erkenntnissen aus MRCLEAN vorzeitig gestoppt. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten 196 Fälle abschließend untersucht werden und jeweils 98 in einen IVT+EVT-Interventionsarm und eine IVT-Kontrollgruppe verblindet werden. Mögliche betroffene Gefäße konnten entweder Karotis-T und/oder der proximale ACM-Part sein, welche im Interventionsarm nur mit dem Solitaire Stent-Retriever behandelt werden durften. Die ersten 71 Patienten erhielten eine automatische Infarktquantifizierung mittels RAPID. Da diese Software nur an den wenigsten teilnehmenden Zentren vorgehalten wurde, musste im Verlauf das Studiensetting geändert werden. Man verließ sich ab diesem Zeitpunkt auf den ASPECT-Score. Die Studie konnte die Vermutungen der bisher veröffentlichten Arbeiten unterstreichen, die das Pendel auf die Seite der endvaskulären Therapie ausschlagen sahen. SWIFT-PRIME lieferte sehr gute Ergebnisse bezüglich der Überlegenheit der IVT+EVT gegenüber einer solitären Lysetherapie. Die Rekanalisationsrate von TICI 2b/3 war mit 88% die höchste der vorgestellten Studien.

Eine gute funktionelle Unabhängigkeit nach drei Monaten konnte bei 60 % der EVT-Patient:innen erreicht werden (vgl. IVT-CTRL: 36%). Die Mortalität war nach 90 Tagen niedriger (mRS 90 d: 6; IVT+EVT: 9% vs. IVT-CTRL: 12%) (89).

1.9.3.5 *Metaanalyse HERMES*

2016 wurden im Lancet Journal die Resultate der HERMES-Metaanalyse von fünf im Jahre 2015 erschienenen Arbeiten (MRCLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME und EXTEND-IA; HERMES: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials.) veröffentlicht, die sich mit dem Thema der endovaskulären Schlaganfalltherapie auseinandersetzten. Die Daten von insgesamt 1287 Fällen konnten gebündelt werden. 634 Patient:innen wurden dem EVT-Interventionsarm und 653 der Kontrollgruppe mit Standard-Therapie zugeordnet. Der Großteil beider Gruppen erhielt eine systemische Lysetherapie (EVT+IVT n= 525, 83%; STD-CTRL n= 565, 87%) während für 188 Teilnehmer:innen diese nicht in Frage kam (EVT n= 108; CTRL n= 80). Das M1-Segment der ACM war das am häufigsten betroffene Gefäß (n= 891; ~69%) gefolgt von 277 ACI-Verschlüssen (~22%). Eine etwaige Lysetherapie wurde beidseits nach ca. 100 Minuten verabreicht. Die verstrichene Zeit zwischen Onset und Randomisierungszeitpunkt betrug in bei-

den Gruppen ca. 196 Minuten. Der primäre Endpunkt war der Grad an körperlicher Beeinträchtigung nach 90 Tagen auf der modifizierten Rankin Scale. Die Interventionspopulation konnte hier klare Vorteile aufweisen (mRS 90 d [0-2]; EVT: n= 291, 46.0%; CTRL: n= 171, 26.5%), bei vergleichbarer Mortalität. Die NNT für einen mRS-Shift nach drei Monaten um einen Punkt war 2,6 (90).

Eine Synopsis über die Ergebnisse der aufgeführten Studien wird auf der folgenden Abbildung von Prof. Dr. Werner Hacke gegeben (91).

Tab. 1 Studiensynopsis der in 2015 veröffentlichten bzw. vorgestellten neuen Thrombektomiestudien. (Modifiziert nach [20, 22])												
Studie Patientenzahl IAT+/CTL	NIHSS Range		rt-PA	TICI 2b/3 (TICI 3)	LSN bis Leis- tenpunktion (Mdn) ^a	mRS 0-2 @90d		SICH (SITS)		Katheterassozi- ierte Komplika- tionen	Mortalität	
	CTL	IAT+				CTL	IAT+	CTL	IAT+		CTL	IAT+
MR CLEAN [12] 500 233/267	18 14-21	17 14-22	90%	59% (24%)	260	19%	33%	6,4% (PH2)	7,7%	Embol 13	22%	21%
ESCAPE [13] 315 165/150	17 12-20	16 13-20	76%	72,4% (***)	200	29%	53%	2,7%	3,6%	Perfor 1	19%	10%
EXTEND IA [14] 70 35/35	13 9-19	17 13-20	100%	86% (48%)	210	40%	71%	6%	0%	Perfor 1 Embol 2	20%	9%
SWIFT PRIME [15] 196 98/98	17 13-19	17 13-20	98%	88% (68,7%)	224	35%	60%	3%	0%	Vasospasmus 4 SAH 2	12%	9%
REVASCAT [18] 206 103/103	17 12-19	17 14-20	73%	66%	269	28%	44%	1,9%	1,9%	Perfor 5 Embol 5	17%	18%
THERAPY ^b 108 98/98	17 12-20	16 13-20	76%	72% (***)	185	29%	53%	2,7%	3,6%	Perfor 1	19%	19%
THRACE ^b 395 98/98	13 9-19	17 13-20	100%	NA	252	42%	54%	NA	NA	NA	13%	13%

CTL Kontrollgruppe, IAT+ intraarterielle Thrombektomie zusätzlich zur Standardtherapie einschließlich rt-PA (rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator), NIHSS initialer NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)-Score und Range, rt-PA mit rt-PA behandelte Patienten in Studien, TICI 2b/3 Patienten in der IAT+-Gruppe mit Erreichen eines TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction)-Perfusionsgrades 2b bzw. 3, TICI 3 Patienten in der IAT+-Gruppe mit Erreichen eines TICI-Reperfusiongrades 3, LSN Zeit (min) zwischen Symptombeginn („last seen normal“) bis zur Leistenpunktion in der IAT+-Gruppe, Mdn Median, mRS 0-2 @ 90d modifizierte Rankin-Skala von 0-2 90 Tage nach Randomisierung, SICH (SITS) symptomatische intrazerebrale Blutung, basierend auf den SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke)-Kriterien, Embol distale Embolisierung, Perfor Gefäßperforation, SAH Subarachnoidalblutung. ^aZeitangaben sind aus den Manuskripten extrapoliert und können ungenau sein. ^bNoch nicht veröffentlicht, Zahlen übernommen von den Präsentationen bei der European Stroke Organization Conference, April 2015 Glasgow UK.

Abbildung 5: Studiensynopsis der Thrombektomiestudien aus dem Jahr 2015

Quelle: Aus Hacke, Diener 2015

1.9.3.6 Studien im späten Zeitfenster

Die Autoren der DAWN-Studie stellten sich der Frage, ob und wenn ja welche Patient:innen über das evidente Zeitfenster von sechs Stunden hinaus von einer mechanischen Thrombektomie profitieren. Hypothese war, dass ein klinisches Mismatch eine Qualifikation zur EVT auch nach sechs Stunden bedeuten kann. Dieses Mismatch wurde als überproportional schwere Klinik im Vergleich zum bildmorphologischen Infarkt volumen charakterisiert.

In der DAWN Studie wurden 208 Patient:innen mit einem Verschluss der intrakraniellen ACI und / oder des M1 Segments der ACM eingeschlossen. Eine Zeitspanne von 6 bis 24 Stunden von Symptombeginn bzw. LSW bis Randomisierungs-Zeitpunkt wurde vorgegeben. So konnten auch Wake-Up-Stroke eingeschlossen werden. Der NIHSS musste mindestens 10 Punkte

betragen und die Patient:innen durften vor dem Akutereignis keine oder nur minimale funktionelle Einschränkungen im Alltag aufweisen (pmRS 0 – 1). Vor Randomisierung wurde eine volumetrische Quantifizierung durchgeführt. Fälle mit Infarktvolumina von mehr als 51 ml wurden von der weiteren Studie ausgeschlossen. Die Teilnehmer:innen wurden verblindet und entweder einer Kontroll-Standard- oder der Interventions-EVT-Gruppe zugeordnet. Subgruppen zur Klassifizierung des Klinik-Imaging-Mismatches wurden nach Alter, NIHSS und Infarktvolumen eingeteilt. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Vorteil von Patient:innen der Interventionsgruppe. Rund die Hälfte (49%) konnte eine funktionelle Unabhängigkeit im Verlauf vorweisen, während dies lediglich in 13 % der Kontroll-Fälle vorkam. Die Mortalitätsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (EVT: 19 %; CTRL: 18 %) (92).

Einen ähnlichen Ansatz verfolgten die Autoren der DEFUSE 3-Studie. Hier wurde das Hauptaugenmerk auf den Einfluss von Perfusionsparametern auf das Outcome gelegt. Patient:innen mit einem Infarktkern von bis zu 70 ml, bei denen eine Penumbra von mindestens 15 ml gemessen wurde, konnten eingeschlossen werden. In allen Fällen musste ein Mismatch Ratio von mindestens 1,8 bestehen.

Im Gegensatz zu DAWN wurden auch Patient:innen mit einem geringeren klinischen Erscheinungsbild (NIHSS >6) eingeschlossen (93).

Die NNT zur Verbesserung des Outcomes bei beiden Studien von EVT- vs. CTRL.-Patient:innen beträgt ca. 2 (94).

Eine Übersicht über die Haupt-Einschlusskriterien und Ergebnisse der Vergleichsstudien soll die folgende Tabelle 1 geben.

Tabelle 1: Methodische Hauptcharakteristika und Outcome DAWN / DEFUSE 3

	DAWN	DEFUSE 3
Zeitfenster	6 – 24 h	6 – 16 h
Verschlusslokalisationen	T- / Non-T-Verschlüsse ACI (intrakraniell) und ACM M1	T- / Non-T-Verschlüsse ACI (intra- & extrakraniell) und ACM M1
(Sub-)Gruppeneinteilung	A: > 80 Jahre /NIHSS \geq 10 / Infarktkern > 21 ml B: < 80 Jahre /NIHSS \geq 10 / Infarktkern < 31 ml C: < 80 Jahre / NIHSS \geq 20 / Kerninfarkt 31 - 51 ml	Infarktkern < 70 ml + Mismatch-Ratio \geq 1.8 + Penumbra \geq 15 ml

Ergebnisse

		EVT	CTRL	EVT	CTRL
Funktionelles Outcome (mRS-90d)	0 – 2	49 %	13 %	45 %	17 %
	6 (Tod)	19 %	18 %	14 %	26 %

Quelle: adaptiert nach Nogueira et al. (2018) und Albers et al. (2018)

2. Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die Methoden der Patient:innen-Selektion zur EVT der Vergleichsstudien DAWN/DEFUSE 3 in einem Real-Life-Setting zu überprüfen.

Ein Vergleich der Therapieergebnisse soll darüber Aufschluss geben.

Ein weiteres Hauptaugenmerk liegt auf der retrospektiven Analyse von präinterventionellen Variablen, die als Prädiktoren für ein günstiges klinisches Outcome nach EVT im späten Zeitfenster in Frage kommen. Zu prüfen ist darüber hinaus, inwiefern die neuroradiologische Diagnostik mittels CT-Perfusionsdiagnostik außerhalb einer randomisierten Studie ein gutes Therapieergebnis vorhersagen kann.

- Frage 1: Können die Ergebnisse der DAWN / DEFUSE 3-Studien im klinischen Alltagsrahmen reproduziert werden?
- Frage 2: Welche Variablen können als Prädiktoren für ein gutes klinisches Therapieergebnis identifiziert werden?
- Frage 3: Welche Rolle kann die Infarktquantifizierung mittels CT-Perfusionsbildgebung hierbei einnehmen?

3. Patient:innen und Methoden

3.1 Konzept und Rahmen der Studie

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden aus dem German Stroke Registry - Endovascular Thrombectomy (GSR-ET) bezogen. Es handelt sich hierbei um ein webbasiertes, rein akademisches, multizentrisches und prospektives Register.

Insgesamt nahmen 25 Zentren deutschlandweit im Untersuchungs-Zeitraum von Juni 2015 bis April 2018 teil und stellten Daten von insgesamt 2794 Fällen zur Verfügung. Es handelte sich dabei um 12 Universitätskliniken der Maximal-Versorgung und 13 kommunale Krankenhäuser. Die Haupteinschlusskriterien waren die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls aufgrund eines Verschlusses eines großen arteriellen Gefäßes, sowie ein endovaskulärer Therapieversuch. Teilnehmer:innen mussten älter als 18 Jahre sein (95).

Die vorliegende Abhandlung erfüllt die Ansprüche an eine retrospektive Kohortenstudie, die ausgewählte Fälle des German Stroke Registry untersucht. 208 Patient:innen wurden im genannten Zeitraum wegen eines Verschlusses der vorderen Zirkulation in einem fortgeschrittenen Zeitfenster behandelt.

Die Patient:innen wurden neurologisch und neuroradiologisch untersucht und nach Konsens der beiden Fachdisziplinen und des Patienten mittels mechanischer Thrombektomie behandelt.

Zur Datenerhebung wurden Merkmale der Patient:innen in Aktenstudium (Notarzt-, Notaufnahmen- oder OP-Berichte) sowie radiologischer Bildanalyse erhoben. Für die P-CT-Auswertung wurden die teilnehmenden Zentren kontaktiert und die Rohdaten akquiriert. Die volumetrische Auswertung geschah an einer Workstation des neuroradiologischen Instituts des Universitätsklinikums München-Großhadern. Drei Monate nach dem Akutereignis wurden die Patient:innen durch die Kollegen der neurologischen Kliniken untersucht oder es wurde, falls eine persönliche Ordination nicht möglich war, ein strukturiertes Telefon-Interview durchgeführt. Hierbei wurde auch der primäre Endpunkt festgehalten.

Für diese Dissertation und die Auswertung der CT-Perfusionsdaten wurden die teilnehmenden Zentren von mir kontaktiert und die Bilddaten an den einzelnen Zentren auf Datenträgern zur Verfügung gestellt. Die volumetrische Auswertung erfolgte an einer Workstation des neuroradiologischen Instituts des Universitätsklinikums München-Großhadern.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur vollständige Datensätze aus dem GSR-Register eingeschlossen, bei denen ein Verschluss der Arteria carotis interna (sowohl Carotis-T als auch Non-Carotis-T) oder dem proximalen Anteil der ACM (M1) interventionell behandelt wurden.

Eine Kombination beider Verschlüsse sowie das Vorliegen einer Tandem-Stenose war zulässig. Der Gefäßverschluss musste radiologisch mittels CT-A / MR(-A) gesichert worden sein. Zudem musste eine mechanische Thrombektomie durchgeführt worden sein.

Das Patient:innenalter zum Behandlungszeitpunkt musste ≥ 18 Jahren sein und die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion zwischen 6 und 24 Stunden liegen.

Der initiale Baseline-NIHSS-Wert musste mit ≥ 6 Punkten dokumentiert worden sein, bei funktioneller Unabhängigkeit im Alltag vor dem Akutereignis.

Eine Follow-Up-Untersuchung musste den Grad der körperlichen Beeinträchtigung nach 90 Tagen festgestellt haben.

Für die Subgruppenanalyse wurde darauf geachtet, dass die Patient:innen die Einschlusskriterien der DAWN- und / oder der DEFUSE 3-Studie erfüllten.

3.3 Epidemiologische Daten

Zur Baseline-Charakterisierung der Patient:innen wurden folgende Daten erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Komorbiditäten und Risikofaktoren
 - Vorhofflimmern
 - Diabetes mellitus
 - Arterielle Hypertonie
 - Fettstoffwechselstörungen
- Prämedikation mit Antikoagulanzen
- Zeitpunkte des Symptombeginns (symptom onset = SO) oder des letzten erinnerbaren normalen Kontakts (last seen well = LSW)
- Etwaige vorbestehende Hilfsbedürftigkeit im Alltag

3.4 Präinterventionelle Daten

Die Schwere des Schlaganfalls und der vorbeschriebene Gesundheitszustand waren wichtige Ein- und Ausschlusskriterien in den beiden Vergleichsstudien. Analog zu DAWN und DEFUSE 3 wurden Patient:innen mit einem NIHSS von weniger als 10 (DAWN) respektive 6 (DEFUSE 3) Punkten ausgeschlossen.

Da das primäre Outcome der Studie stark vom erhobenen mRS-Wert abhängig ist, wurden nur Patient:innen beobachtet, die vor der Therapie nicht auf fremde Hilfe im Alltag angewiesen waren (pmRS: 0-2). Dieser Schwellenwert ist auch fremdanamnestisch gut zu eruieren (Vgl. Einschluss-pmRS DEFUSE 3: 0-2; DAWN: 0-1).

Es wurden in der neurologischen Eingangsuntersuchung anamnestisch oben angegebene Basis-Charakteristika der Patient:innen erhoben. Vitalparameter wie systolischer Blutdruck [mmHg] und Herzfrequenz pro Minute wurden dokumentiert.

Die Einleitung einer Lysetherapie mit Dosierung wurde dokumentiert, ebenso ob die erkrankte Person per Drip and Ship- oder Mothership-Strategie der weiteren Therapie zugeführt wurde.

3.4.1 Bildgebung

Die lokalen Standards bezüglich Bildgebung und Patientenselektion zur Qualifikation einer mechanischen Thrombektomie unterschieden sich teilweise stark. Ein NCCT, sowie eine CT-A war jedoch zur grundlegenden Diagnostik in allen untersuchten Fällen vorhanden. Die Durchführung von P-CT oder MRT-Untersuchungen waren optional. Die Modalität sowie die Zeitpunkte der initialen bildgebenden Untersuchungen wurden in dieser Arbeit erfasst (CCT, CT-A, P-CT, MRT). Ferner wurden die Infarktseite und beteiligte Territorien beschrieben.

