

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

**Analyse von Ursachen und Co-Faktoren bei
frustranter mechanischer Rekanalisation
beim ischämischen Schlaganfall**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2020

vorgelegt von

Dominik Michael Heider,

geb. 27. November 1994 in Schwandorf

Tag der Promotion: 12. November 2020

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Reith

2. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Scheller-Clever

*Für meine Eltern Ulrike und Wolfgang,
verbunden mit tiefer Dankbarkeit für ihre stets treue Begleitung
auf meinem kurvenreichen Weg.*

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG	7
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	7
1.2 Englische Zusammenfassung	9
2 EINLEITUNG.....	11
2.1 Der Schlaganfall.....	11
2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	11
2.3 Pathogenese.....	11
2.3.1 Die Blutversorgung des Gehirns	11
2.3.2 Pathophysiologie und Penumbra-Konzept.....	14
2.3.3 Ätiologie (Klassifikation nach TOAST) und Risikofaktoren	15
2.4 Diagnostik	16
2.4.1 Symptome und (prä-)klinische Diagnostik.....	16
2.4.2 Apparative Diagnostik – Grundlagen	17
2.4.3 Apparative Diagnostik - Durchführung	18
2.4.4 Zusatzdiagnostik.....	19
2.5 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls	19
2.5.1 Entwicklung der modernen Schlaganfalltherapie	19
2.5.2 Notfallversorgung und Stroke-Unit	21
2.5.3 Medikamentöse Therapie	22
2.5.4 Interventionelle Therapie	23
2.5.5 Aktuelle Forschungsschwerpunkte	30
2.6 Prognose	30
2.7 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Dissertation	31
3 MATERIAL UND METHODEN	33
3.1 Auswahl der Stichprobe	33
3.1.1 Durchsicht des Angiographiebuches.....	33
3.1.2 Identifikation der erfolglosen Interventionen.....	33
3.1.3 Identifikation der Kontrollgruppe	34
3.1.4 Datenerhebung aus SAP® und PACS	34
3.1.5 Subgruppen.....	34
3.2 Datenerhebung	35
3.2.1 Basisparamater	35
3.2.2 Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Dauermedikation	35
3.2.3 Aufnahmebefunde und Zeiten.....	37
3.2.4 Parameter der Aufnahme-Laboruntersuchung.....	38
3.2.5 Radiodiagnostische Parameter.....	38

3.2.6 Medikamentöse Therapie	38
3.2.7 Interventionelle Therapie	38
3.2.8 Histopathologische Befunde	39
3.3 Auswertung der Daten und statistische Aufbereitung	42
3.4 Ethische Aspekte	42
4 ERGEBNISSE.....	43
4.1 Erfolgsraten der Thrombektomie in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am UKS	43
4.2 Identifikation konkreter Ursachen für ein Scheitern	44
4.3 Assoziation von Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Dauermedikation zur Erfolgsrate	45
4.3.1 Patientenabhängige Parameter	45
4.3.2 Vorerkrankungen	46
4.3.3 Medikamente zur Gerinnungstherapie	49
4.3.4 Herzinsuffizienz- und Blutdruckmedikamente, Statine	50
4.3.5 Übrige Medikamente und Medikamentenkombinationen.....	50
4.3.6 Entzündungsreaktion	51
4.3.7 Gerinnung.....	52
4.4 Zeitliche Faktoren	52
4.5 Einfluss der i.v.-Lysetherapie auf den Erfolg der Rekanalisierung.....	53
4.6 Zusammenhang zwischen CT-morphologischen Befunden und Erfolg.....	54
4.7 Lokalisation des Verschlusses und Präsentation der Symptome.....	55
4.8 Aufbau und Zusammensetzung des Thrombus anhand histopathologischer Parameter.....	56
5 DISKUSSION.....	58
5.1 Einschränkungen und Methodenkritik	58
5.2 Homburger Erfolgsraten im Vergleich mit Literaturdaten	60
5.3 Analyse der Interventionsschritte und Interventionsdauer	60
5.4 Assoziation des Misserfolges mit Vorerkrankungen und Dauermedikation.....	61
5.5 Thrombuspathologie	63
5.6 Konsequenzen für die Akuttherapie	63
5.7 Einordnung in aktuelle Literatur zum Thema	65
5.8 Zusammenfassung und Fazit	67
5.9 Offen gebliebene Fragestellungen und mögliche Folgestudien	68
6 LITERATURVERZEICHNIS	69
7 ABKÜRZUNGS-, ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	81
7.1 Abkürzungsverzeichnis	81
7.2 Abbildungsverzeichnis	83
7.3 Tabellenverzeichnis	84

8 ANHANG	85
9 PUBLIKATIONEN	87
10 DANKSAGUNG	88
11 LEBENSLAUF	89

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in der vorliegenden Dissertationsschrift männliche Formulierungen benutzt. Wo nicht anders gekennzeichnet, sind beide Geschlechter gemeint.

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Deutsche Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Ursachen der frustranen Thrombektomie bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall des vorderen Stromgebietes (A. carotis interna, A. cerebri media) untersucht. Die gesamte Studienpopulation umfasste 100 gescheiterte Interventionen und 100 zufällig ausgewählte Kontrollpatienten aus einer Gesamtheit von 596 am Universitätsklinikum des Saarlandes im Zeitraum Januar 2014 bis Oktober 2018 interventionell therapierten Patienten. Das Kollektiv der beiden Gruppen unterschied sich statistisch nicht in Alter, Geschlecht und der Symptomausprägung. Als erfolgreiche Intervention wurde ein postinterventioneller TICI-Score von 2b oder höher definiert.

Es zeigte sich, dass das neurovaskuläre Zentrum in Homburg im Vergleich zur internationalen Literatur vergleichbare Erfolgsraten von etwa 83,2% aufweist.

In der Studienpopulation erhöht die intravenöse Lysetherapie vor Intervention die Erfolgsrate signifikant. Außerdem ergab sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der dauerhaften Einnahme von Nitraten und einer erfolgreichen Intervention.