In einer angiographischen Beurteilung wurden das betroffene Gefäß und der Verschluss definiert.

3.4.2 ASPECT-Score

Der ASPECT-Score wurde auf Basis von NCCT-Bildern nach der in Kapitel 1.7 beschriebenen Methode erhoben. An einem beteiligten Zentrum wurde eine automatisierte Auswertung durch die Software eASPECTS des Herstellers Brainomix durchgeführt.

Abbildung 6 zeigt das Beispiel eines Patienten mit einem linksseitiger ACM-Verschluss und einem initialen eASPECT von 7/10 Punkten (Dichteabsenkungen im Bereich des M1, M2 sowie M4-Cortex bei nicht betroffenen Basalganglien).

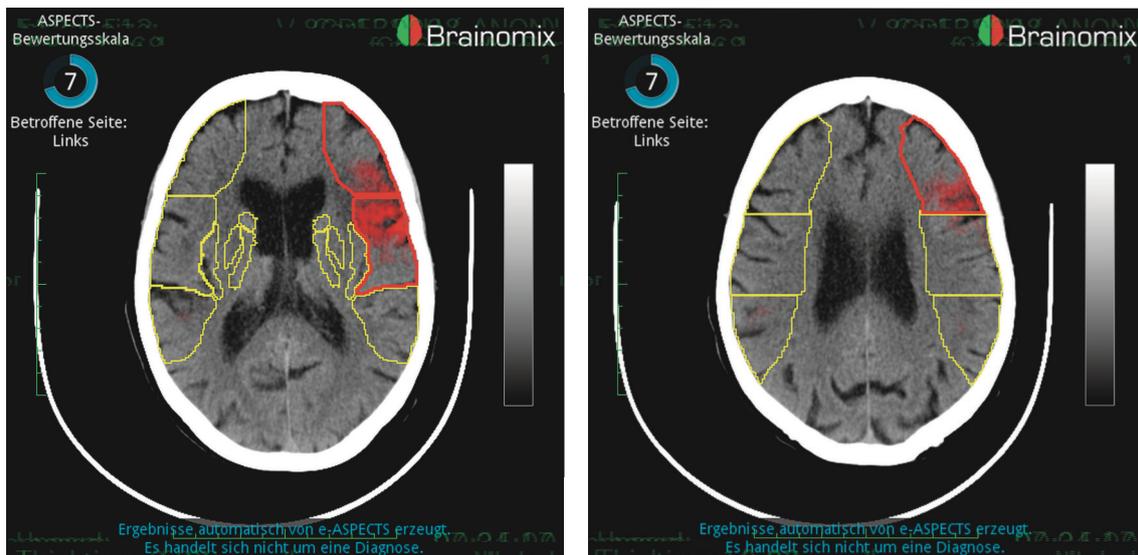


Abbildung 6: Automatische eASPECTS-Bestimmung

Quelle: Mit freundlicher Unterstützung des Asklepios Klinikums Hamburg-Altona

3.4.3 Volumetrische Infarktquantifizierung

Da an den Zentren unterschiedliche CT-Scanner, Protokolle und Softwarelösungen zur Erstellung und Auswertung der Perfusionsdaten verwendet wurden, war eine Reevaluation der einzelnen Rohdaten notwendig. Dafür wurden die Daten von 15 teilnehmenden Zentren akquiriert und vom Verfasser ausgewertet.

Perfusionskarten wurden mit dem Softwarepaket *syngo.CT Neuro Perfusion* aus der Programmreihe *Syngo.Via* errechnet (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Es wurden Karten für CBV, CBF, MTT und *Tmax* erstellt.

Zur volumetrischen Bestimmung des Ischämiegebietes mit *Syngo.Via* müssen die zu untersuchenden Roh-Bilddatensätze mehrere Voraussetzungen erfüllen. Grundlegend war dabei der dynamische Charakter der Scans. Der unkomprimierte Bilddatensatz muss eine axiale Rekonstruktion aufweisen und mindestens aus zwei Schichten bestehen, die Matrixgröße ist auf 512*512 beschränkt.

Alle volumetrischen diagnostischen Schritte wurden nach Vorgaben des Programm-Handbuchs für *Syngo.CT Neuro Perfusion* ausgeführt (96, S. 11–59).

Die Infarktquantifizierung mittels *Syngo.Via* unterteilte sich in zwei Teile. Zu Beginn musste die Studie vorbereitet werden. Dies umfasste Bewegungskorrektur, Segmentierung, Gefäßdefinition, Normalisierung und Errechnung der Schwellenwerte zur Quantifizierung.

Anschließend konnte die Auswertung durchgeführt werden. Im Folgenden wird die Vorbereitung exemplarisch anhand einer typischen Untersuchung dargestellt.

Berechnungen, die auf einem dynamischen 4D-Datensatz fußen, sind sensibel gegenüber Bewegungen des zu untersuchenden Gewebes. Zu Beginn muss also eine Korrektur etwaiger Patientenbewegungen während der Studie stattfinden. Durch Veränderung der Zeitachse ist es möglich solche Bewegungen aufzufinden. Wenn starke Kopfbewegungen beobachtet werden, müssen die Bilder angepasst oder die betroffenen Zeitpunkte von der Auswertung gänzlich ausgeschlossen werden. Im Anschluss muss eine Segmentierungs-Baseline des Gehirns geschaffen werden. Dies bezeichnet die Summe des Hirngewebes, das noch keinen signifikanten Kontrastmittelanstieg aufweist. Man navigiert zu einem Bild an der Schädelbasis und programmiert den ersten intrakraniellen Abschnitt der ICA als ROI. Der Zeitpunkt unmittelbar vor Kontrastmittel-Enhancement wird als Baseline-Endpunkt gewählt. Die Segmentierung des Gehirnvolumens kann nun eingeleitet werden.

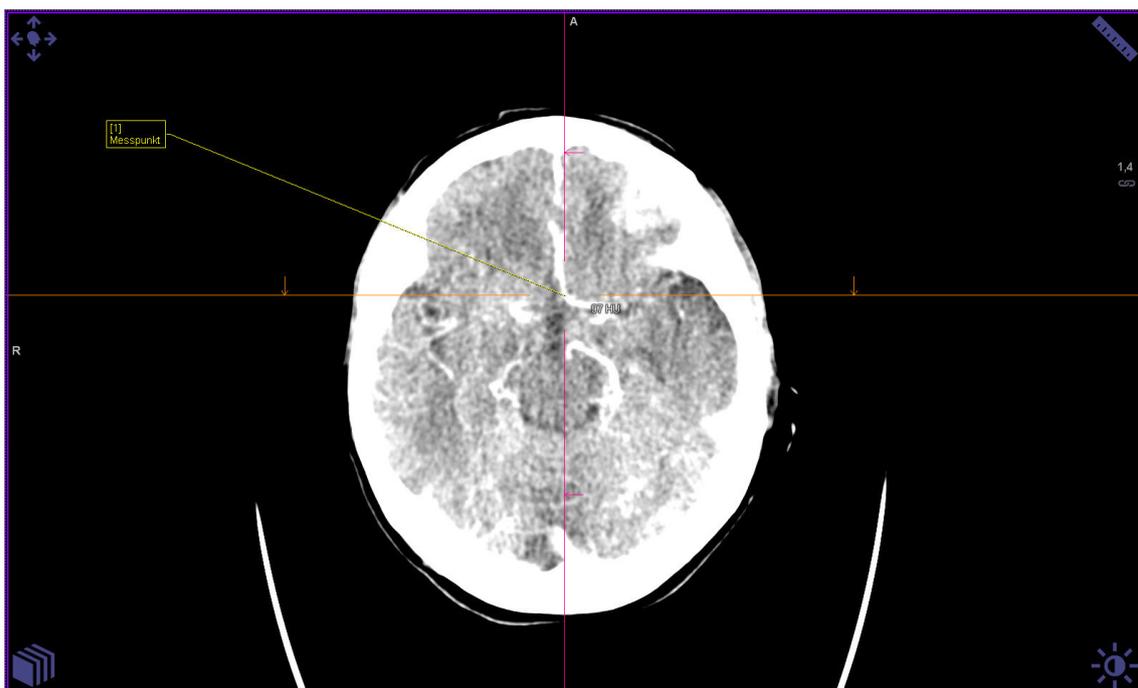


Abbildung 7: Bestimmung des Baselinevolumens
 Ein Anstieg von 66 auf 96 Hounsfield-Units zeigt die intrakranielle Ankunft des KMs an.
 Quelle: syngo.CT Neuro Perfusion

Ein guter Indikator für eine erfolgreiche Entfernung von Bewegungsartefakten ist die Kontrolle der Ausgabe von der zeitlich maximalen Intensitätsprojektion (MIP), des verbesserten Zeit-Durchschnitts (tAVG) sowie des verbesserten Basislinien-Volumens.

Im besten Falle zeigen diese Projektionen einen plausiblen, kontrastreichen Gefäßaufbau wie in Abbildung 9 zu erkennen ist.

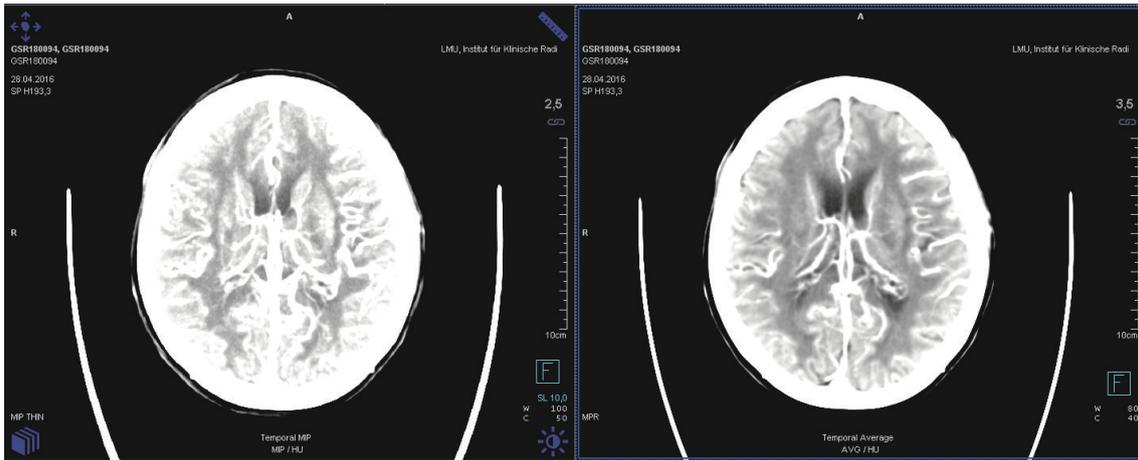


Abbildung 8: Kontrolle der Bewegungskorrektur anhand einer Maximum Intensity Projektion
Quelle: syngo.CT Neuro Perfusion

Zur optimalen Berechnung der Perfusionsergebnisse ist es wichtig, Gehirngewebe von anderen Körperstrukturen (Flüssigkeiten, Knochen, Luft, etc.) zu differenzieren. Man kann auf die HU-basierte Gehirnsegmentierung zurückgreifen oder einen automatischen Vorschlag des Programms annehmen. Da Gehirngewebe vornehmlich aus weißer und grauer Substanz besteht, können die entsprechenden HU-Werte (~ 30 - 45) zur Segmentierung angenommen werden (42, S. 90). Mit Abschluss des Segmentierungsschrittes sollte eine zeitliche Basislinie erzeugt worden sein, die kein Kontrastmittel-Enhancement und lediglich Gehirngewebe darstellt.

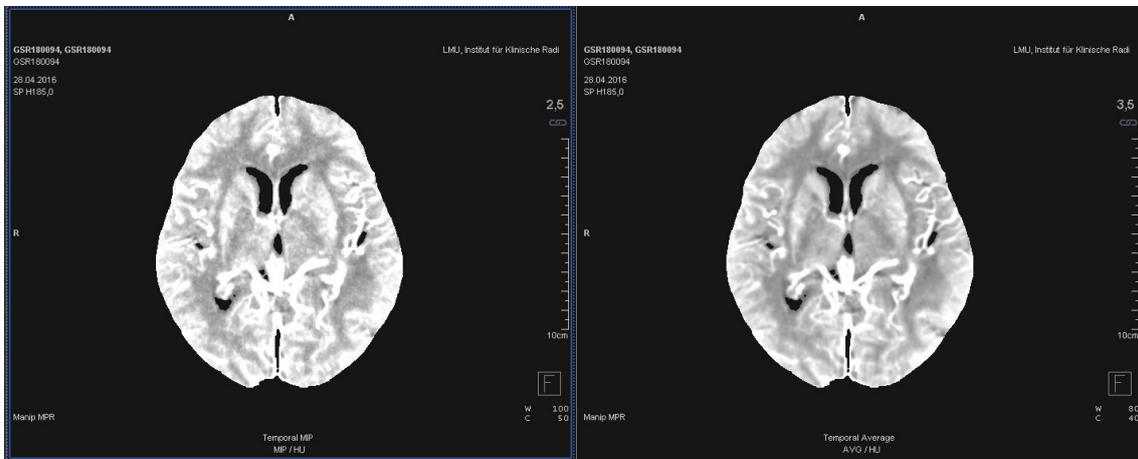


Abbildung 9: Ergebnis der HU-basierten Segmentierung
Quelle: syngo.CT Neuro Perfusion

Im folgenden Schritt ist es notwendig, Gefäße zu definieren und die normalisierte arterielle Inputfunktion zu überprüfen. Dieser Schritt wird mittels einer MI-Projektion bearbeitet. Eine MI-Projektion bildet ein mehrschichtiges Volumen zweidimensional ab, wobei nur der Voxel mit der höchsten Dichte präsentiert wird (97). Ein Voxel beschreibt das Produkt aus der Schichtdicke und einem Pixel (42, S. 90).

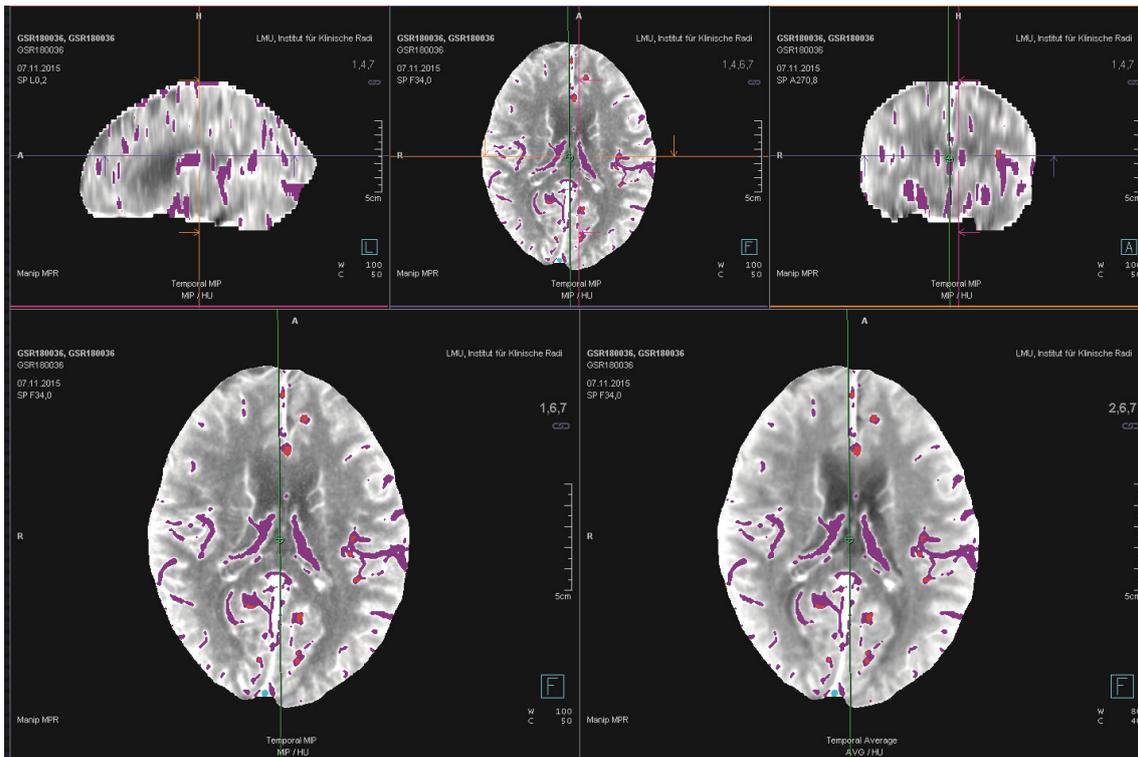


Abbildung 10: Gefäßdefinition
 Quelle: *syngo.CT Neuro Perfusion*

Die automatischen Gefäßdefinitionen werden beurteilt. Gefäße werden durch eine violette Überlagerung dargestellt. Das Referenz-Gefäß wird durch eine blaue ROI (Region of interest) dargestellt. Arterien stellen sich rot dar. Bei Abweichung müssen die Gefäße manuell identifiziert werden. Abschließend werden die Kurven für die arterielle Inputfunktion sowie das Referenzgefäß überprüft. Die nAIF-Kurve sollte glatt sein und vor der Referenzgefäß-Kurve steigen.