20% der gescheiterten Interventionen sind auf technisch mechanische Hindernisse zurückzuführen. Beispielsweise war dabei kein arterieller Zugang zu etablieren oder die Verschlussstelle konnte aufgrund von Stenosen oder Elongationen nicht erreicht werden.

In dieser Gruppe konnte eine deutliche Häufung von pAVK und der Einnahme von Acetylsalicylsäure dargelegt werden. Des Weiteren traten bei diesen Patienten technisch-mechanische Hindernisse häufiger bei Verschlüssen der A. carotis interna und seltener in der A. cerebri media, Segment M1 auf.

Bei 80% der frustranen Thrombektomien gelang es zwar, den Verschluss zu erreichen, allerdings konnte das Gefäß aus anderen Gründen nicht oder nicht vollständig eröffnet werden. Vorhofflimmern trat bei diesen Patienten seltener auf als in der Kontrollgruppe. Eine Gerinnungsstörung liegt dagegen signifikant häufiger vor.

Hinsichtlich der Gerinnungstherapie mit Cumarinen oder Direkten Oralen Antikoagulantien zeigte sich in keiner der Gruppen ein Unterschied. Auch Laborparameter für eine Entzündungsreaktion und die Gerinnung waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Zeitliche Faktoren bezogen auf Symptombeginn, Lyse und Intervention scheinen für den Rekanalisationserfolg keine Rolle zu spielen, obwohl aus der Literatur bekannt ist, dass sie das Outcome des Patienten stark beeinflussen.

Histologische Untersuchungen gewonnener Thromben zeigten – bei einer Fallzahl von nur 6 Proben – keine Differenzen, ebenso wenig wie CT-morphologische Charakteristika des Thrombus.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass etwa 17% aller geplanten Interventionen nach obiger Definition frustran verlaufen. Bei 20% davon, liegt die Ursache in technisch-mechanischen Hindernissen und eine direkte Punktion der Carotiden könnte in einigen Fällen Abhilfe schaffen, um die Verschlussstelle zu erreichen. Bei den übrigen 80% der scheiternden Interventionen liegt die Ursache hauptsächlich in zwei Gründen: Entweder kann trotz erfolgreicher Platzierung des Stent-Retrievers kein Gerinnsel geborgen werden oder es bleibt ein Verschluss distal gelegener Gefäßäste bestehen. Komplikationen, wie Dissektionen und subarachnoidale Blutungen, sind insgesamt selten.

Anzumerken ist, dass nur angiographische Daten und keine klinischen Parameter betreffend das Outcome erhoben wurden. Mit 200 Patienten war die untersuchte Fallzahl nicht sehr groß, sodass keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte und sich bei vielen Parametern lediglich Tendenzen erkennen lassen. Eine Ausweitung der Studie auf andere Zentren oder eine Wiederholung zu einem späteren Zeitpunkt mit einer größeren Patientenzahl wäre daher wünschenswert.

1.2 Englische Zusammenfassung

The present study investigated the causes of failing thrombectomy in patients with acute ischemic stroke of the anterior circulation (A. carotis interna, A. cerebri media). The entire study population comprised 100 failed interventions and 100 randomly selected control patients from a total of 596 interventionaly treated patients at Saarland University Hospital between January 2014 and October 2018. The collective of the two groups did not differ statistically in age, sex and symptom severity. A postinterventional TICl score of 2b or higher was defined as a successful intervention.

It was found that the neurovascular center in Homburg had comparable success rates to the international literature of about 83.2%.

In the study population, intravenous thrombolysis before intervention significantly increases the success rate. Furthermore, there was a statistical correlation between the long-term intake of nitrates and a successful intervention.

20% of the failing interventions are due to technical mechanical obstacles. For example, no arterial access could be established or the occlusion site could not be reached due to stenosis or elongation.

In this group, a association with PAOD and the intake of acetylsalicylic acid could be demonstrated. In addition, technical and mechanical obstacles occurred more frequently in occlusions of the internal carotid artery and less frequently in the cerebral media artery, segment M1.

In 80% of the frustrated thrombectomies it was possible to reach the occlusion site, but for other reasons the vessel could not or not completely be recanalized. In this group, atrial fibrillation is less frequent than in the control group. In addition, patients with a coagulation disorder have a significantly worse result.

Regarding coagulation therapy with coumarins or direct oral anticoagulants, there was no difference in any of the groups. Laboratory parameters for inflammatory response and coagulation were also comparable in both groups.

Time factors related to symptom onset, lysis and intervention do not seem to play a role in the success of recanalization, although it is known from the literature that they strongly influence the outcome of the patient.

Histological examinations of thrombi obtained - with a case number of only 6 samples - showed no differences, nor did CT-morphological data of the thrombus.

In summary, 17% of all interventions fail according to the definition above. In 20% of these, there are technical reasons for failure. Direct carotid puncture could be a solution to reach the occlusion site. In the remaining 80% there are two main causes for failure: On the one hand, no thrombus material can be extracted although the stent-retriever-device is correctly in place and on the other hand, distal vessel branches stay occluded. In total, complications such as subarachnoid hemorrhage or iatrogenic dissection are rare.

It should be noted that only angiographic data and no clinical parameters concerning patient outcome were collected. With 200 patients, the investigated case number was not very large, so that no statistical significance could be proven and only tendencies can be identified for many parameters. An extension of the study to other centers or a repetition with a larger number of patients would therefore be necessary.

2 EINLEITUNG

2.1 Der Schlaganfall

Der Schlaganfall ist definiert als ein akut einsetzendes fokales neurologisches Defizit (PSCHYREMBEL, 2014).

Grundsätzlich ist zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Schlaganfall zu unterscheiden. Der ischämische Schlaganfall ist mit etwa 85% die häufigere der beiden Entitäten und wird ausgelöst durch den plötzlichen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes.