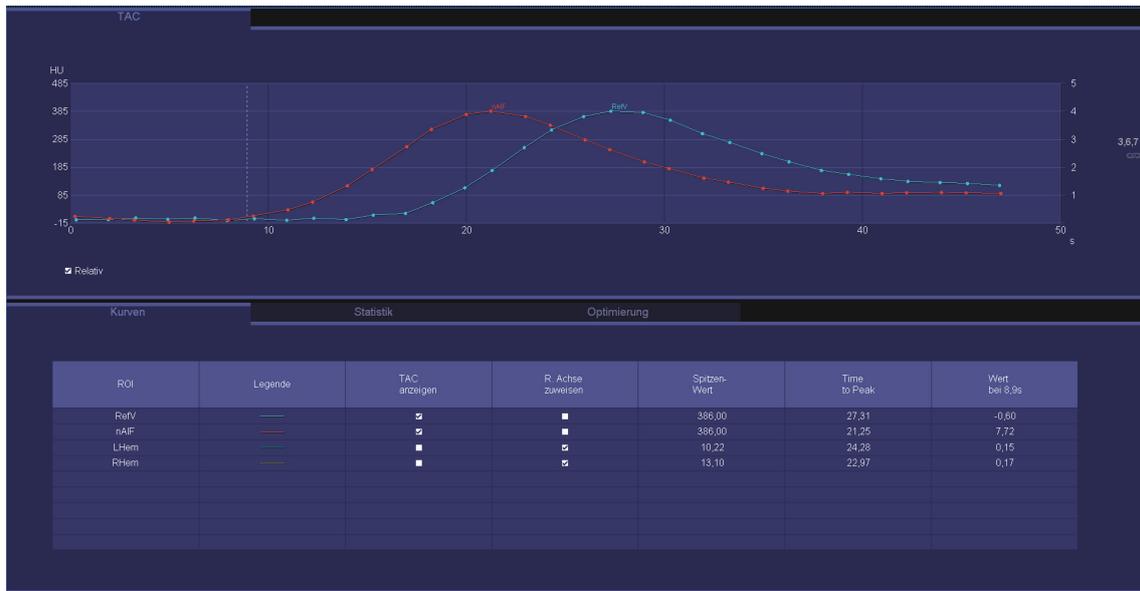


Abbildung 11: Kurven der arteriellen Inputfunktion und des Referenzgefäßes
 Die rote Kurve beschreibt die arterielle An- und Abflutung des Kontrastmittels. Die blaue beschreibt den zeitversetzten dynamischen KM-Verlauf innerhalb des Referenzgefäßes (venöses Gefäß)

Während der Normalisierung werden bisherige Ergebnisse für die Parameter CBF, CBV und TTP angezeigt, sodass die betroffene Seite identifiziert werden kann und physiologische Werte der kontralateralen Seite überprüft werden können. In diesem Schritt werden zwei ROIs auf Basalganglien- und der Ventrikel-Ebene der nicht affizierten Hemisphäre platziert. Zwei physiologische CBF-Werte werden erhoben und gemittelt (CBF). Der Schwellenwert für den Infarkt-kern ($rCBF < 30\%$) kann so interindividuell im Analysemodus angepasst werden.

Im Analysemodus können zum Abschluss der Untersuchung Veränderungen der Infarkt- und Penumbra-schwellenwerte vorgenommen werden. Eine Multi-Parameter-Gewebeerkennung kann die pathologischen Bereiche mit den festgelegten Schwellenwerten farblich kodiert darstellen. So kann gefährdetes Gewebe (TAR; Tissue At Risk) und Infarktgewebe (NVT; Non-Viable Tissue) identifiziert werden und zu einem Volumen summiert werden.

In der Befundungsmaske können Schwellenwerte zur Ischämieberechnung manuell angepasst werden. Es wurde die Methodik der Vergleichsstudien nachgestellt (98).

- Penumbra: $T_{max} > 6$ Sekunden
- Kerninfarkt: $rCBF (< 30\%)$

Zur Berechnung des gesamten Ischämie-Gewebes wurde das Volumen des Kerninfarktes, mit dem der Penumbra summiert.

Das Mismatchvolumen (MMV) wird als Differenz der beiden Volumina verstanden.

Die Mismatch-Ratio (MMR) entspricht dem Quotienten des Ischämie-Volumens und des Kerninfarkt-Volumens.

$$\text{Mismatch Ratio (MMR)} = \frac{(\text{Kerninfarkt [ml]} + \text{Penumbra [ml]})}{\text{Kerninfarkt (ml)}}$$

Die Beispieluntersuchung beschreibt einen linksseitigen proximalen Verschluss der ACM. Der gemittelte physiologische CBF der Gegenseite beträgt 55 ml/100g/min. Das rCBF beträgt 18,5 ml. ($0,3 \times 55 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min} = 18,5 \text{ ml}$). Dieser Wert stellt den Infarktschwellenwert dar. Gewebe, das einen geringeren rCBF aufweist, gilt als Infarktvolumen. In diesem Fall beträgt das Infarktvolumen ca. 20 ml. Durch Tmax-Berechnungen wird das Penumbra-Volumen auf ca. 24 ml geschätzt. Das ischämische Gesamtvolumen beträgt dementsprechend 44 ml. Das MMV 24 ml. Eine MMR von 2.2 wird erhoben.

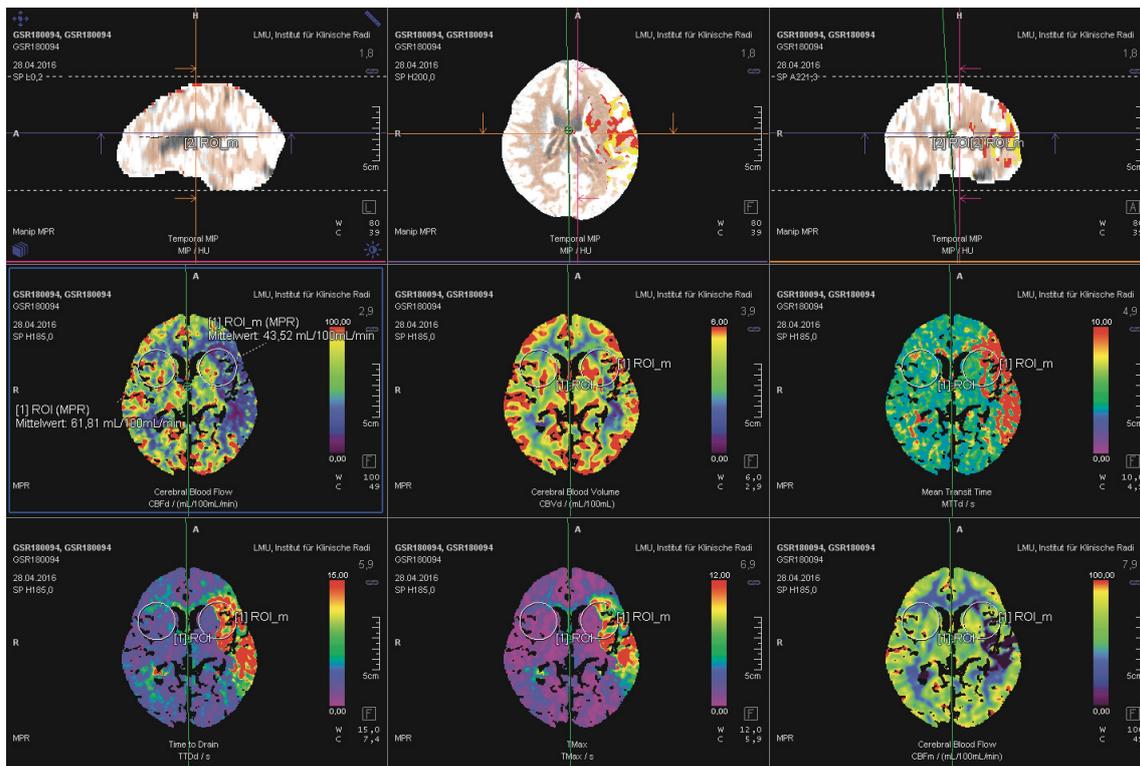


Abbildung 12: Überblick des Perfusionsdefizits.

Quelle: Untersuchungsfenster mit syngo.CT Neuro Perfusion

3.5 Therapie

In allen Fällen fand eine endovaskuläre Behandlung statt. Es kamen Aspirations-Katheter und / oder Stent-Retriever zur Anwendung. Wurde im Vorfeld eine ACI-Stenose festgestellt, konnte eine Angioplastie vor oder nach der intrakraniellen Gefäßeröffnung durchgeführt werden. Im Falle von Vasospasmen konnten Dihydropyridine (Nimodipin) eingesetzt werden. Eine intraarterielle Lyse wurde nur bei einzelnen Fällen durchgeführt.

Im Rahmen der endovaskulären Behandlung wurden mehrere Zeitpunkte festgehalten. Dazu zählen die Ankunft des zu Behandelnden in der Angio Suite, die Leistenpunktion, der Zeitpunkt der ersten Thrombus-Passage sowie der Wiederherstellung eines anterograden Blutflusses.

Ferner wurde die Anästhesiemethode (Intubationsnarkose oder Sedierung) festgehalten. Nach Punktion und Sondierung der ACC wurde eine DSA-Untersuchung durchgeführt, die Aufschluss über etwaige interventionsbedürftige Carotisstenosen geben sollte. Höhergradige Einengungen (> 70%) wurden dokumentiert. Im weiteren Verlauf wurde der Verschluss erneut definiert (Seite, Gefäßabschnitt) und nach mTICI-Score charakterisiert. Die verwendeten Thrombektomie-Geräte sowie die Anzahl der benötigten Thrombuspassagen wurden festgehalten. Abschließend wurde der finale mTICI-Score festgehalten und überprüft, ob unerwünschte Ereignisse während der Behandlung aufgetreten waren. Diese konnten Vasospasmen, Thrombusverschleppung, Dissektionen, Fehlfunktion des Medizinproduktes, intrazerebrale Blutung oder andere sein.

3.6 Postinterventionelle Variablen

Die Follow-Up-Untersuchungen fanden am 90. Tag nach dem Akutereignis statt. Entweder wurde ein persönlicher Termin vereinbart oder es wurde ein Telefon-Interview durchgeführt. Ziel war es, den Gesundheitszustand zu ermitteln. Der primäre Endpunkt dieser Studie wurde hier ebenfalls als erzielter Wert der mRS festgehalten. Weiterhin wurden der Status der Behandlung abgefragt und ob ein aktueller Behandlungsbedarf bestünde (Rehabilitation, Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie oder psychiatrische Behandlung).

3.7 Quantitative Variablen

Hohes Alter wird in vergleichbaren Studien als Indikator für ein ungünstiges Outcome aufgeführt (90). In Analogie zu DAWN/DEFUSE 3 wurde ein Schwellenwert von 80 Jahren gewählt.

Ein niedrigerer NIHSS-Wert begünstigt gute Therapieergebnisse (99). Zur logistischen Regressionsanalyse wurden die Fälle auf der 42-stufigen Skala in moderate (NIHSS 6-14) und schwere Schlaganfälle (19 - 42) unterteilt.

DAWN und DEFUSE 3 gaben als Einschlusskriterium eine Zeitspanne zwischen SO bzw. LSW und Randomisierung vor. Diese beschrieb bei den Interventionsgruppen die Punktion der Leistenarterie im Rahmen der EVT. Diese Zeitspanne wird als Time to Groin-Puncture (TTG) bezeichnet. Fälle, die die Zeitspannenvorgabe von 6 bis maximal 16 (DEFUSE 3) respektive 24 Stunden (DAWN) erfüllten, wurden eingeschlossen.

Die Datenbank konnte nur mit einem der beiden Zeitpunkte besetzt werden. Wurde ein Wert für SO gesetzt, blieb der Wert für LSW leer und vice versa. Es war in der Auswertung nötig eine Variable zu erstellen, die die Zeitspanne zwischen einem der beiden Werte bis zur Leistenpunktion beschreibt. Diese musste ≥ 360 Minuten und ≤ 1440 Minuten betragen.

3.8 Bias

Durch den multizentrischen Charakter der Studie können Abweichungen in der Auslegung von Beobachtungen einzelner Werte oder Endpunkte entstanden sein. Die statistische Auswertung konnte nur im Vertrauen auf die Richtigkeit des zur Verfügung gestellten Datensatzes erfolgen.

Die Follow-Up Untersuchung mittels Abfrage des mRS war der primäre Endpunkt der Studie. Die Interrater-Reliabilität des mRS mit quadratischer Gewichtung wird mit 0.91 angegeben. Unterschiedliche Auslegungen können, bei einer nur sieben Klassen zählenden Skala, jedoch stark ins Gewicht fallen und somit den primären Endpunkt verzerren (100).

Besonders sei hier erneut auf den multizentrischen Charakter der Studie hingewiesen, bei welcher Abweichungen in der Auslegung einzelner Werte oder Endpunkte entstanden sein können. Die radiologische Interpretation der Infarktlokalisierung lässt Fehler aufgrund unterschiedlicher Nomenklaturen zu.

Der ASPECT Score hat eine gute Interobserver-Reliabilität. Jedoch ist bei einem Ergebnis von 7/10 nur eine moderate Reliabilität zu erwarten (101).

3.9 Statistische Methoden

3.9.1 Software

Berechnungen bezüglich der Varianzanalyse der Gruppen wurden durch PD Dr. Dr. Robert Stahl mittels SPSS statistical package (IBM Corp.; 2017; IBM Statistics for Windows, V 25.0; Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt. Patientenqualifikation, Studiengröße, deskriptive Statistik, Visualisierungen, Regressionsanalysen, Risikoberechnungen und Modellerstellungen wurden vom Autor mit R-Studio angefertigt. (Version 1.2.5019; RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA; URL: <http://www.rstudio.com/>.) Vornehmlich benutzte R-Packages waren:

- H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016.
- Hadley Wickham (2017). tidyverse: R package version 1.2.1. Mark Stevenson with contributions from Telmo Nunes, Cord Heuer, Jonathon Marshall, <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse>
- Javier Sanchez, Ron Thornton, Jenő Reiczigel, Jim Robison-Cox, Paola Sebastiani, Peter Solymos, Kazuki Yoshida, Geoff Jones, Sarah Pirikahu, Simon Firestone, Ryan Kyle, Johann Popp, Mathew Jay and Charles Reynard. (2019). epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data. R package version 1.0-10. <https://CRAN.R-project.org/package=epiR>
- Max Gordon and Thomas Lumley (2019). forestplot: Advanced Forest Plot Using ‘grid’ Graphics. R package version 1.9. <https://CRAN.R-project.org/package=forestplot>

3.9.2 Statistische Tests

Die Normalverteilung der Daten wurde initial mit dem Shapiro-Wilk-Test, sowie einer visuellen Inspektion von Histogrammen sichergestellt. Um eventuelle Ungleichheiten zwischen den drei etablierten Gruppen auszumachen, wurden die errechneten Mittelwerte der Variablen mittels Varianzanalyse (ANOVA; analysis of variance) untersucht. Nicht normal verteilte Werte (ASPECTS, Infarkt volumetrie-Variablen) wurden mit Kruskal-Wallis untersucht. Bei Abweichungen zwischen zwei Gruppen wurde zum Post-Test der t-Test und respektive der Mann-Whitney U Test mit Bonferroni-Korrektur bei Mehrfachvergleichen angewandt.

3.9.3 Logistische Regressionsanalyse

Die Validationskohorte wurde über die Forschungsfrage hinaus auf Regression analysiert. Logit-Modelle wurden zur Analyse diskreter, unabhängiger Variablen erstellt, mit dem Ziel Wer-

te zu definieren, welche das Therapieergebnis (mRS 90 Tage) bedingen. Lineare Modelle wurden zur Analyse skalenabhängiger Merkmale erstellt. Es wurde unter anderem auf Eigenschaften geachtet, die bereits in vorangegangenen Studien als relevant erachtet wurden. Dazu zählen Alter, NIHSS-Wert, Geschlecht, systolischer Blutdruck [mmHg], Infarkt-Volumen, postinterventioneller TICI-Wert sowie die Anzahl der Thrombus-Passagen während der Intervention. Es wurden Odds-Ratios für das relative Risiko mit einem Konfidenzintervall von 95% errechnet. Um statistisch signifikante Abhängigkeit des zu untersuchenden Parameters erkennbar zu machen, wurde der Wald-Test als parametrische Untersuchung durchgeführt. Der Schwellenwert hierfür wurde für $p < .05$ angesetzt.

3.9.4 Multivariate logistische Regression

Es wurde ein multivariates Regressionsmodell aus einem Datenrahmen erstellt, der 206 Fälle umfasste. Abschließend wurde dieses Modell in ein Random Forest Klassifikationsverfahren zur Regressionsbewertung übertragen und gegenüber Unseen Data mittels Random Forest getestet.

3.9.5 Subgruppenanalyse

Zur Subgruppenanalyse innerhalb der Interventionsgruppen der Vergleichsstudien wurden Kreuztabellen und χ^2 -Tests angewandt. P-Werte der Eigenschaften wurden über die Fisher's exact post-hoc Annäherung ermittelt.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Arbeit wurden vorab publiziert (102).

4.1 Populations-Selektion

Aufgrund fehlender Daten bei essenziellen Variablen mussten insgesamt 729 Teilnehmer:innen ausgeschlossen werden. In 380 Fällen wurde kein Zeitpunkt des Symptombeginns (SO/LSW) dokumentiert. Für eine Endpunkt-Analyse konnte bei 321 Patient:innen der primäre Endpunkt (mRS 90 d) nicht erhoben werden. Bei 115 Beobachtungen wurde kein pmRS aufgeführt. In der neurologischen Eingangsuntersuchung wurde in 36 Fällen kein NIHSS-Wert verzeichnet. Bei 26 bildgebenden Untersuchungen konnte keine Verschlusslokalisierung beigetragen werden. In einem gereinigten Datensatz verblieben 1917 potenzielle Teilnehmer:innen für die weitere Selektion.

Um Verzerrungen vorzubeugen, wurden Patient:innen mit zusätzlichen Verschlüssen nicht berücksichtigt. In 921 Fällen wurden andere oder zusätzliche Gefäßverschlüsse festgestellt. Betroffene Gefäße waren in diesen Fällen die BA (n=183), die Vertebralarterien (n=39), die PCA (n=29) oder ein isolierter Verschluss des extrakraniellen Parts der Arteria carotis interna (n=58) sowie der isoliert distale Anteil der Arteria cerebri media (ACM distal; n=682).