Der blutige oder hämorrhagische Schlaganfall, auch intrazerebrale Blutung, wird ausgelöst durch Blutaustritt aus einem hirnversorgenden Gefäß und ist mit ca. 15% die seltenere Ursache (HACKE et al., 2016; PSCHYREMBEL, 2014).

In dieser Arbeit soll die Therapie des Schlaganfalls ischämischer Genese näher betrachtet werden.

2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

In Deutschland erkranken jährlich in etwa 200 000 Menschen an einem Schlaganfall (HEUSCHMANN et al., 2010), wobei mit höherem Alter das Erkrankungsrisiko zunimmt. Die Lebenszeitprävalenz beträgt insgesamt 2,9% (BUSCH et al., 2013).

Neben der hohen unmittelbaren Mortalität (KOLOMINSKY-RABAS et al., 1998) ist und bleibt der Schlaganfall eine Hauptursache von Behinderung (BUSCH et al., 2013; KOLOMINSKY-RABAS et al., 2006; LAPCHAK, ZHANG, 2017). Damit ist er eine Erkrankung voller Schrecken für Betroffene, verbunden mit großem persönlichen Leid und nachhaltig veränderten körperlichen Funktionen. In Zeiten von demographischem Wandel sowie Fachkräftemangel in Pflege- und Betreuungseinrichtungen stellen Schlaganfallpatienten nicht nur aus Kostengründen einen wichtigen Faktor für Gesundheitssysteme dar.

2.3 Pathogenese

2.3.1 Die Blutversorgung des Gehirns

Grundsätzlich erfolgt die Blutversorgung des Gehirns aus 4 Arterien, die jeweils paarig angelegt sind. Die folgende Darstellung entspricht der anatomischen Normalkonfiguration, wobei zahlreiche Varianten ohne pathologische Bedeutung vorkommen. Diese Varianten haben ihren Ursprung in der Embryonalentwicklung der Hirngefäße (GOYAL et al., 2016).

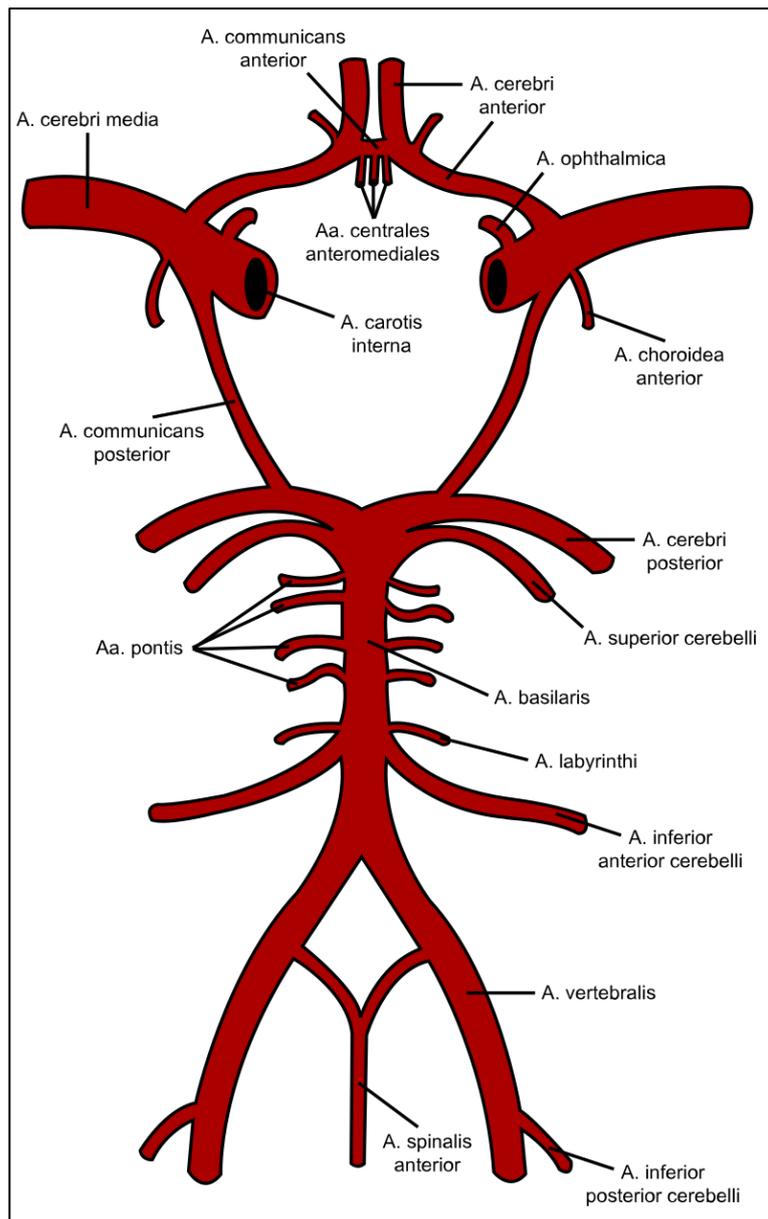


Abbildung 1: Schema der cerebralen Zirkulation. Quelle: Wikimedia commons, gemeinfrei. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Circle_of_Willis_la.svg

Man teilt die hirnversorgenden Gefäße in ein vorderes und hinteres Stromgebiet ein, wobei der Großteil des zerebralen Blutflusses von den beiden Aa. carotides beigesteuert wird. Die Versorgung des vorderen Stromgebietes erfolgt rechts und links durch die Arteria (A.) carotis interna (ACI). Diese entspringt jeweils aus der A. carotis communis, welche wiederum ihren Ursprung rechtsseitig aus dem Truncus brachiocephalicus und linksseitig direkt aus der Aorta hat (SCHÜNKE et al., 2015).