243 Patient:innen konnten ferner eine TTG-Zeitvorgabe von 6 bis 24 Stunden erfüllen.

In 730 Fällen konnte die Leistenarterie früher punktiert werden. In 23 Fällen wurde auch nach Ablauf der 24 Stunden der Versuch unternommen, den Verschluss endovaskulär zu rekanalisieren. Insgesamt wurden aufgrund inadäquater Zeitspannen 753 Patient:innen vom Kollektiv ausgeschlossen.

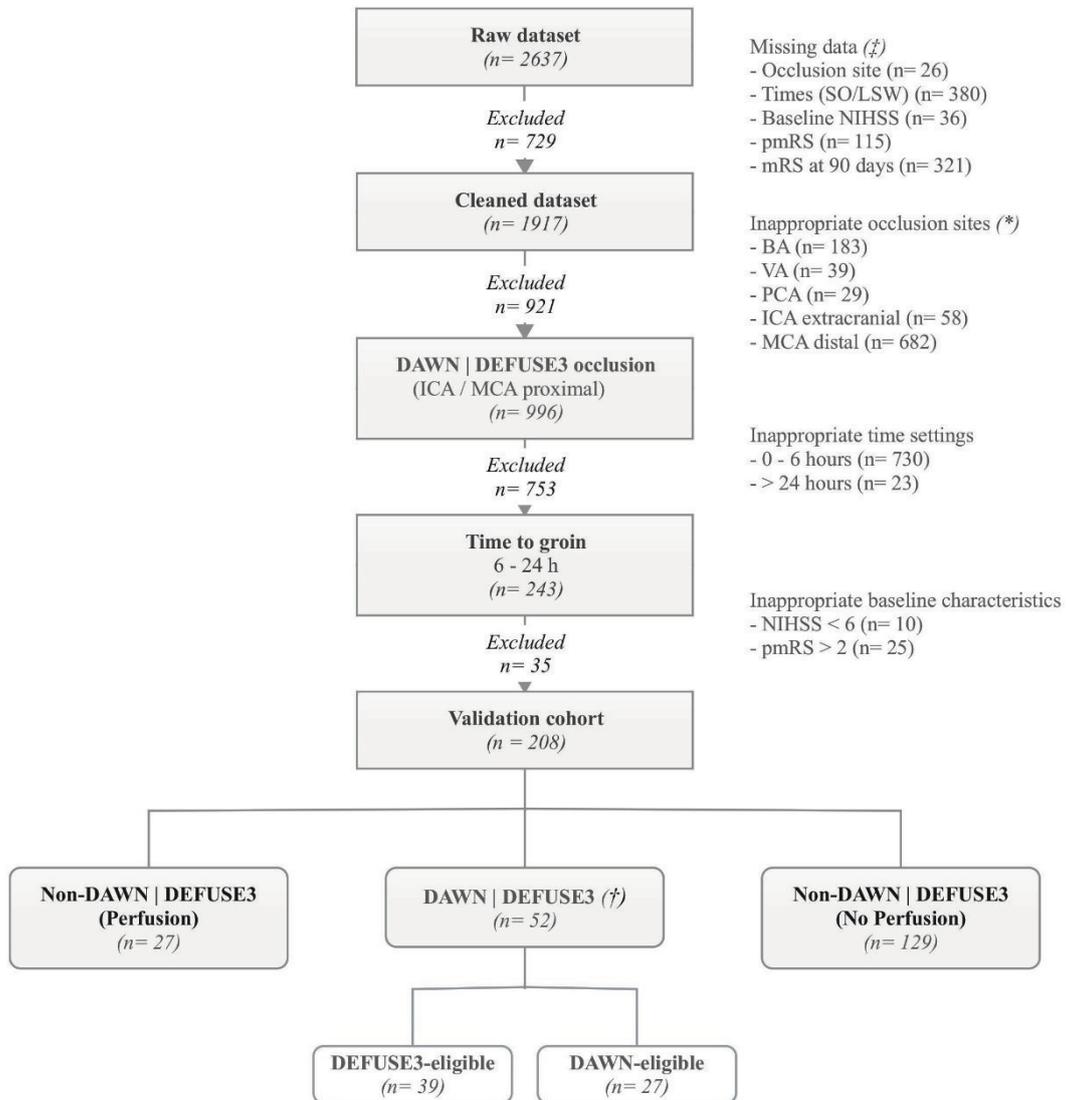
Es wurden zehn Fälle ausgeschlossen, bei denen ein NIHSS-Wert von weniger als sechs Punkten dokumentiert wurde.

Es mussten 25 weitere Patient:innen ausgeschlossen werden, bei denen bereits vor dem Akuterignis keine funktionelle Unabhängigkeit im Alltag vorlag (pmRS > 2).

4.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 208 (11%) Beobachtungen des ursprünglichen GSR-Kollektivs. Innerhalb dieser Validations-Kohorte wurde der Großteil aller Patient:innen in einer Zeitspanne von 6 - 16 Stunden behandelt (n= 181; 87%). In 27 Fällen fand die Behandlung zwischen 16 - 24 Stunden statt (13%).

52 Patient:innen (2.7%) konnten in die Vergleichsstudiengruppe eingeteilt werden, die die strengen DAWN- und / oder DEFUSE 3-Einschlusskriterien erfüllten (Gruppe 1; DAWN/DEFUSE 3-like = DD-like). 156 (8.1%) hielten diesen Kriterien nicht stand und wurden in eine zweite Studiengruppe klassifiziert (Gruppe 2; Non-DAWN-Non-DEFUSE 3-like; NDND). Innerhalb der DD-Gruppe entsprachen mehr Fälle den Kriterien der DEFUSE 3-Studie als der DAWN-Studie (DAWN, n= 27, 1.4%; DEFUSE 3, n= 39, 2%). 14 Fälle konnten beide Studienvorgaben nachvollziehen (0.7 %). Eine Subgruppe innerhalb NDND fasste Fälle zusammen, die zwar eine Perfusionsbildgebung aufweisen konnten, jedoch den Perfusionskriterien nicht entsprachen (Non-DAWN-Non-DEFUSE 3-with Perfusion, NDNDwP). Gründe hierfür waren ein Kerninfarkt von mehr als 70 ml (n= 10, 6.3%), eine Penumbra von weniger als 15.1 ml (n= 14, 6.7%) oder eine Mismatch-Ratio kleiner 1.8 (n=12, 5.8%). Bei 129 NDND-Patient:innen wurde keine Perfusionsbildgebung angefertigt (NDNDnP, 62%).



(†) Mögliche Mehrfach-Ausschlüsse

(*) Mehrfache Verschlusslokalisationen

(†) Überlappung in 14 Fällen

Abbildung 13: Studiengruppenübersicht

Quelle: Herzberg, Scherling (102)

4.3 Deskriptive Statistik

Die Auswertung der deskriptiven Statistik ergab das vorherrschende Bild einer homogenen Gruppeneinteilung. Es konnten keine signifikanten Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht oder Basischarakteristika gefunden werden. Die Schwere der Schlaganfälle war im Median in allen Gruppen gleich bei 16 Punkten auf der NIHSS-Skala. Der überwiegende Großteil der Patient:innen konnte vor dem Schlaganfall eine funktionelle Unabhängigkeit vorweisen. Lediglich Gruppe 2 wies einen relativ hohen Anteil an erhöhten pmRS-Werten (1-2) von 37 % aus; der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Zeitliche Analysen ergaben für Gruppe 3 im Vergleich zu den Perfusionsgruppen eine signifikant niedrigere Zeitspanne zwischen Aufnahme und Wiederherstellung des Blutflusses im betroffenen Gefäß.

Unterschiede gab es weiterhin in Bezug auf die bildgebende Diagnostik.

Etwa ein Viertel der Patient:innen aus der NDND-NP-Gruppe wurde zur Interventionsqualifikation mittels MRT untersucht ($n=33$, 26 %, $p < .0001$). Der ASPECT-Score war in allen Gruppen gleich (ASPECTS: 8).

Aufgrund des Studiendesigns war der Unterschied im Infarktausmaß zwischen den Perfusionsgruppen signifikant (DD: 26,7 ml vs. 56 ml). Große Infarkte wurden aus DD ausgeschlossen und mussten folglich der Vergleichsperfusionskohorte (NDND-P) zugeordnet werden.

Die ACM war in etwa 3/4 aller Fälle betroffen. Tandem-Verschlüsse manifestierten sich häufiger in den Perfusionsgruppen.

Es konnten keine signifikanten Differenzen im Rahmen der Behandlung selbst gefunden werden. Bei etwa 40 % aller Patient:innen wurde eine systemische Lysetherapie durchgeführt, obwohl das Lyse-Zeitfenster von 4,5 Stunden bereits überschritten war. Rund ein Viertel der Teilnehmer:innen aus Interventionsgruppe 1 ($n=12$, 23,1%) wurden während der Intervention an einer ACI-Stenose behandelt (Vgl. Gruppe 2: $n=2$, 7,4 %; Gruppe 3: $n=14$, 10,9%). In etwa der Hälfte aller Fälle wurde eine alleinige Aspirations-Thrombektomie durchgeführt.

Die folgenden Seiten geben einen tabellarischen Aufschluss über wichtige deskriptive Variablen der Studienpopulation.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Variable		DAWN- DEFUSE- like (n = 52)	NON- DAWN NON- DEFUSE (mit Perfusion) (n = 27)	NON- DAWN- NON- DEFUSE (ohne Perfusion) (n = 129)	p-Wert
Alter [Jahre]	<i>Median</i>	72,85	75,56	72,29	.465 (†)
	<i>SD</i>	11,56	13,08	12,66	
Alter [≥ 80 Jahre]	<i>n</i>	17	11	42	.751 (§)
	<i>%</i>	32,70	13,08	12,66	
Geschlecht [weiblich]	<i>n</i>	27	13	74	.596 (§)
	<i>%</i>	51,9	48,1	57,4	
Prestroke-mRS [0 – 2]	<i>Median</i>	0	0	0	.296 (*)
	<i>IQR</i>	0,0	0,1	0,1	
0	<i>n</i>	40	17	96	.395 (§)
	<i>%</i>	76,9	63,0	74,4	
1	<i>n</i>	8	4	18	.968 (§)
	<i>%</i>	15,4	14,8	14,0	
2	<i>n</i>	4	6	15	.166 (§)
	<i>%</i>	7,7	22,2	11,6	
NIHSS bei Aufnahme	<i>Median</i>	16	16	16	.820 (*)
	<i>IQR</i>	14-19	13,5-18	13-20	
Drip- and ship	<i>n</i>	11	5	39	.186 (§)

Variable		DAWN- DEFUSE- like (n = 52)	NON- DAWN NON- DEFUSE (mit Perfusion) (n = 27)	NON- DAWN- NON- DEFUSE (ohne Perfusion) (n = 129)	p-Wert
	<i>%</i>	21,2	18,5	30,2	
Zeitspanne	<i>Median</i>	616	804	638	
LSW - Aufnahme	<i>IQR</i>	530 – 918	546 – 993	481 – 851	.228 (*)
Zeitspanne	<i>Median</i>	141	153	114	
Aufnahme – Revaskularisation	<i>IQR</i>	98 – 205	113 – 200	81 – 161	.010 (*)
<i>Narkose / Sedierung</i>					
	<i>n</i>	25	17	86	
Intubationsnarkose	<i>%</i>	48,1	63,0	66,7	.073 (§)
	<i>n</i>	24	8	38	
Sedierung	<i>%</i>	46,2	29,6	29,5	.080 (§)
	<i>n</i>	2	1	4	
Eskalation Sedierung auf Intubationsnarkose	<i>%</i>	3,8	3,7	3,1	.957 (§)
<i>Bildgebende Diagnostik</i>					
	<i>n</i>	51	27	98	
CT / CT-A	<i>%</i>	98,1	100	76,0	<.001 (§)
	<i>n</i>	51	27	14	
P-CT	<i>%</i>	98,1	100	10,9	<.001 (§)

Variable		DAWN- DEFUSE- like (n = 52)	NON- DAWN NON- DEFUSE (mit Perfusion) (n = 27)	NON- DAWN- NON- DEFUSE (ohne Perfusion) (n = 129)	p-Wert
MRT	<i>n</i>	1	1	33	<.001 (§)
	<i>%</i>	1,9	3,7	25,6	
Kerninfarkt Volumen[ml]	<i>Median</i>	26,7	65,4	NA	<.001 (*)
	<i>IQR</i>	15 – 45	30 – 80	NA	
Ischämiegewebe Volumen [ml]	<i>Median</i>	70,3	109,6	NA	.169 (*)
	<i>IQR</i>	40 – 132	59 – 146	NA	
ASPECTS	<i>Median</i>	8	8	8	.148 (*)
	<i>IQR</i>	7 – 10	7 – 10	6 – 9	
<i>Verschlusslokalisation</i>					
ACM (M1)	<i>n</i>	39	20	95	.973 (§)
	<i>%</i>	75,0	74,1	73,6	
ACI Non-T- Verschluss	<i>n</i>	5	5	11	.290 (§)
	<i>%</i>	9,6	18,5	8,5	
ACI T-Verschluss	<i>n</i>	11	5	36	.454 (§)
	<i>%</i>	21,2	18,5	27,9	
Tandem- Verschluss	<i>n</i>	5	3	2	.015 (§)

Variable		DAWN- DEFUSE- like (n = 52)	NON- DAWN NON- DEFUSE (mit Perfusion) (n = 27)	NON- DAWN- NON- DEFUSE (ohne Perfusion) (n = 129)	p-Wert
Tandem- Verschluss	%	9,6	11,1	1,6	

Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie	<i>n</i>	37	21	100	.509 (§)
	%	71,2	77,8	77,5	
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme	<i>Median</i>	151,7	161,6	152,4	.301 (†)
	<i>SD</i>	22,1	29,7	29,3	
Diabetes mellitus	<i>n</i>	10	4	28	.491 (§)
	%	19,2	14,8	21,7	
Hypercholesterinämie	<i>n</i>	18	7	38	.496 (§)
	%	34,6	25,9	29,5	
Vorhofflimmern	<i>n</i>	13	10	46	.600 (§)
	%	25,0	37,0	35,7	

Behandlung

Intravenöse Lysetherapie	<i>n</i>	22	10	57	.788 (§)
	%	42,3	37,0	44,2	
Extrakranielles ACI-Stenting	<i>n</i>	12	2	14	.130 (§)
	%	23,1	7,4	10,9	

Variable		DAWN- DEFUSE- like (n = 52)	NON- DAWN NON- DEFUSE (mit Perfusion) (n = 27)	NON- DAWN- NON- DEFUSE (ohne Perfusion) (n = 129)	p-Wert
Aspirations- thrombektomie	<i>n</i>	28	16	60	.458 (§)
	<i>%</i>	53,8	59,3	46,5	
Aspiration + Stent-Re- triever	<i>n</i>	38	17	79	.302 (§)
	<i>%</i>	73,1	63,0	61,2	

(†) p-Werte entstammen einer Varianzanalyse ANOVA, (*) p-Werte entstammen einer Kruskal-Wallis Analyse, (§) p-Werte entstammen einem Pearson's Chi-Quadrat Test.

Quelle: Deskriptive Statistik Herzberg, Scherling 2021

4.4 Statistische Analysen zum primären Endpunkt

Der mediane mRS-90d-Wert entsprach in allen Gruppen einem eher ungünstigen Ergebnis.

In Bezug auf den primären Endpunkt konnte kein signifikanter Vorteil der DAWN-/DEFUSE 3-Gruppe gegenüber der Vergleichskohorte gezeigt werden.

Gute Therapieergebnisse konnten in beiden Perfusionsgruppen in etwas weniger als 20 % festgestellt werden (DD-like: 19,2 % vs. DD-unlike: 18,5 %), während die Vergleichsgruppe ohne P-CT-Infarkt-Volumetrie (Gruppe 3; NDND-NP) einen vergleichsweise hohen Anteil (27,9 %) an Patient:innen mit funktioneller Unabhängigkeit nach drei Monaten aufweisen konnte. Die Mortalität war in allen Gruppen vergleichbar und innerhalb der DD-Perfusionsgruppe am geringsten (26,9 %).

Patient:innen, die sich für Gruppe 1 (DD-like) qualifizierten, konnten kein signifikant besseres Outcome verzeichnen ($p=0,356$), während jedoch das Risiko eines ungünstigen Outcomes signifikant verringert war (mRS-90d: 5-6; OR: 0,37 [0,14 – 0,97]).

Ein erhöhter Anteil von Parenchym-Blutungen sowie peri-interventionellen Komplikationen wurden in Gruppe 2 gefunden. Mutmaßlich ist ein Zusammenhang in den signifikant größeren Infarkt volumina zu finden. Angehörige dieser Gruppe hatten jedoch ein signifikant höheres Risiko, ein ungünstiges Ergebnis zu erlangen (mRS-90d: 5-6; OR: 2,73 [1,03 – 7,20], $p=0,04$).

Das Vorkommen von guten Reperfusionsergebnissen (mTICI 2b/3) war in allen Gruppen vergleichbar.

Nachfolgende Tabelle 3 gibt Aufschluss über das Therapieergebnis am neunzigsten Tag nach Intervention.