Die ACI erreicht nach dem Durchtritt durch den Carotissiphon, einem s-förmig konfigurierten Abschnitt im Anschluss an den Durchtritt durch die Schädelbasis, die mittlere Schädelgrube und trennt sich dort auf in A. cerebri anterior (ACA) sowie die A. cerebri media (ACM). Die ACM verläuft zunächst horizontal an der Hirnbasis bis in die Sylvische Fissur (Sulcus lateralis), dort

wird sie als Pars sphenoidalis oder Segment M1 bezeichnet. Anschließend teilt sich das Segment M1 und zwei oder seltener drei Äste und wird von dort an als Segment M2 oder Pars insularis bezeichnet. Dieser Anteil der ACM verläuft weiter in der Sylvischen Fissur in Richtung laterale Oberfläche der Großhirnhemisphäre (SCHÜNKE et al., 2015). Über die Grenze zwischen Segment M1 und M2 herrscht bei Anatomen, Neurologen und Neuroradiologen immer wieder Uneinigkeit, insbesondere wenn keine Normalkonfiguration der Gefäßkonfiguration vorliegt. Goyal et al. stellen in einer Übersichtsarbeit aus 2016 heraus, dass diese starre Unterteilung in M1 oder M2 wenig Sinn macht, da das Ausmaß der Schädigung weniger vom Ort als vom anhängigen Versorgungsgebiet abhängt. Nichtsdestotrotz ist eine sinnvolle Einteilung notwendig, um Vergleichbarkeit zu schaffen. (GOYAL et al., 2016).

Die Aa. vertebrales zur Versorgung des hinteren Stromgebietes entspringen aus der A. subclavia links und rechts. Sie vereinigen sich zur A. basilaris, die ventral des Hirnstamms im Sulcus basilaris verläuft. Aus dieser erfolgt die Versorgung von Hirnstamm, Pons sowie des Kleinhirns und als kaliberstärkster Abgang geht die paarig angelegte A. cerebri posterior hervor (AUMÜLLER et al., 2014).

Die 4 hirnversorgenden Gefäße kommunizieren über die Aa. communicantes anterior et posteriores und bilden den Circulus arteriosus cerebri (Willisii), vgl. hierfür Abbildung 1 oben. Fürßbaß beschrieb in ihrer Dissertation 2010 einen Anteil von 57% der Bevölkerung mit anatomischer Normalkonfiguration der intrakraniellen arteriellen Gefäße, während bei 43% der Studienpopulation eine Normvariante vorliegt (FÜRBAß, 2010). Zu bemerken bleibt also, dass sowohl extra- als auch intrakraniell Normvarianten häufig sind und eine Herausforderung für die intravasale Therapie darstellen (SNELLING et al., 2018; SPACEK, VESELKA, 2012).

Bei langsam progredienten Stenosierungen kann über den Circulus arteriosus cerebri die Kapazität der Kollateralen erhöht werden, während bei einem akuten Verschluss die Verbindungen über die Aa. communicantes anterior et posteriores nicht ausreichend sind (AUMÜLLER et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich Verschlüsse der A. carotis interna und der A. cerebri media in ihren Segmenten M1 und M2 betrachtet, was die häufigste Verschlusslokalisation beim ischämischen Insult darstellt (PSCHYREMBEL, 2014).

Linkshemisphärische Gefäßverschlüsse mit klinischer Symptomatik treten etwas häufiger auf als Rechtsseitige (HEDNA et al., 2013; RODRIGUEZ HERNANDEZ et al., 2003). Die Ursachen dafür sind bisher nicht eindeutig geklärt: Die gängigste Hypothese lautet, dass durch den großwinkligeren und damit direkteren Abgang fast in Hauptfließrichtung des aus dem Herzen ausgetriebenen Blutes der A. carotis communis links aus dem Aortenbogen der hämodynamische Stress auf dieser Seite größer ist, was zu einer vermehrten Schädigung der Intima führt und

damit Prädilektionsstellen für vaskuläre Ereignisse darstellt (RODRIGUEZ HERNANDEZ et al., 2003).

2.3.2 Pathophysiologie und Penumbra-Konzept

Der ischämische Schlaganfall wird ausgelöst durch eine plötzliche Unterbrechung der Blutzufuhr. Ursachen hierfür können entweder eine Thrombose oder eine Embolie eines hirnversorgenden Gefäßes sein.

Bei einer Thrombose entsteht der Thrombus direkt im Gefäß am Ort des Verschlusses (HEROLD, 2017). Intrakranielle Thrombosen sind seltener als Embolien. Dabei betreffen sie häufig die A. basilaris, die durch ihre Konfiguration mit langsamen Flussgeschwindigkeiten prädisponiert ist (DEMEL, BRODERICK, 2015; KAPS, 2017). Im vorderen Stromgebiet treten Thrombosen eher in atherosklerotisch veränderten Anteilen der Carotiden oder bei hämostaseologischen bzw. onkologischen Erkrankungen mit erhöhter Gerinnungsneigung, bspw. der Faktor-V-Leiden-Mutation und Thrombozytosen auf, dann in der Regel extrakraniell.

Entsteht das Gerinnsel an einem anderen Ort und wird mit dem arteriellen Blutstrom mitgespült, bis es ein Gefäß verschließt, spricht man von einer Embolie. Bekanntester und als Schlaganfallursache häufigster Vertreter ist die arterielle Embolie eines kardiogenen Thrombus, der bei Vorhofflimmern im Herzohr entsteht. Seltener sind bspw. septische Embolien bei Endokarditis (HEROLD, 2017). Die vorgenannten bezeichnet man als arterio-arterielle Embolien. Seltener kommt es zu veno-arteriellen Embolien, sog. paradoxen Embolien. Dabei tritt ein Gerinnsel, das im venösen System entstanden ist über einen Rechts-Links-Shunt am Herzen, wie er z.B. bei einem persistierenden Foramen ovale (PFO) auftritt, ins arterielle System über und verursacht dort einen Verschluss eines arteriellen Stromgebiets (HEROLD, 2017).

Wo und wie auch immer das Gerinnsel entstanden ist, die Pathophysiologie bleibt die gleiche: Beim plötzlichen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes kommt es im nachfolgenden Versorgungsgebiet zu einem Mangel an Sauerstoff, dem zentralen Molekül im Energiehaushalt der Zelle. Saver quantifizierte 2006 das Absterben von hypoxischen Hirngewebe: jede Minute ohne Therapie gehen rechnerisch bei einem Verschluss eines großen, hirnversorgenden Gefäßes 1,9 Millionen Neuronen, 14 Milliarden Synapsen und 12km myelinisierte Fasern zu Grunde (SAVER, 2006).

Für die Aufrechterhaltung von Homöostase, Struktur und Funktion benötigt jede Zelle Energie. Es ist bekannt, dass Neurone eine vergleichsweise geringe Toleranz gegenüber Energiemangelzuständen haben (DEB et al., 2010). Man geht heute davon aus, dass zur adäquaten Versorgung von 100g Hirngewebe 3,35ml Sauerstoff pro Minute, entsprechend einem Blutfluss von etwa 80ml pro 100g Hirngewebe pro Minute notwendig sind (HACKE et al., 2016). Bei etwa 20ml/100g/min und weniger kommt es zu Funktionsstörungen (HACKE et al., 2016). Der Infarkt-kern wird typischerweise mit 8-12ml/100g/min versorgt (DEB et al., 2010; OSTERGAARD et al.,

2013), wodurch bereits einige Sekunden nach dem Infarkt die Funktion der Neuronen eingestellt wird, was die akut auftretende Symptomatik erklärt. Potentiell wäre dieser Funktionsverlust noch reversibel. Nach wenigen Minuten kann die Zellhomöostase jedoch nicht mehr aufrechterhalten werden, was zum irreversiblen nekrotischen Zelluntergang führt (ASTRUP et al., 1977; DEB et al., 2010).

Im umliegenden ischämischen Gewebe, der sogenannten Penumbra, das durch andere Stromgebiete mitversorgt wird, stellen die Neurone abhängig von verschiedenen Faktoren zwar Ihre Funktion ein, können jedoch für einen begrenzten Zeitraum die Struktur aufrechterhalten. Kommt es zur Reperfusion, können die Neurone abhängig vom Ausmaß der Schädigung ihre Funktion wiederaufnehmen (DEB et al., 2010; OSTERGAARD et al., 2013). Das Penumbra-Konzept ist die Grundlage der modernen Schlaganfalltherapie. Sowohl medikamentöse als auch interventionelle Behandlungsmethoden fokussieren sich auf die die Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes zur Erhaltung der Penumbra.

2.3.3 Ätiologie (Klassifikation nach TOAST) und Risikofaktoren

Adams et al. entwickelten 1993 die TOAST-Klassifikation, die bis heute das am weitesten verbreitete System zur Einteilung des Schlaganfalles nach seiner Ätiologie darstellt (ADAMS et al., 1993; CHEN et al., 2012).

- Makroangiopathische Hirninfarkte: Stenose eines hirnversorgenden Gefäßes über 50%
- Kardioembolische Hirninfarkte: Nachweis eines oder mehrerer potentieller kardiogener Emboliequellen, beispielsweise Vorhofflimmern, mechanischer Aortenklappenersatz etc.
- Mikroangiopathische Hirninfarkte: Lakunäre Infarkte kleiner als 1,5cm, assoziiert mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie
- Andere determinierte Ursachen: seltene Ätiologien wie Thrombophilie oder Vaskulopathien
- Unklare bzw. konkurrierende Ursachen: Vorliegen mehrerer Kriterien und Übrige

Untenstehende Tabelle veranschaulicht die Häufigkeiten der Ätiologien der ischämischen Hirninfarkte bei einer knapp 1 400 Patienten umfassenden Stichprobe in Erlangen.

Tabelle 1: Unterschiedliche Ätiologien des Schlaganfalls nach den TOAST-Kriterien. Modifiziert nach DIETL et al. (2009)

TOAST-Klassifikation	Anteil
Makroangiopathischer Hirninfarkt	12,27%
Kardioembolischer Hirninfarkt	25,37%
Mikroangiopathischer Hirninfarkt	24,05%
Andere determinierte Ursache	1,74%
Unbekannte oder konkurrierende Ursache	36,57%

Zur Identifikation von Risikofaktoren wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Die größte Fall-Kontroll-Studie mit 27 000 Patienten konnte für hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfall folgende Risikofaktoren identifizieren (O'DONNELL et al., 2016; O'DONNELL et al., 2010):

Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, großes Taille-Hüfte-Verhältnis, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, Diabetes mellitus, Alkoholabusus, psychosozialer Stress und Depression, Herzerkrankungen, Ratio von Apolipoprotein B zu A1.

Zahlreiche weitere Risikofaktoren werden diskutiert. Dazu gehören Carotisstenosen, Drogenkonsum, Hypercholesterinämie, Vorhofseptumdefekte ebenso wie hohes Lebensalter (HACKE et al., 2016). Viele dieser Risikofaktoren sind nicht modifizierbar.

Aus all diesen Risikofaktoren wurde ein praktikabler Score entwickelt, der zur klinischen Anwendung kommt. Der etablierteste Score zur Risikostratifizierung ist der CHA₂DS₂-VASc-Score, bei dem zahlreiche der o.g. Risikofaktoren einfließen (GAGE et al., 2001). Heute ist er eine wichtige Entscheidungshilfe für oder gegen eine präventive Antikoagulation. Der CHA₂DS₂-VASc-Score wurde auch in der vorliegenden Arbeit erhoben. Eine detailliertere Betrachtung wird später unter 3.2.2 vorgenommen.

2.4 Diagnostik

2.4.1 Symptome und (prä-)klinische Diagnostik

Der Schlaganfall bietet abhängig von der Lokalisation ein klassisches Symptombild. Am häufigsten führt der Verschluss der A. cerebri media zu einer brachiofazial betonter Hemiparese der kontralateralen Körperhälfte, Hemihypästhesie und Dysarthrie bzw. Aphasie. Dieser Symptomkomplex wird auch als Media-Syndrom bezeichnet (HACKE et al., 2016).