Tabelle 3: Übersicht der Therapieergebnisse nach Gruppeneinteilung

Variable		DD-like (n = 52)	NDNDwP (n = 27)	NDNDnP (n = 129)	p-Wert
Analysen zum primären Endpunkt					
modified Rankin Scale -Wert	<i>Median</i>	4	5	4	.807 (*)
am 90. Tag [mRS-90-d]	<i>IQR</i>	3 – 6	3 – 6	2 – 6	
Funktionelle Unabhängigkeit [mRS-90d: 0 – 2]	<i>n</i>	10	5	36	.343 (§)
	<i>%</i>	19,2	18,5	27,9	
Mortalität [mRS-90d: 6]	<i>n</i>	14	8	43	.690 (§)
	<i>%</i>	26,9	29,6	33,3	
Parenchym-Blutung nach 24 Stunden	<i>n</i>	6	9	21	.049 (§)
	<i>%</i>	11,5	33,3	16,3	
Peri-Interventionelle Daten					
mTICI 2b/3	<i>n</i>	44	24	101	.451 (§)
	<i>%</i>	84,6	88,9	78,3	
First Pass Rate	<i>n</i>	22	8	47	.699 (§)
	<i>%</i>	42,3	29,6	36,4	
Anzahl der Thrombus-Passagen	<i>Median</i>	2	2	2	.743 (*)
	<i>IQR</i>	1 – 3,75	1 – 3,25	1 – 3	
Peri-Interventionelle Komplikationen	<i>n</i>	9	5	16	.622 (§)
	<i>%</i>	17,3	18,5	12,4	

Quelle: Deskriptive Statistik Herzberg, Scherling 2021

Einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der DAWN/DEFUSE 3-Studien und dieser Arbeit vermittelt Abbildung 14.

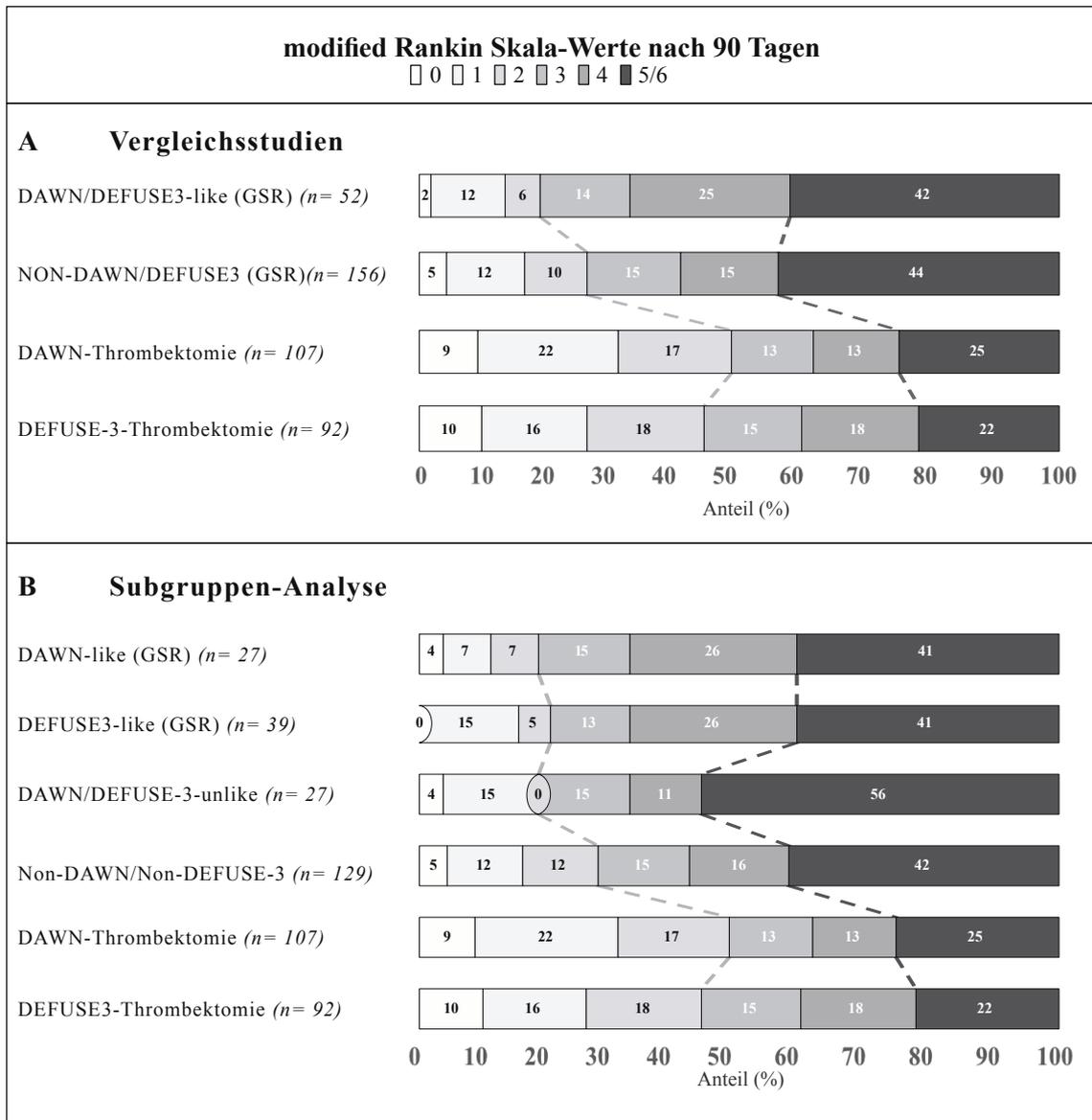


Abbildung 14: Therapieergebnisse der Studiengruppen zu den Vergleichsstudien
 Adaptiert nach Herzberg, Scherling 2021

4.5 Regressionsergebnisse

4.5.1 Synopsis

Als positive Prädiktoren für eine funktionelle Unabhängigkeit stellten sich ein vergleichsweise junges Alter von unter 80 Jahren (OR: 8,52 [2,93 – 24,82]; $p < 0,001$), ein beschwerdefreier Alltag vor dem Insult (pmRS: 0; OR: 5,65 [1,93 – 16,55]; $p < 0,001$), eine mittelschwer ausgeprägte Klinik (NIHSS 6 – 17; OR: 2,64 [1,26 – 5,52]; $p = 0,009$), eine Leistenpunktion bis maximal neun Stunden nach Symptombeginn (OR: 3,01 [1,48 – 6,11]; $p = 0,002$), eine Wiederherstellung eines anterograden Blutflusses bis zu zehn Stunden (LSW-Flow Restoration < 10 h: OR: 3,55 [1,67 – 7,54]; $p = 0,002$) sowie ein gutes Re-Perfusionsergebnis (mTICI $\geq 2b$; OR: 7,15 [1,65 – 30,87]; $p = 0,003$) heraus.

Als signifikante Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome (mRS-90d:5-6) konnte im Umkehrschluss hohes Alter (≥ 80 Jahren; OR: 4,37 [2,36 – 8,07]; $p < 0,001$) gefunden werden.

Darüber hinaus war ein schlechtes Ergebnis bereits bei Fällen von über 75 Jahren stark signifikant. Das OR betrug 3,29 [1,86 – 5,84]. Das Signifikanzniveau war $p < 0,001$.

Vorerkrankungen wie VHF und arterielle Hypertonie sprachen gegen ein gutes Outcome, korrelierten jedoch nicht signifikant mit einem schlechten Outcome.

Eine im Verlauf (während Intervention oder nach 24 Stunden) festgestellte intrazerebrale Blutung (ICH) war ein deutlicher Risikofaktor gegen einen günstigen Verlauf (OR: 0,19; CI: 0,06 – 0,64; p -Wert $< 0,05$).

Die folgende Abbildung gibt Aufschluss über Verteilung und Outcome der beiden wichtigen signifikanten Variablen Alter sowie Schwere des Schlaganfalls (NIHSS bei Aufnahme). Die Graphen A und B beschreiben die Abhängigkeit des Alters auf das Therapieergebnis.

Die Abbildungen lassen eine erste Ahnung zu, dass Patient:innen ab einem durchschnittlichen Alter von ca. 75 Jahren nicht in dem Ausmaß von einer EVT profitieren wie es bei Jüngeren zu erwarten wäre. Die Risikoberechnung zeigte für Patient:innen in einem Alter von weniger als 75 Jahren eine OR von 2,58 [CI: 1,32 – 5,04] und ein Signifikanzniveau von $p=0,005$.

Ein ähnliches Bild kann man aus Grafik C & D erfahren. Man kann erkennen, dass Patient:innen mit einer initialen Klinik von unter ca. 20 NIHSS-Punkten mehr von der EVT profitieren als stärker Betroffene.

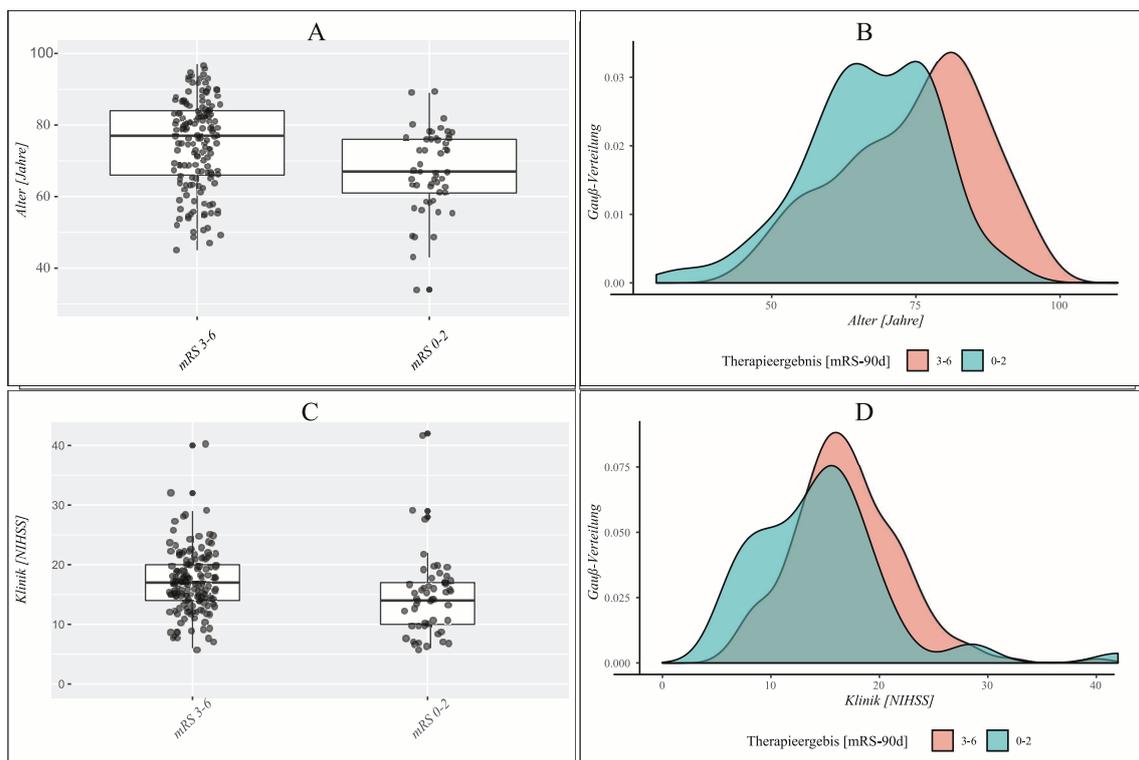


Abbildung 15: Überblick über die signifikanten numerischen Variablen Alter und NIHSS
Quelle: Eigene Darstellung (RStudio)

Eine Übersicht über die ermittelten Regressionsergebnisse der wichtigsten Variablen vermittelt der Forestplot auf der Folgeseite. Es werden Expositionsfaktoren und deren Einfluss auf eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS-90d 0-2) dargestellt. Eine günstige Tendenz wird rechts des Mittelbalkens abgebildet. Der Mittelbalken stellt ein Odds Ratio von 1.0 bzw. keinen Einfluss auf den primären Endpunkt dar. Das OR wird dekadisch-logarithmisch skaliert.

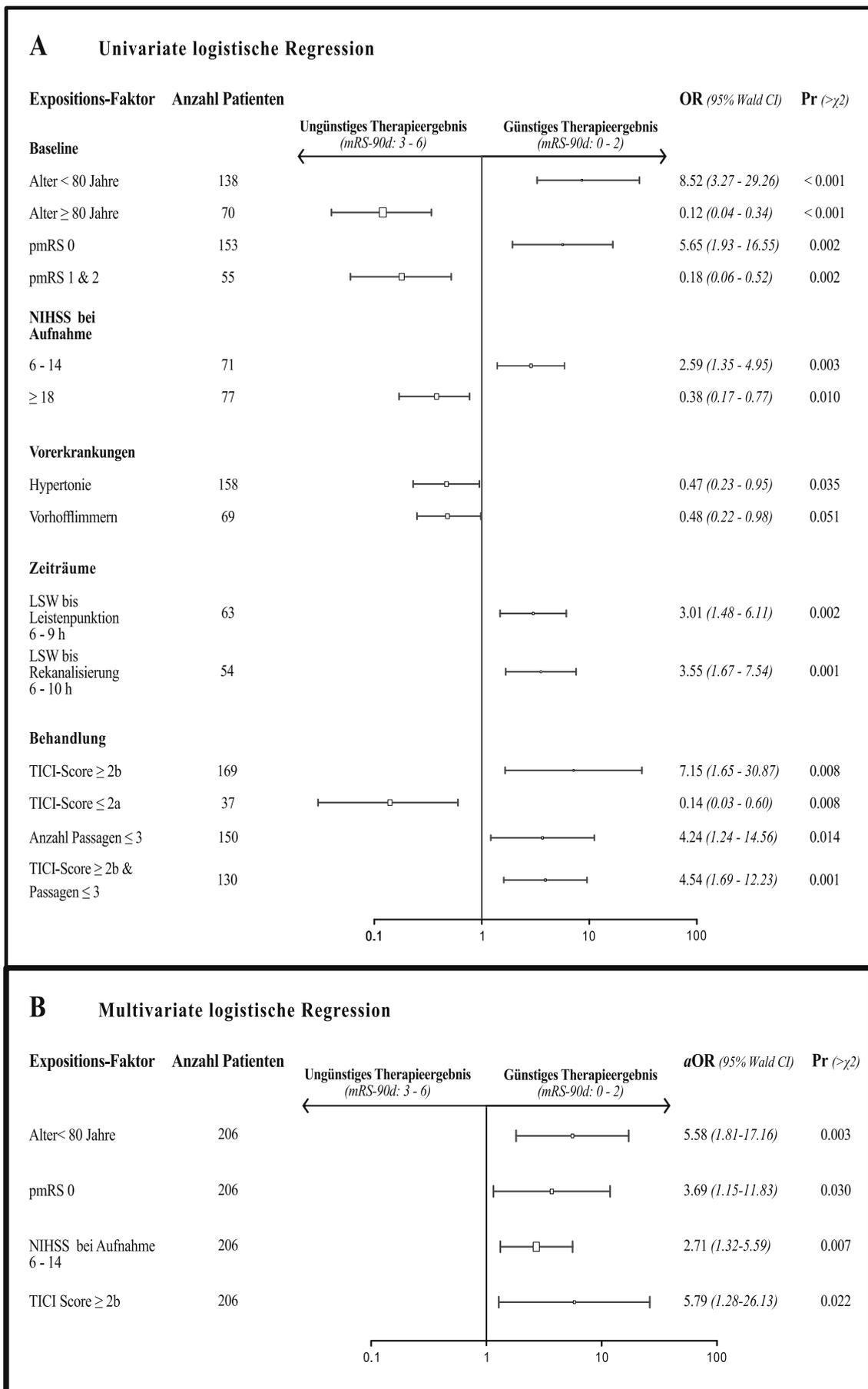


Abbildung 16: Forestplot zur Darstellung signifikanter Variablen
Quelle: Adaptiert nach Herzberg, Dorn, Scherling 2021

4.5.2 Alter

Eine große Unsicherheit bezüglich des Für und Wider einer mechanischen Thrombektomie besteht im teilweise sehr hohen Alter der Patient:innen. Das in Abbildung 17 dargestellte lineare Modell mit lokaler Glättung unterstützt die Vermutung der initialen visuellen Dateninterpretation.

Der Korrelationskoeffizient R^2 beschreibt mit 12% zwar kein außerordentlich hohes Gütemaß für den linearen Zusammenhang. Für Patienten ab 75 Jahren muss jedoch davon ausgegangen werden, dass es sehr unwahrscheinlich ist, nach dem Schlaganfall einen guten Funktionsgrad wiederzuerlangen.

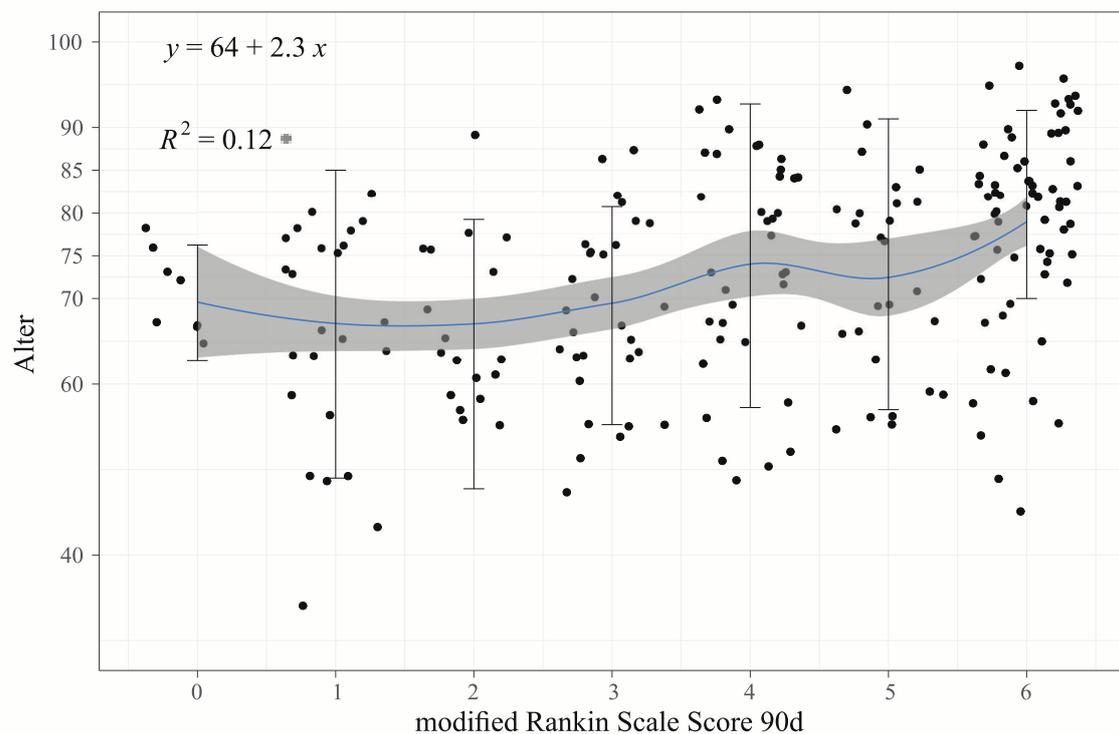


Abbildung 17: Lineares Modell zur Korrelationsbeurteilung zwischen Alter und Outcome
Quelle: Eigene Darstellung (RStudio)

4.5.3 NIHSS

Die klinische Ausprägung des Schlaganfalls wurde anhand des NIHSS-Wertes mit linearer Regression in Bezug auf den Endpunkt untersucht. Die folgende Abbildung gibt ein Feedback darüber. Zwar ist es unüblich, zwei diskrete Variablen linear zu modellieren, aber eine Tendenz ist klar erkennbar. Die folgende Abbildung zeigt eine positive Korrelation des NIHSS-Scores mit der Ausprägung auf der mRS am 90. Tag nach Behandlung.

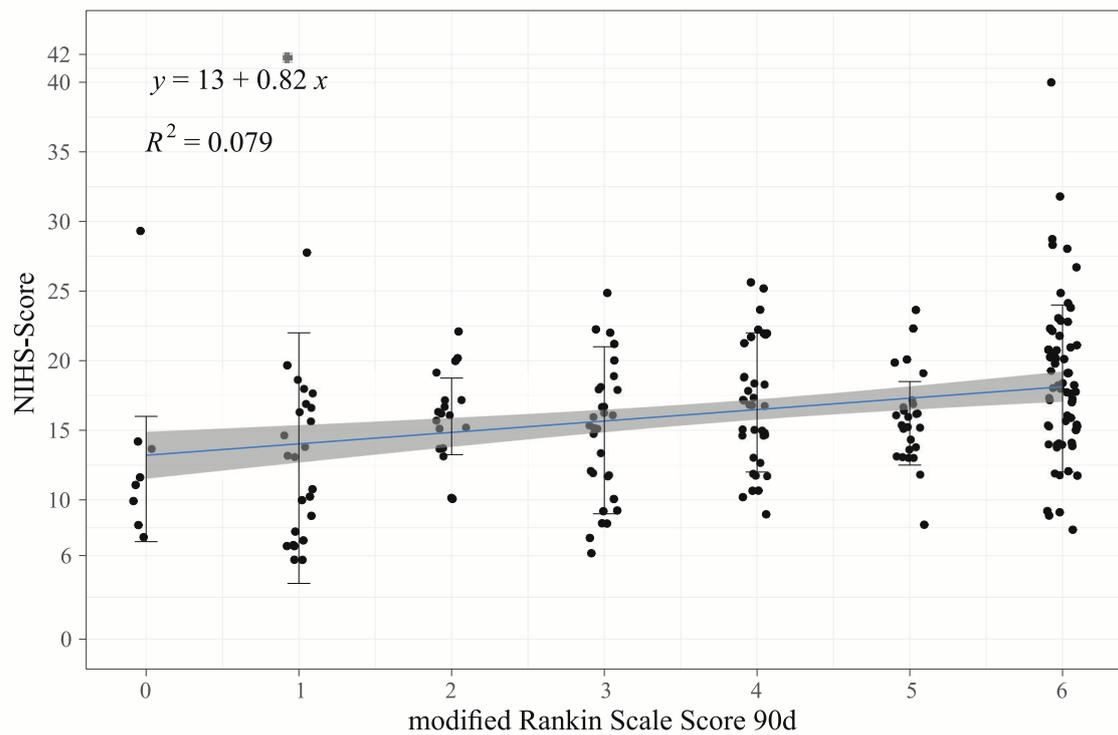


Abbildung 18: Lineares Modell zur Korrelationsbeurteilung zwischen NIHSS und Outcome
Quelle: Eigene Darstellung (RStudio)

4.5.4 ASPECT-Score

In den Vergleichsstudien wurden Fälle mit einem ASPECT-Score von weniger als 6 Punkten ausgeschlossen. Bei 19 Patienten des GSR-Kollektivs war dies der Fall. Es konnte jedoch keine Korrelation von ASPECTS-Wert und einem ungünstigen Ergebnis bewiesen werden ($p=0.654$). Auch ein vermeintlich hoher ASPECT-Wert konnte keine Aussage über ein gutes Therapieergebnis abgeben (ASPECTS: > 9 ; $p=0.929$). Abbildung 17 hilft mit der Darstellung eines linearen Regressionsmodells diesen Fakt zu verdeutlichen. Der Korrelationskoeffizient beträgt $< 1\%$.

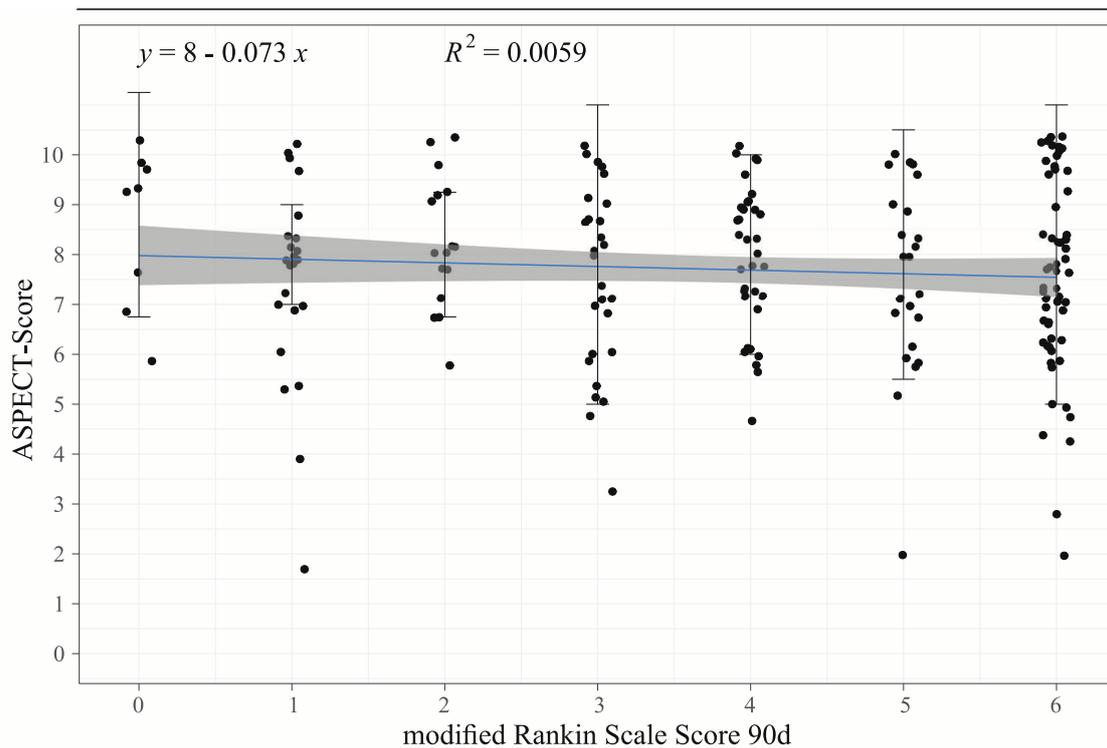


Abbildung 19: Lineares Modell zur Korrelationsbeurteilung zwischen ASPECT-Score und Outcome
Quelle: Eigene Darstellung

4.5.5 Infarktvolumentrie

Die Resultate der volumetrischen Infarktberechnung wurden auf lineare Regression untersucht. Es konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen steigenden Infarkt-Volumina und einer signifikanten Verschlechterung am primären Endpunkt hergestellt werden. Der folgende Plot gibt Aufschluss über die gegenseitige Bedingung zwischen Infarktvolumen und mRS-90d-Wert. Der quadrierte Korrelationskoeffizient R^2 liegt bei $< 1\%$.

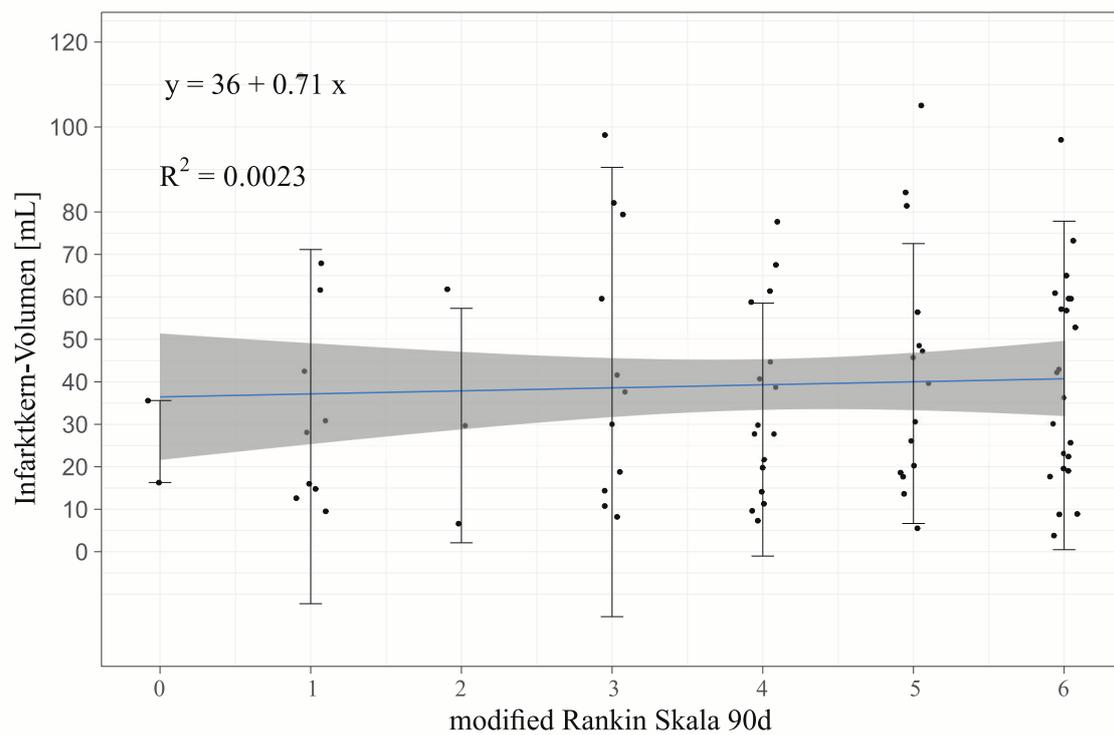


Abbildung 20: Lineares Modell zur Korrelationsbeurteilung zwischen Infarkt-kerngröße und Outcome
Quelle: Eigene Darstellung

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit dieser Studie wurde retrospektiv untersucht, inwiefern aLVO-Patient:innen im fortgeschrittenen Zeitfenster (6 – 24 h) von der Therapie mittels mechanischer Thrombektomie profitieren. Zur Analyse lagen 208 Datensätze aus dem German Stroke Registry vor. Bei vorhandener Perfusionbildung wurden retrospektiv Infarkt- und Penumbra-Volumina errechnet und eingepflegt. Ziel war es unter anderem, die erhobenen Werte in Vergleich mit zwei klinischen RCTs zu setzen. Eine Interventionsgruppe, die dem vorgegebenen Clinical Imaging Mismatch entsprach, konnte die hohe Rate an guten Therapieergebnissen aus den beiden randomisierten Vergleichsstudien nicht reproduzieren. Weitere statistische Analysen konnten jedoch Variablen diskriminieren, die Tendenzen für eine funktionelle Unabhängigkeit im Verlauf zeigen. Es handelt sich um vormals beschwerdefreie Menschen (pmRS: 0), die sich mit einer geringen bis mäßig schweren Schlaganfallsymptomatik präsentieren (NIHSS: 6 – 14) und dabei das Alter von 80 Jahren nicht überschreiten. Im Idealfall konnte bei diesem Kollektiv eine Rekanalisation innerhalb von 10 Stunden nach Symptombeginn erreicht werden.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studienpopulation

Das Patientenkollektiv, das den strengen Vorgaben der Vergleichsstudien entsprach, war in der untersuchten Kohorte relativ klein (n= 52; 25 % der Validationskohorte). Dies entspricht ca. 2,7 Prozent aller Schlaganfälle innerhalb der GSR Datenbank. Eine sehr ähnliche Beobachtung machten auch kürzlich publizierte vergleichbare Studien (94; 103).

Es ist fraglich, inwiefern von diesem geringen Anteil Rückschlüsse und Aussagen in Hinblick auf ein größeres Patientenkollektiv getroffen werden können.

Bei der Patientenselektion wurde darauf geachtet, Fälle außer Acht zu lassen, die keine Zeitangaben zu Symptombeginn oder LSW liefern konnten. Es konnte so ausgeschlossen werden, dass diese Patient:innen in einem früheren Zeitfenster behandelt worden wären. 380 Fälle wurden somit zu Beginn ausgeschlossen. Der Großteil der DAWN/DEFUSE 3-Patient:innen wies ein unklares Zeitfenster auf (DAWN: 88%; DEFUSE 3: 64%).

5.2.2 Infarktvolumentrie

Das mediane Infarktvolumen betrug mit rund 27 ml deutlich mehr als die Volumina der Vergleichsstudien (DAWN: 8 ml; DEFUSE 3: 10ml) (94). Trotz mehrmaliger Durchführung der Berechnungen ist anzunehmen, dass dieser Fakt auch den unterschiedlichen Softwarelösungen zur Infarktquantifizierung anzulasten ist. Eine Vergleichsarbeit mit ausgewählten Perfusions-Bild Datensätzen der MRCLEAN-Datenbank stellte fest, dass die RAPID-Volumetrie-Ergebnisse am genauesten mit der Standard-Volumetrie von Syngo.CT Neuro Perfusion nachgestellt werden konnten. Eine Emulierung der RAPID-Methode mit den (RAPID-)Schwellenwerten für CBF und T_{max} erzielte höhere Volumina (104).

Ein großer Nachteil der Perfusionsbildgebung mittels RAPID ist die geringe Verfügbarkeit und die damit verbundenen (horrenden) Kosten für vergleichsweise kleine Schlaganfall-Zentren.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die beiden randomisierten Vergleichsstudien konnten einen starken Vorteil der endovaskulären Therapie im fortgeschrittenen Zeitfenster belegen, wenn eine sorgfältige Patientenselektion erfolgt war. Eine adäquate diagnostische Bildgebung mit Ausarbeitung von Infarktkern und Penumbra wurde hier als eminent wichtig erachtet. Aufgrund dieser Studien wurden die internationalen Leitlinien der Schlaganfalltherapie geändert. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen inwiefern die Ergebnisse im klinischen Alltag reproduziert werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde herausgefunden, dass die Einschlusskriterien nur bei einem geringen Anteil der Studienteilnehmer:innen angewandt werden konnten. Das heißt, dass im klinischen Alltag die Mehrzahl der Patienten eingeschlossen worden waren, ohne dass eine komplexe Patientenselektion erfolgt war.

Die im Nachhinein erfolgte Anwendung der Nachstellung der Mismatch-Kriterien Vorgaben von DAWN/DEFUSE 3 innerhalb des GSR-Kollektivs erbrachte in vorliegender Auswertung keine signifikanten Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe, die ohne diese Selektionskriterien im späten/ unklaren Zeitfenster mittels mechanischer Thrombektomie behandelt worden war.

Das zentrale Dogma „time is brain“ wurde auch von den Autor:innen zu DAWN/DEFUSE 3 nicht verlassen. Der Zeitfaktor als einziges Kriterium für bzw. gegen eine EVT, wurde jedoch entkräftet. Diese Meinung kann mit der vorliegenden Arbeit unterstrichen werden. Patient:innen, welche in diesem prolongierten Zeitfenster mittels EVT behandelt wurden, können teilweise gute bis sehr gute Therapieergebnisse vorweisen. Anzunehmen ist zumal, dass anamnestische Zeitangaben (z.T. von Angehörigen) nicht immer valide Werte darstellen.

Der initiale NIHSS-Wert ist ein starker, unabhängiger Prädiktor des Therapieergebnisses (99). Eine Nebenanalyse zu DEFUSE 3 unterstrich die Kombination aus EVT, Alter und niedrigem

NIHSS als signifikant, wohingegen das gemessene Infarktvolumen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (105).

Eine Infarktvolumentrie mittels Perfusionsbildgebung konnte keine Vorteile zur EVT-Qualifikation zeigen. Diese These unterstützt eine Studie mit 605 Patient:innen unter Leitung eines der Autoren der DAWN-Studie. Hier konnte kein Vorteil der Perfusionsbildgebung gegenüber anderen Modalitäten analysiert werden (106).

Die bildgebenden Eignungskriterien bedürfen weiterer Analyse. Interessant wäre, welchen Einfluss ESCAPE-Kriterien mit CT und CT-A als Ersatz der MR-DWI-Kernläsions-Parameter auf das DAWN-Studiendesign haben könnten (94).