In der Notfallmedizin hat sich das hierzu passende FAST-Untersuchungsschema durchgesetzt, welches auch von nichtärztlichem medizinischem Personal durchgeführt wird (KESSLER et al., 2011; ZIEGENFUß, 2014):

- F – Face: Funktionsprüfung des N. facialis und der mimischen Muskulatur, z.B. den Patienten Zähne zeigen oder lächeln lassen
- A – Arms: Der Patient wird aufgefordert, die Augen zu schließen und die Arme mit nach oben zeigenden Handflächen waagrecht für etwa 10 Sekunden nach vorne zu halten. Kommt es zur Pronation oder Absinken eines Armes, spricht dies für eine zerebrale Ischämie.
- S – Speech: zu achten ist insbesondere auf Dysarthrie („verwaschene Sprache“) oder sensorische und motorische Aphasie („Wortfindungsstörungen“)
- T – Time: erinnert an die Bedeutsamkeit der zügigen Verbringung in ein geeignetes Krankenhaus, z.B. eine Stroke-Unit oder neurovaskuläres Zentrum

Die innerklinische Diagnostik orientiert sich am National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (BROTT et al., 1989), mit dem zusätzlich die Schwere des Schlaganfalls abgeschätzt werden kann. Dabei werden u.a. neben den bereits oben erwähnten Tests für Sprache, Arme und Gesicht auch die Kraftgrade der Extremitäten berücksichtigt, die Beine mituntersucht, die Bewusstseinslage des Patienten beurteilt sowie die Sensorik und die Okulomotorik untersucht. Der NIHSS-Wert ist ein sehr sensitives und spezifisches Instrument zur Diagnostik eines Schlaganfalls und dient gleichzeitig als Verlaufsparemeter der neurologischen Befunddokumentation (GHANDEHARI, 2013; GOLDSTEIN, SAMSA, 1997).

Im Anhang befindet sich ein Untersuchungsbogen inkl. Lyseprotokoll, wie er in der neurologischen Notaufnahme am UKS zum Einsatz kommt.

2.4.2 Apparative Diagnostik – Grundlagen

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind beides Verfahren zur Gewinnung von dreidimensionalen Schnittbildern. Dabei wird bei der CT Röntgenstrahlung verwendet, bei der MRT hingegen die Anregung und Relaxation von, durch einen Magneten angeregten Atomkernen, gemessen. Bei beiden Verfahren liegt der Patient auf einem beweglichen Tisch, der durch eine Röhre (Gantry) geschoben wird (THOMALLA et al., 2009).

Beim CT rotiert in der Gantry eine Röntgenröhre mit hoher Geschwindigkeit um den Patienten. Mithilfe eines Detektorrings werden die Intensitäten der Röntgenstrahlung gemessen, die von der Schwächung durch das durchstrahlte Gewebe abhängen. Diese Intensitäten werden in einem Koordinatensystem verortet und in Hounsfield-Einheiten angegeben, wobei definitionsgemäß Wasser 0HE und Luft -1000HE aufweist. Durch Hochleistungsrechner werden daraus dreidimensionale Bilder errechnet. Die Darstellung erfolgt nachher in Graustufen, wobei durch die sogenannte Fensterung eine optimal für das abgebildete Gewebe geeignete Darstellung gewählt werden kann. Das menschliche Auge ist nicht in der Lage, Graustufen in aller Komplexität wahrzunehmen, weswegen Lage und Weite der Skala durch die Fensterung optimiert werden müssen (THOMALLA et al., 2009).

Weitere Anwendungen der Computertomographie sind CT-Angiographie (CT-A) und Perfusions-CT (CT-P), wobei beide auf die Verwendung von Kontrastmittel (KM) angewiesen sind. Bei der CT-A werden nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels Gefäße dargestellt. Dabei lassen sich Aussagen über Anatomie und Verschlusslokalisation treffen, sodass dem Verfahren bei der Planung einer interventionellen Thrombektomie ein hoher Stellenwert zukommt. Bei der CT-P werden Messungen im Hirnparenchym vorgenommen. Hierfür gibt es verschiedene Parameter, die rechnerisch ermittelt werden: Time-to-peak (TTP) ist die Zeit, die von Anflutung bis zum Erreichen eines Kontrastmittelmaximums verstreicht; Mean-transit-time beschreibt die durchschnittliche Zeit der Kontrastmittelpassage, Cerebral-blood-flow ist ein Maß für das Blutvolumen pro Hirnmasse (ABELS et al., 2012; THOMALLA et al., 2009).

Die physikalischen Grundlagen der MRT sind sehr komplex, insbesondere auch, da bei der cerebralen Bildgebung zahlreiche Spezialsequenzen (MRT-Angiographie, Fluid Attenuated Inversion Recovery = FLAIR, Diffusion Weighted Imaging = DWI) zum Einsatz kommen. Die MRT trägt heutzutage zahlenmäßig zwar einen kleineren Anteil zur Diagnostik bei, ist jedoch das sensitivste Verfahren und besonders für inkonklusive Befunde Mittel der Wahl (KIM et al., 2014).

2.4.3 Apparative Diagnostik - Durchführung

Für die weitere Therapieplanung ist die Durchführung von bildgebenden Untersuchungen unerlässlich. 2012 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Leitlinie zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen herausgegeben (HENNERICI et al., 2012), die 2017 novelliert wurde. Dabei erhielt vor allem die Durchführung einer CT-Angiographie zur Therapieplanung einer interventionellen Thrombolyse den ihr gebührenden Stellenwert, ebenso wurden Zusatzuntersuchungen wie CT-P und die Berechnung des ASPECTS-Score (Alberta-Stroke-Program-Early-CT-Score, s.u.) zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine mechanische Rekanalisation mit berücksichtigt (HENNERICI et al., 2017). Folgendes Vorgehen wird angeraten:

Noch immer ist die kraniale Computertomographie (cCT) aufgrund der weiten Verbreitung und schnellen Durchführbarkeit die wichtigste initiale Untersuchung zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung (ICB) mit dem Ziel, innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden mit einer intravenösen Lysetherapie zu beginnen. Auch Patienten mit TIA (transitorisch ischämische Attacke mit vollständig rückläufigen Symptomen innerhalb von 24 Stunden) oder außerhalb des Zeitfensters sollen eine cCT erhalten. Zur detailgetreuen Gefäßdarstellung und Lokalisierung des Verschlusses kommt die kontrastmittelgestützte CT-A zum Einsatz, insbesondere bei Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss (large vessel occlusion, LVO), zur Planung einer etwaigen späteren Angiographie (DSA).