Als bildgebender Qualifikationsparameter könnte sich auch eine systematische Beurteilung leptomeningealer Kollateralkreisläufe anbieten. Eine Publikation aus dem Jahr 2019 konnte eine Verzögerung des Collateral Filling Delays mit einem erhöhten Risiko für raumfordernde Infarkte darstellen (28).

Die meisten Teilnehmer:innen der Vergleichsstudien hatten kein neurologisches Defizit (pmRS:0) vor dem Akutereignis (DAWN: 98%; DEFUSE 3: 87%). Dieser Anteil war in unserem Patientenkollektiv geringer (77%). Durch diesen Umstand konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen funktioneller Unabhängigkeit vor und nach einem Schlaganfall dargestellt werden.

Zusammengefasst dürfen die ernüchternden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht negativ konnotiert werden. Ospel und Goyal schreiben in einem Brief an den Herausgeber der Publikation als mögliche Interpretation, dass im klinischen Alltag mehr Thrombektomien ohne stringente Einschlusskriterien unternommen werden (107). Sehr interessant ist die Tatsache, dass Personen, die nicht mit den Methoden der Perfusionsbildgebung untersucht wurden, am Ende des Beobachtungsfensters häufiger funktionell unabhängig sind als Patient:innen, die eine CTP-Diagnostik erhielten (28% vs. 19%). Daher lautet das Votum von Ospel und Goyal, die Bildgebung im späten Zeitfenster so einfach wie möglich zu gestalten.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit ist es wichtig, jedes Schlaganfallzentrumskrankenhaus zu befähigen, im Einzelfall für oder gegen eine Thrombektomie zu entscheiden. Dazu sind möglichst einfache und schnell anwendbare Kriterien notwendig - bestenfalls ohne teure Software. Ein Ansatz hierzu war (und ist) die CT-Perfusionsbildgebung. Diese scheint jedoch allem Anschein nach denjenigen Patient:innen Zeit zu nehmen, die sie am wenigsten übrig haben. Der diagnostische Mehrwert und das resultierende klinische Ergebnis sprechen hier für sich.

5.4 Ausblick

Die Indikationsstellung zur mechanischen Thrombektomie bei aLVO-Schlaganfallpatienten im späten Zeitfenster zeigt sich als komplex. Durch die Mismatch-Ergebnisse von DEFUSE 3 und DAWN ist das Tor zur evidenten endovaskulären Versorgung in einem ausgedehnten Zeitraum aufgestoßen.

Da die Erkenntnisse jedoch auf einem stark selektierten Kollektiv von Schlaganfall-Patient:innen basieren, bedarf es weiterer Untersuchungen, um eindeutige Prädiktoren für ein gutes Outcome nach EVT zu definieren.

Die in dieser Untersuchung gefundenen signifikanten Variablen geben Grund zum Anlass, Patient:innen in einem größeren Kontext zu betrachten. Radiologisch sollte die Ausprägung interindividuell unterschiedlicher Kollateralkreisläufen auf Penumbra und Kerninfarkt systematisch analysiert werden können.

Die aktuell laufende MRCLEAN-LATE Studie widmet sich dem Stellenwert von Kollateralkreisläufen im späten Zeitfenster. Eine Korrelation zwischen Kollateralen und funktioneller Unabhängigkeit würde eine pragmatischer Herangehensweise erlauben (108).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die endovaskuläre Behandlung des ischämischen Schlaganfalls im späten Zeitfenster vor allem davon abhängt, wie reibungslos die Rettungskette funktioniert. Je schneller und genauer Diagnostik stattfinden kann, desto höher sind die Chancen auf eine funktionelle Unabhängigkeit der oder des Betroffenen im Verlauf. Reibungslose Abläufe prä- als auch innerklinisch sind dafür Voraussetzung. Unterstützung in der Diagnostik und auch der Therapie werden (Neuro-)Radiolog:innen in Zukunft aus dem Feld der künstlichen Intelligenz bzw. dem Machine Learning erwarten dürfen. Ziel dieses Verfahrens ist es, automatisiert feine Muster innerhalb eines Datensatzes zu identifizieren und diese mit Vergleichssätzen im neuronalen Netzwerk abzugleichen. Da bildgebende Patientenstudien heutzutage in digitaler Form ausgegeben werden, eignen sich diese Verfahren besonders im radiologischen Setting (109). Künstliche Intelligenz wird so in den kommenden Jahren mehr und mehr Einzug in die Schlaganfall-Diagnostik und -Therapie halten und so nach dem Leitprinzip der Schlaganfallbehandlung „time is brain“ sowohl zu einer schnelleren, als auch effektiveren Schlaganfallversorgung beitragen.

Literaturverzeichnis

1 Niedecken W. Zwischentöne mit Wolfgang Niedecken vom 29.11.2020 | ARD Audiothek. Köln. 1/31/2021. Online: <https://www.ardaudiothek.de/zwischentoene/zwischentoene-mit-wolfgang-niedecken-vom-29-11-2020-musik-gekuerzt/83689276> (31.01.2021).

2 Deutsche Röntgengesellschaft. Neue Behandlung rettete Deutschrocker Wolfgang Niedecken. Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (Hg). Online: <https://www.drg.de/de-DE/1211/bap-saenger-und-neuroradiologen-informieren-ueber-kathethertherapie-beim-schlaganfall/> (04.02.2021).

3 Niedecken W. Zugabe - Die Geschichte einer Rückkehr. Taschenbuchausg., 1. Aufl. München: Goldmann; 2014.

4 dpa. Musik: Tourstart von BAP - Wolfgang Niedecken in Hochform. Die Zeit 4/5/2012.

5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinien 2008. DGN (Hg). Online: https://dgn.org/wp-content/uploads/2008/01/II-08kap_023_akuttherapie-schlaganfall_archiviert.pdf (27.09.2021).

6 Hacke W (Hg). Neurologie. 14. Aufl. Berlin; 2016.

7 Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg). Online: www.dgn.org/leitlinien (06.02.2021).

8 Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. Deutsches Ärzteblatt international 2008;105(26):467–473; DOI:10.3238/arztebl.2008.0467.

9 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Pressemitteilungen zum Weltschlaganfalltag 2020. 2020. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg). Online: <https://dgn.org/presse/pressemitteilungen/weltschlaganfalltag-wir-haben-in-deutschland-die-schlaganfallsterblichkeit-in-den-letzten-15-jahren-halbiert/> (27.09.2021).

10 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee J-M, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44(7):2064–2089; DOI:10.1161/STR.0b013e318296aeca.

11 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 2009;27(5):493–501; DOI:10.1159/000210432.

12 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-0281_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf (27.09.2021).

13 Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993;186(2):316–318; DOI:10.1148/RADIOLOGY.186.2.8421726.

14 Dorn F, Liebig T. Mechanische Thrombektomie beim thrombembolischen Mediaverschluss. *Radiologie up2date* 2013;13(04):309–319; DOI:10.1055/s-0033-1344754.

15 O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener H-C, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet* 2016;388(10046):761–775; DOI:10.1016/S0140-6736(16)30506-2.

16 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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):35–41; DOI:10.1161/01.STR.24.1.35.

17 Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet. Neurology* 2014;13(4):429–438; DOI:10.1016/S1474-4422(13)70310-7.

18 Weih M, Müller-Nordhorn J, Amberger N, Masuhr F, Lürtzing F, Dreier JP, Hetzel A. Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls. Übersicht über die Evidenz in der Primärprävention. *Der Nervenarzt* 2004;75(4):324–335; DOI:10.1007/s00115-003-1639-6.

19 Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;350:h56; DOI:10.1136/bmj.h56.

20 Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864–870; DOI:10.1161/01.str.20.7.864.

21 Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of physiotherapy* 2014;60(1):61; DOI:10.1016/j.jphys.2013.12.012.

22 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM,

Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418; DOI:10.1161/STR.0000000000000211.

23 Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O, et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. S2e-Leitlinie. 2021. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Hg). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (27.09.2021).

24 RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal* 1957;2(5):200–215; DOI:10.1177/003693305700200504.

25 Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34(8):e109-37; DOI:10.1161/01.STR.0000082721.62796.09.

26 Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38(3):425-32; discussion 432-3; DOI:10.1097/00006123-199603000-00001.

27 Goyal M, Menon BK, Krings T, Patil S, Qazi E, McTaggart RA, Almekhlafi MA, Jehan R, Saver J, Jayaraman MV. What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *Journal of neurointerventional surgery* 2016;8(12):1273–1277; DOI:10.1136/neurintsurg-2015-012191.

28 Froelich MF, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Kellert L, Tiedt S, Sommer WH, Wollenweber FA, Dorn F, Liebig T, Reidler P, Kunz WG. Impact of Collateral Filling Delay on the Development of Subacute Complications After Acute Ischemic Stroke. *Clinical Neuroradiology* 2020;30(2):331–337; DOI:10.1007/s00062-019-00760-w.

29 Gelmers H-J. Zerebrale Ischämien. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989.

30 Tariq N, Khatri R. Leptomeningeal collaterals in acute ischemic stroke. *Journal of Vascular and Interventional Neurology* 2008;1(4):91–95.

31 Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263–266; DOI:10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.

32 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). Schlaganfall S3 Leitlinie. 2020. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (Hg). Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-011.html> (27.09.2021).

33 Adamczyk C. Management von komplexen neurovaskulären Interventionen mit-

hilfe eines telemedizinischen Netzwerks. *Nervenheilkunde* 2016;35(03):110–113; DOI:10.1055/s-0037-1616363.

34 Andersson E, Bohlin L, Herlitz J, Sundler AJ, Fekete Z, Andersson Hagiwara M. Prehospital Identification of Patients with a Final Hospital Diagnosis of Stroke. *Prehospital and disaster medicine* 2018;33(1):63–70; DOI:10.1017/S1049023X17007178.

35 Zhao H, Pesavento L, Coote S, Rodrigues E, Salvaris P, Smith K, Bernard S, Stephenson M, Churilov L, Yassi N, Davis SM, Campbell BCV. Ambulance Clinical Triage for Acute Stroke Treatment: Paramedic Triage Algorithm for Large Vessel Occlusion. *Stroke* 2018;49(4):945–951.

36 Holodinsky JK, Williamson TS, Demchuk AM, Zhao H, Zhu L, Francis MJ, Goyal M, Hill MD, Kamal N. Modeling Stroke Patient Transport for All Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion. *JAMA neurology* 2018;75(12):1477–1486; DOI:10.1001/jamaneurol.2018.2424.

37 Feil K, Rémi J, Küpper C, Herzberg M, Dorn F, Kunz WG, Rotkopf LT, Heinrich J, Müller K, Laub C, Levin J, Hüttemann K, Dabitz R, Müller R, Wollenweber FA, Pfefferkorn T, Hamann GF, Liebig T, Dieterich M, Kellert L. Drip and ship for mechanical thrombectomy within the Neurovascular Network of Southwest Bavaria. *Neurology* 2020;94(5):e453–e463; DOI:10.1212/WNL.00000000000008753.

38 Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, Haussen DC, Hellinger FR, Yavagal DR, Yao TL, Liebeskind DS, Jadhav AP, Gupta R, Hassan AE, Martin CO, Bozorgchami H, Kaushal R, Nogueira RG, Gandhi RH, Peterson EC, Dashti SR, Given CA, Mehta BP, Deshmukh V, Starkman S, Linfante I, McPherson SH, Kvamme P, Grobelny TJ, Hussain MS, Thacker I, Vora N, Chen PR, Monteith SJ, Ecker RD, Schirmer CM, Sauvageau E, Abou-Chebl A, Derdeyn CP, Maida L, Badruddin A, Siddiqui AH, Dumont TM, Alhajeri A, Taqi MA, Asi K, Carpenter J, Boulos A, Jindal G, Puri AS, Chitale R, Deshaies EM, Robinson DH, Kallmes DF, Baxter BW, Jumaa MA, Sunenshine P, Majjhoo A, English JD, Suzuki S, Fessler RD, Delgado Almandoz JE, Martin JC, Mueller-Kronast NH. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation* 2017;136(24):2311–2321.

39 Fassbender K, Walter S, Liu Y, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Mielke O. “Mobile stroke unit” for hyperacute stroke treatment. *Stroke* 2003;34(6):e44; DOI:10.1161/01.STR.0000075573.22885.3B.

40 Fassbender K, Walter S, Grunwald IQ, Merzou F, Mathur S, Lesmeister M, Liu Y, Bertsch T, Grotta JC. Prehospital stroke management in the thrombectomy era. *The Lancet Neurology* 2020;19(7):601–610; DOI:10.1016/S1474-4422(20)30102-2.

41 Berkefeld J. Mechanische Rekanalisation beim akuten Schlaganfall. *Radiologie up2date* 2018;18(04):319–336; DOI:10.1055/a-0657-7035.

- 42 Hünerbein R. Computertomographie (CT). In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hg). Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017:85–92.
- 43 Mnyusiwalla A, Aviv RI, Symons SP. Radiation dose from multidetector row CT imaging for acute stroke. *Neuroradiology* 2009;51(10):635–640; DOI:10.1007/s00234-009-0543-6.
- 44 Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 1977;8(1):71–76; DOI:10.1161/01.str.8.1.71.
- 45 El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of Acute Ischemic Stroke. *European Neurology* 2014;72(5-6):309–316; DOI:10.1159/000362719.
- 46 Kummer R von, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR. American journal of neuroradiology* 1994;15(1):9-15; discussion 16-8.
- 47 Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review. *Radiology* 2005;235(2):444–453; DOI:10.1148/radiol.2352040262.
- 48 Mullins ME. The hyperdense cerebral artery sign on head CT scan. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2005;26(6):394–403; DOI:10.1053/j.sult.2005.07.009.
- 49 Tomsick TA, Brott TG, Chambers AA, Fox AJ, Gaskill MF, Lukin RR, Pleatman CW, Wiot JG, Bourekas E. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 1990;11(3):473–477.
- 50 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *The Lancet* 2000;355(9216):1670–1674; DOI:10.1016/s0140-6736(00)02237-6.
- 51 Raza SA, Barreira CM, Rodrigues GM, Frankel MR, Haussen DC, Nogueira RG, Rangaraju S. Prognostic importance of CT ASPECTS and CT perfusion measures of infarction in anterior emergent large vessel occlusions. *Journal of neurointerventional surgery* 2018; DOI:10.1136/neurintsurg-2018-014461.
- 52 Kucinski T, Majumder A, Knab R, Naumann D, Fiehler J, Väterlein O, Eckert B, Röther J, Zeumer H. Cerebral perfusion impairment correlates with the decrease of CT density in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2004;46(9):716–722.
- 53 Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, Kummer R von. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37(4):973–978.

54 Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ECS, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41(10):2316–2322; DOI:10.1161/STROKEA-HA.110.592303.

55 Lee JH, Kim YJ, Choi JW, Roh HG, Chun YI, Cho H-J, Kim HY. Multimodal CT: favorable outcome factors in acute middle cerebral artery stroke with large artery occlusion. *European Neurology* 2013;69(6):366–374; DOI:10.1159/000350290.

56 Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, Zhang L, Kim J, MacFarlane G, Lee T-Y, Aviv RI. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology* 2010;255(1):142–153; DOI:10.1148/radiol.09091021.

57 Wiesmann M, Bohner G, Klingebiel R. Zerebrale Perfusionsbildgebung mittels Mehrschichtspiral-CT. *Klinische Neuroradiologie* 2004;14(2):92–107; DOI:10.1007/s00062-004-5380-8.

58 Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Journal of applied physiology* 1954;6(12):731–744.

59 Ryu WHA, Avery MB, Dharampal N, Allen IE, Hetts SW. Utility of perfusion imaging in acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurointerventional surgery* 2017;9(10):1012–1016; DOI:10.1136/neurintsurg-2016-012751.

60 Carroll TJ, Horowitz S, Shin W, Mouannes J, Sawlani R, Ali S, Raizer J, Futterer S. Quantification of cerebral perfusion using the “bookend technique”: an evaluation in CNS tumors. *Magnetic resonance imaging* 2008;26(10):1352–1359; DOI:10.1016/j.mri.2008.04.010.

61 Wouters A, Christensen S, Straka M, Mlynash M, Liggins J, Bammer R, Thijs V, Lemmens R, Albers GW, Lansberg MG. A Comparison of Relative Time to Peak and Tmax for Mismatch-Based Patient Selection. *Frontiers in neurology* 2017;8:539; DOI:10.3389/fneur.2017.00539.

62 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Kummer R von, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 2008;359(13):1317–1329; DOI:10.1056/NEJMoa0804656.

63 Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, Lee J-T, Phan TG, Mahant N, Sun M-C, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen C-H, Hu C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin C-H, Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke.

New England Journal of Medicine 2019;380(19):1795–1803; DOI:10.1056/NEJMoa1813046.

64 Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England) 2020;396(10262):1574–1584; DOI:10.1016/S0140-6736(20)32163-2.

65 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine* 1995;333(24):1581–1587.

66 Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, Scott P, Starkman S. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40(7):2433–2437; DOI:10.1161/STROKEAHA.108.543561.

67 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie. 2015. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg). Online: <https://dgn.org/leitlinien-nach-aktualitaet/> (27.09.2021).

68 Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho T-H, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, La Perez de Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine* 2018;379(7):611–622; DOI:10.1056/NEJMoa1804355.

69 Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42(6):1775–1777.

70 Zeumer H, Hacke W, Kolmann HL, Poeck K. Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaris-Thrombose. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 1982;107(19):728–731; DOI:10.1055/s-2008-1070010.

71 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Calhlan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282(21):2003–2011.

72 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372(11):1019–1030.

73 Tahtali D, Bohmann F, Rostek P, Wagner M, Steinmetz H, Pfeilschifter W. Setting Up a Stroke Team Algorithm and Conducting Simulation-based Training in the Emergency Department - A Practical Guide. *Journal of Visualized Experiments* 2017;(119); DOI:10.3791/55138.