Weitere Untersuchungen, die besonders bei nicht eindeutiger Symptomatik oder einem Symptombeginn vor mehr als 4,5 Stunden durchgeführt werden, sind die Berechnung des ASPECT-Scores, CT-P und MRT (HENNERICI et al., 2017). Der ASPECT-Score (Alberta-Stroke-Early-CT-Score) ermöglicht über die standardisierte Betrachtung von Nativ-CT-Aufnahmen die Abschätzung des irreversibel geschädigten Infarktkerns und ist damit ein guter prognostischer Marker (BARBER et al., 2000). Ein niedriger ASPECT-Score ist mit einem schlechten Outcome assoziiert und kann bei der Entscheidung für oder gegen eine Thrombektomie herangezogen werden (AVIV et al., 2007). Beim CT-P wird an definierten Stellen im Hirnparenchym die Anflutung eines Kontrastmittelbolus zeitlich aufgelöst beurteilt, woraus auf die Perfusion geschlossen werden kann (ABELS et al., 2012).

Die MRT stellt heute das sensitivste diagnostische Instrument dar, da ischämische Läsionen bereits innerhalb der ersten Stunde sichtbar werden (KIM et al., 2014).

Ist eine MRT-Diagnostik ohne Zeitverzug möglich, kann dies auch die primäre Bildgebung darstellen.

Die verwendeten Kontrastmittel für die CT-Untersuchungen sind jodhaltig, weswegen in jedem Fall zwischen Nutzen und Risiko, insbesondere beispielsweise bei renal vorerkrankten Patienten abgewogen werden muss. Jede CT-Zusatzuntersuchung bedeutet auch eine höhere Strahlenbelastung (HACKE et al., 2016). Trotzdem ist die Indikation bei Verdacht auf einen Schlaganfall großzügig zu stellen.

2.4.4 Zusatzdiagnostik

Zusätzlich werden seit Ende 2017 alle gewonnenen Thromben an das Institut für Neuropathologie am UKS, Direktor Prof. Walter J. Schulz-Schaeffer, zur histopathologischen Begutachtung gereicht.

In der Klinik für Neurologie am UKS, Direktor Prof. Dr. med. Klaus Faßbender, werden Schlaganfälle auf ihren Ursprung hin untersucht und nach den TOAST-Kriterien (s. 2.3.3) eingeteilt.

In begründeten Fällen erfolgt eine weitere ätiologische Abklärung akuter ischämischer Schlaganfälle. Ausgewählte Patienten (wie bspw. sehr junge Patienten oder Patienten, die bereits einmal eine Lungenembolie hatten) werden beispielsweise einer transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss eines persistierenden Foramen ovale oder eine Gerinnungsdiagnostik unterzogen.

2.5 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls

2.5.1 Entwicklung der modernen Schlaganfalltherapie

Der Begriff Apoplex, synonym für Schlaganfall wurde bereits von Hippokrates verwendet (zitiert nach: BREITENFELD et al., 2014), heute jedoch kaum noch gebraucht.

Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Gefäßverschluss und neurologischem Ausfallmuster ist seit vielen Jahrzehnten vorhanden. 1806 fand die erste Karotis-Operation in den USA statt (zitiert nach: THOMPSON, 1997). 1956 operierte der amerikanische Neurochirurg Welch einen Verschluss der ACM einige Wochen nach Symptombeginn – jedoch ohne die Symptomatik des Patienten zu beeinflussen (WELCH, 1956).

Jahrzehntelang war der Schlaganfall eine Erkrankung mit großem Schrecken für Betroffene und wenig therapeutischen Optionen für Ärzte.

Die NINDS-Studie aus dem Jahr 1995 untersuchte erstmalig den Einsatz thrombolytischer Substanzen zur Therapie des akuten Schlaganfalls mit Erfolg (NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL, STROKE RT, 1995). Daraufhin testeten verschiedene klinische Studien unterschiedliche Substanzen und Zeitfenster für die i.v.-Thrombolyse (CAMPBELL et al., 2015a). Durchgesetzt hat sich nach den Ergebnissen der ECASS-III-Studie aus 2008 das Konzept des

4,5-Stunden-Zeitfensters, dementsprechend lauten auch die aktuellen Leitlinien der DGN (HACKE et al., 2008; RINGLEB et al., 2015). Ein Benefit einer späteren thrombolytischen Therapie konnte bisher nicht gezeigt werden (CAMPBELL et al., 2015a). Problematisch in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass große Gefäßverschlüsse durch eine medikamentöse Therapie nur begrenzt wiedereröffnet werden können. Eine retrospektive Arbeit aus dem Jahr 2011 zeigt, dass ab einer Thrombuslänge von 8mm eine Wiedereröffnung allein durch medikamentöse Therapie unwahrscheinlich wird (RIEDEL et al., 2011). Durch den Wirkmechanismus des verwendeten Thrombolytikums können frische Thromben gut, organisierte Thromben oder Emboli anderen Ursprungs wie bspw. Gefäßplaques schlecht bis gar nicht gelöst werden. Dies wurde in einer tierexperimentellen Arbeit von Kirchhof et al. aus dem Jahr 2004 bestätigt (KIRCHHOF et al., 2004).