74 Berkefeld J, Keil F. Thrombektomie beim akuten Schlaganfall – Schritt für Schritt. *Neurologie up2date* 2020;3(03):221–232; DOI:10.1055/a-0970-2871.

75 Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Kummer R von, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 2013;44(9):2650–2663; DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001972.

76 Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, Mitchell PJ, van der Lugt A, Menon BK, San Román L, Campbell BCV, Muir KW, Hill MD, Dippel DWJ, Saver JL, Demchuk AM, Dávalos A, White P, Brown S, Goyal M. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *Journal of neurointerventional surgery* 2018;11(5):433–438; DOI:10.1136/neurintsurg-2018-014127.

77 Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76(1):142–154; DOI:10.1161/01.cir.76.1.142.

78 Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, Mueller-Kronast N, English JD, Dabus G, Malisch TW, Marden FA, Bozorgchami H, Xavier A, Rai AT, Froehler MT, Badruddin A, Nguyen TN, Taqi MA, Abraham MG, Yoo AJ, Janardhan V, Shaltoni H, Novakovic R, Abou-Chebl A, Chen PR, Britz GW, Sun C-HJ, Bansal V, Kaushal R, Nanda A, Nogueira RG. First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke* 2018;49(3):660–666; DOI:10.1161/STROKEAHA.117.020315.

79 Brehm A, Maus V, Tsogkas I, Colla R, Hesse AC, Gera RG, Psychogios M-N. Stent-retriever assisted vacuum-locked extraction (SAVE) versus a direct aspiration first pass tech-

nique (ADAPT) for acute stroke: data from the real-world. *BMC Neurology* 2019;19(1); DOI:10.1186/s12883-019-1291-9.

80 Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, Wiesmann M, Knauth M, Mpotsaris A, Psychogios MN. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clinical Neuroradiology* 2017;28(3):327–338; DOI:10.1007/s00062-017-0566-z.

81 Turk AS, Siddiqui A, Fifi JT, Leacy RA de, Fiorella DJ, Gu E, Levy EI, Snyder KV, Hanel RA, Aghaebrahim A, Woodward BK, Hixson HR, Chaudry MI, Spiotta AM, Rai AT, Frei D, Almandoz JED, Kelly M, Arthur A, Baxter B, English J, Linfante I, Fargen KM, Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *The Lancet* 2019;393(10175):998–1008; DOI:10.1016/S0140-6736(19)30297-1.

82 Andersson T, Wiesmann M, Nikoubashman O, Gopinathan A, Bhogal P, Yeo LLL. The Aspirations of Direct Aspiration for Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Critical Analysis. *Journal of stroke* 2019;21(1):2–9; DOI:10.5853/jos.2018.02026.

83 Turk AS, Turner R, Spiotta A, Vargas J, Holmstedt C, Ozark S, Chalela J, Turan T, Adams R, Jauch EC, Battenhouse H, Whitsitt B, Wain M, Chaudry MI. Comparison of endovascular treatment approaches for acute ischemic stroke: cost effectiveness, technical success, and clinical outcomes. *Journal of neurointerventional surgery* 2015;7(9):666–670; DOI:10.1136/neurintsurg-2014-011282.

84 Zaidat OO, Mueller-Kronast NH, Hassan AE, Haussen DC, Jadhav AP, Froehler MT, Jahan R, Ali Aziz-Sultan M, Klucznik RP, Saver JL, Hellinger FR, Yavagal DR, Yao TL, Gupta R, Martin CO, Bozorgchami H, Kaushal R, Nogueira RG, Gandhi RH, Peterson EC, Dashti S, Given CA, Mehta BP, Deshmukh V, Starkman S, Linfante I, McPherson SH, Kvamme P, Grobelny TJ, Hussain MS, Thacker I, Vora N, Chen PR, Monteith SJ, Ecker RD, Schirmer CM, Sauvageau E, Chebl AB, Derdeyn CP, Maidan L, Badruddin A, Siddiqui AH, Dumont TM, Alhajeri A, Taqi MA, Asi K, Carpenter J, Boulos A, Jindal G, Puri AS, Chitale R, Deshaies EM, Robinson D, Kallmes DF, Baxter BW, Jumaa M, Sunenshine P, Majjhoo A, English JD, Suzuki S, Fessler RD, Delgado-Almandoz J, Martin JC, Liebeskind DS. Impact of Balloon Guide Catheter Use on Clinical and Angiographic Outcomes in the STRATIS Stroke Thrombectomy Registry. *Stroke* 2019;50(3):697–704; DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021126.

85 Ospel JM, Volny O, Jayaraman M, McTaggart R, Goyal M. Optimizing fast first pass complete reperfusion in acute ischemic stroke - the BADDASS approach (BALloon guiDe with large bore Distal Access catheter with dual aspiration with Stent-retriever as Standard approach). *Expert review of medical devices* 2019;16(11):955–963; DOI:10.1080/17434440.2019.1684263.

86 Feil K, Herzberg M, Dorn F, Tiedt S, Küpper C, Thunstedt DC, Papanagiotou P, Meyer L, Kastrup A, Dimitriadis K, Liebig T, Dieterich M, Kellert L. Tandem Lesions in Anterior Circulation Stroke: Analysis of the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *Stroke*

2021;52(4):1265–1275; DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031797.

87 Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, Bruijn SF de, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, Vries J de, Kort PLM de, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, Hertog HM den, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372(1):11–20.

88 Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, Villiers L de, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine* 2015;372(11):1009–1018.

89 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, Du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine* 2015;372(24):2285–2295.

90 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, Miquel MA de, Donnan GA, Roos YBWEM, Bonafe A, Jahan R, Diener H-C, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BCV, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 2016;387(10029):1723–1731.

91 Hacke W, Diener H-C. Mechanische Thrombektomie bei akutem ischämischem Schlaganfall : Wo stehen wir nach den jüngsten Studienergebnissen? *Der Nervenarzt* 2015;86(6):719–724; DOI:10.1007/s00115-015-4319-4.

92 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot J-M, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG.

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine* 2018;378(1):11–21; DOI:10.1056/NEJMoa1706442.

93 Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine* 2018;378(8):708–718; DOI:10.1056/NEJMoa1713973.

94 Schellinger PD, Demaerschalk BM. Endovascular Stroke Therapy in the Late Time Window. *Stroke* 2018;49(10):2559–2561; DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021003.

95 Wollenweber FA, Tiedt S, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, Bode FJ, Boeckh-Behrens T, Bohner G, Bormann A, Braun M, Dorn F, Eckert B, Flottmann F, Hamann GF, Henn K-H, Herzberg M, Kastrup A, Kellert L, Kraemer C, Krause L, Lehm M, Liman J, Lowens S, Mpotsaris A, Papanagiotou P, Petersen M, Petzold GC, Pfeilschifter W, Psychogios M-N, Reich A, Rennenberg R von, Röther J, Schäfer J-H, Siebert E, Siedow A, Solymosi L, Thonke S, Wagner M, Wunderlich S, Zweynert S, Nolte CH, Gerloff C, Thomalla G, Dichgans M, Fiehler J. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke* 2019;50(9):2500–2506; DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026005.

96 Siemens Healthcare GmbH. Gebrauchsanweisung - syngo.CT Neuro Perfusion. Erlangen: Siemens Healthcare. 2015, 11–59.

97 Cody DD. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in CT. Image processing in CT. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2002;22(5):1255–1268; DOI:10.1148/radiographics.22.5.g02se041255.

98 Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2010;32(5):1024–1037; DOI:10.1002/jmri.22338.

99 Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(1):126–131; DOI:10.1212/wnl.53.1.126.

100 van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19(5):604–607; DOI:10.1161/01.str.19.5.604.

101 Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, Hirsch JA, Yoo AJ. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2012;33(6):1046–1049; DOI:10.3174/ajnr.A2942.

102 Herzberg M, Scherling K, Stahl R, Tiedt S, Wollenweber FA, Küpper C, Feil K, Forbrig R, Patzig M, Kellert L, Kunz WG, Reidler P, Zimmermann H, Liebig T, Dieterich M, Dorn F. Late Thrombectomy in Clinical Practice : Retrospective Application of DAWN/DEFUSE3 Criteria within the German Stroke Registry. *Clinical Neuroradiology* 2021;31(3):799–810; DOI:10.1007/s00062-021-01033-1.

103 Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018;49(4):1015–1017; DOI:10.1161/STROKEAHA.117.020273.

104 Koopman MS, Berkhemer OA, Geuskens RREG, Emmer BJ, van Walderveen MAA, Jenniskens SFM, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Beenen LF, Roos YBWEM, Marquering HA, Majoie CBLM. Comparison of three commonly used CT perfusion software packages in patients with acute ischemic stroke. *Journal of neurointerventional surgery* 2019;11(12):1249–1256; DOI:10.1136/neurintsurg-2019-014822.

105 Lansberg MG, Mlynash M, Hamilton S, Yeatts SD, Christensen S, Kemp S, Lavori PW, Ortega-Gutierrez S, Broderick J, Heit J, Marks MP, Albers GW. Association of Thrombectomy With Stroke Outcomes Among Patient Subgroups: Secondary Analyses of the DEFUSE 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2019;76(4):447–453; DOI:10.1001/jamaneurol.2018.4587.

106 Nogueira RG, Haussen DC, Liebeskind D, Jovin TG, Gupta R, Jadhav A, Budzik RF, Baxter B, Krajina A, Bonafe A, Malek A, Narata AP, Shields R, Zhang Y, Morgan P, Bartolini B, English J, Frankel MR, Veznedaroglu E. Stroke Imaging Selection Modality and Endovascular Therapy Outcomes in the Early and Extended Time Windows. *Stroke* 2021;52(2):491–497; DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031685.

107 Ospel JM, Goyal M. Keeping Late Thrombectomy Imaging Protocols Simple to Avoid Analysis Paralysis. *Clinical Neuroradiology* 2021;31(3):811–812; DOI:10.1007/s00062-021-01059-5.

108 Pirson FAVA, Hinsenveld WH, Goldhoorn R-JB, Staals J, Ridder IR de, van Zwam WH, van Walderveen MAA, Lycklama à Nijeholt GJ, Uyttenboogaart M, Schonewille WJ, van der Lugt A, Dippel DWJ, Roos YBWEM, Majoie CBLM, van Oostenbrugge RJ. MR CLEAN-LATE, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment of acute ischemic stroke in The Netherlands for late arrivals: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22(1):160; DOI:10.1186/s13063-021-05092-0.

109 Yedavalli VS, Tong E, Martin D, Yeom KW, Forkert ND. Artificial intelligence in stroke imaging: Current and future perspectives. *Clinical imaging* 2021;69:246–254; DOI:10.1016/j.clinimag.2020.09.005.

Anhang

5.5 NIHSS

Stroke Scale

1	1.a. Level of Consciousness	Alert	0	
		Drowsy	1	
		Stuporous	2	
		Coma	3	
1	1.b. LOC Questions	Answers both correctly	0	
		Answers one correctly	1	
		Incorrect	2	
2	1.c. LOC Commands	Obey both correctly	0	
		Obey one correctly	1	
		Incorrect	2	
3	2. Pupillary Response	Both reactive	0	
		One reactive	1	
		Neither reactive	2	
4	3. Best Gaze	Normal	0	
		Partial gaze palsy	1	
		Forced deviation	2	
5	4. Best Visual	No visual loss	0	
		Partial hemianopia	1	
		Complete hemianopia	2	
6	5. Facial Palsy	Normal	0	
		Minor	1	
		Partial	2	
		Complete	3	
7	6. Best Motor Arm	No drift	0	
		Drift	1	
		Can't resist gravity	2	
		No effort against gravity	3	
8	7. Best Motor Leg	No drift	0	
		Drift	1	
		Can't resist gravity	2	
		No effort against gravity	3	
9	8. Plantar Reflex	Normal	0	
		Equivocal	1	
		Extensor	2	
		Bilateral extensor	3	
10	9. Limb Ataxia	Absent	0	
		Present in upper or lower	1	
		Present in both	2	
11	10. Sensory	Normal	0	
		Partial loss	1	
		Dense loss	2	
12	11. Neglect	No neglect	0	
		Partial neglect	1	
		Complete neglect	2	
13	12. Dysarthria	Normal articulation	0	
		Mild to moderate dysarthria	1	
		Near unintelligible or worse	2	
14	13. Best Language	No aphasia	0	
		Mild to moderate aphasia	1	
		Severe aphasia	2	
		Mute	3	

Abbildung 21: National Institutes of Health Stroke Scale
 Quelle: Originalarbeit Brott, Adams et al. 1989 (20)

5.6 Modified Rankin Scale

Tabelle 4: modified Rankin-Skala (modifiziert nach van Swieten; 1988)

	Hilfsbedürftigkeit im Alltag	Punktwert
Keine	Keine	0
Keine relevanten Beeinträchtigungen		1
Geringgradige		2
Mäßige	Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens notwendig; Freier Gang ohne Hilfe möglich	3
Höhergradige Defizite	Zusätzlich Unterstützung bei Körperpflege notwendig; kein freier Gang möglich	4
Schwere Behinderung	Vollzeitpflegerische Unterstützung benötigt	5
Tod infolge des Schlaganfalls		6

Quelle: Eigene Darstellung adaptiert nach van Swieten (1988) (100)

Der grün-hervorgehobene Bereich gibt das Spektrum der funktionellen Unabhängigkeit wieder. Der orangene Bereich definiert ein ungünstiges Therapieergebnis.

5.7 mTICI-Score

Tabelle 5: mTICI-Score (Adaptiert nach Zaidat, 2003)

		Angiographisches Korrelat
0		Keine antegrade Gefäßdarstellung
1		Filiformer Fluss ohne distale Füllung
2	a	Antegrader Fluss mit Füllung des betroffenen Gefäßterritoriums von < 50 %
	b	Antegrader Fluss mit Füllung des betroffenen Gefäßterritoriums > 50%
3		Komplette zeitgerechte Perfusion aller distalen Äste

Quelle: Eigene Darstellung adaptiert nach Zaidat OO et al. (2013)(75)

Der orange eingefärbte Bereich definiert ein unzufriedenstellendes Reperfusionsergebnis.
Der grün eingefärbte Bereich wird als gutes Perfusionsergebnis gewertet.

Danksagung

Vordergründig darf ich meinen tiefst empfundenen Dank folgenden Personen aussprechen, ohne welche diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Ich darf meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Franziska Dorn, sehr herzlich für die Überlassung des Dissertations-Themas danken. Sie hat mir während meiner Zeit in der neuroradiologischen Abteilung unglaublich spannende Eindrücke vermittelt. Ich konnte mich immer auf Ihre hervorragende Betreuung verlassen.

Ebenso darf ich meinem Mitbetreuer Herrn Dr. Moriz Herzberg für seine stetige Obsorge, nicht nur in Sachen wissenschaftlichem Arbeiten, danken. Es war fordernd als auch sehr fördernd für meine weitere Entwicklung.

Ferner will ich sowohl dem ärztlichen als auch dem pflegerischen Team des neuroradiologischen Instituts unter Leitung von Prof. Dr. Thomas Liebig aus ganzem Herzen danken, für offene Ohren, gute Ratschläge und schier ewig anmutende Geduld. Darüber hinaus darf ich mich besonders für das Vertrauen und die Anstellung als studentische Hilfskraft am Institut bedanken.

Im Rahmen der statistischen Ausarbeitung darf ich mich für die Hilfe von Herrn Dr. Julian Marschner und besonders Herrn PD. Dr. Dr. Dipl. Inf. Robert Stahl für stets motivierendes Feedback zu jeder Tages- und Nachtzeit danken.

In besonderem Maße darf ich mich bei ao. Prof. M. Sc. Ulrich Golüke bedanken. Zweifelsfrei wäre ohne seine Mithilfe weder diese Dissertation noch die Publikation entstanden. Größten Dank für Deine Einführung in Bereinigung, Behandlung, Auswertung und Darstellung von Daten.

You gave me the best advice one can wish for.

Zu guter Letzt darf ich meiner Familie für die Liebe, das bedingungslose Vertrauen, den unumstößlichen Rückhalt und die Unterstützung vor allem im Moment des Zweifels danken. Ein spezieller Dank geht an meine Frau Annette und meinen Sohn Theo. Ich bin sehr dankbar, diese beiden in meinem Leben zu wissen.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Eine retrospektive Analyse der DAWN- und DEFUSE 3-Kriterien im klinischen Alltag innerhalb der multizentrischen German Stroke Registry (GSR)

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.

Traunstein, den 12.08.2023

Hanns Jörg Korbinian Scherling

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

Publikationsliste

1. Herzberg M, Scherling K, Stahl R, Tiedt S, Wollenweber FA, Küpper C, Feil K, Forbrig R, Patzig M, Kellert L, Kunz WG, Reidler P, Zimmermann H, Liebig T, Dieterich M, Dorn F.

Late Thrombectomy in Clinical Practice: Retrospective Application of DAWN/DEFUSE3 Criteria within the German Stroke Registry.

in *Clinical Neuroradiology* 2021;31(3):799–810; DOI:10.1007/s00062-021-01033-1.

2. Stösser, S, Bode FJ, Meissner JN, Weller JM, Kindler C, Sauer M, Paech D, Riegler C, Nolte CH, Pourian A, Röther J, Selo N, Ernemann U, Poli S, Eckert RM, Bohner G, Scherling K, Dorn F, Petzold GC, & GSR-ET study group (2022).

Outcome of Stroke Patients with Unknown Onset and Unknown Time Last Known Well Undergoing Endovascular Therapy.

in *Clinical Neuroradiology*. 2022 Jul 7. doi: 10.1007/s00062-022-01188-5.