Da in der vorliegenden Arbeit endovaskulär therapierte Patienten betrachtet werden, soll auch darauf der Fokus liegen:

Hierzu muss zunächst die technische Seite mit der Entwicklung der heutigen angiographischen Möglichkeiten beleuchtet werden. Nach Entdeckung der Röntgenstrahlung 1885 begannen bald erste Darstellungen von Gefäßen mit verschiedenen Kontrastmitteln, zunächst nur an Leichen (WILMS, BAERT, 1995). Die erste Angiographie am Lebenden wurde von Berberich und Hirsch 1923 durchgeführt (BERBERICH, HIRSCH, 1923). Seit den 80er-Jahren wurde die Technik der digitalen Subtraktion zunehmend eingesetzt, bei dem zunächst eine Leeraufnahme angefertigt wird, die von der späteren Aufnahme mit Kontrastmittel „abgezogen“ wird. Früher wurde hierfür ein eigener Subtraktionsfilm angefertigt, heute geschieht das ausschließlich digital, wovon auch der Name der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) kommt.

Der erste Bericht über eine intraarterielle Prozedur an hirnversorgenden Gefäßen stammt von Zeumer et al. aus dem Jahr 1983: Dabei behandelten die Untersucher erfolgreich Patienten mit Basilaristhrombose mit i.a. applizierter Streptokinase (ZEUMER et al., 1983). In den 1990er Jahren wurden interventionelle Verfahren Gegenstand experimenteller Therapieansätze, zunächst mit der Injektion von Thrombolytika direkt vor dem Verschluss, später mit ersten mechanischen Instrumenten zur Entfernung des Thrombus (BOYLE et al., 2017; SMITH, FURLAN, 2016). Die Entwicklung lief schleppend: die erste klinische Studie (TIME - Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Embolism) wurde 2003 aus Sicherheitsaspekten abgebrochen und niemals veröffentlicht (EESA et al., 2011; SMITH, FURLAN, 2016). 2013 wurden dann drei randomisierte Studien (IMS-III, MR-CLEAN, SYNTHESIS) publiziert, die keinen Vorteil einer endovaskulären Therapie nachweisen konnten (BERKHEMER et al., 2015; BRODERICK et al., 2013; CICCONE et al., 2013). Heute vermutet man die Ursache für die negativen Ergebnisse in der Verwendung älterer, anders designter Devices (REITH, 2016).

Nach der Entwicklung der heutigen modernen Stentretreiver um das Jahr 2007 folgten erste vielversprechende Case-Reports und schließlich 2015 die Veröffentlichung von 5 prospektiven randomisierten Studien, die allesamt ein signifikant besseres klinisches Outcome der thrombektomierten Patienten nachweisen konnten (BERKHEMER et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015b; CASTANO et al., 2009; GOYAL et al., 2015; JOVIN et al., 2015; SAVER et al., 2015). Mittlerweile kommen Studien zu dem Ergebnis, dass auch periphere M2-Äste sicher mit den heutigen Materialien und Techniken behandelt werden könne (LI et al., 2019).

Die Einführung der mechanischen Rekanalisation stellt einen Wendepunkt in der Therapie des ischämischen Schlaganfalles dar, einige Autoren sprechen von einer neuen Ära der Schlaganfall-Therapie (BHASKAR et al., 2018).

International betrachtet ist die Therapie uneinheitlich und besonders in medizinisch weniger entwickelten Ländern steht Patienten oftmals überhaupt keine adäquate Therapie zur Verfügung. Eindrücklich belegt dies das Beispiel des ersten Patienten, der in Ägypten mit Alteplase behandelt wurde (DONIA et al., 2017). Das war im Jahr 2016.

Im Folgenden soll noch kurz die Entwicklung der Leitlinien zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls erläutert werden. Seit 2012 hat die S1-Leitlinie der DGN Gültigkeit (VELTKAMP et al., 2012). Wesentliche Neuerungen waren damals die Einführung des Lyse-Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gab es keine ausreichende Evidenz für endovaskuläre Behandlungsverfahren (VELTKAMP et al., 2012). Nach Abschluss richtungsweisender Studien (s. oben) wurde den Ergebnissen 2015 in einer Ergänzung der Leitlinie „Rekanalisierende Therapie“ auf Sk2-Niveau Rechnung getragen (RINGLEB et al., 2015).

2.5.2 Notfallversorgung und Stroke-Unit

Der Schlaganfall gehört nach wie vor zu den Erkrankungen, die keiner kausalen präklinischen Therapie zugänglich sind. Eine kurative Behandlung ist nur in einem begrenzten Zeitraum nach Auftreten der Symptome möglich (RINGLEB et al., 2015). Je früher die Therapie eingeleitet wird, desto besser ist das neurologische Outcome (STRBIAN et al., 2010), weswegen der Slogan „time is brain“ große Bekanntheit, sowohl in medizinischen Fachkreisen, als auch durch Aufklärungskampagnen in der Bevölkerung erlangt hat.

In der präklinischen Phase kommen neben der Kreislaufstabilisierung und der Auswahl des richtigen Zielklinikums insbesondere dem zügigen Transport dorthin eine große Bedeutung zu (KESSLER et al., 2011). Mindestvoraussetzung ist eine spezialisierte Stroke-Unit mit CT und Möglichkeit zur i.v.-Lysetherapie (MOUTHON-REIGNIER et al., 2016; ZIEGENFUß, 2014). Aufgrund der Veränderungen des Therapieregimes mit Fokus auf ein endovaskuläres Behandlungskonzept in den letzten Jahren erfolgt der Transport, insbesondere bei Patienten mit schwerer Symptomatik, jedoch idealerweise direkt in ein neurovaskuläres Zentrum (PROTHMANN et

al., 2017; RAGOSCHKE-SCHUMM et al., 2015; REITH, 2016). Nur dort stehen die personelle Expertise sowie die notwendigen Geräte und das passende Material zur Verfügung.

Eine Ausnahme stellt die Versorgung in einer mobilen Stroke-Unit dar. Dieses derzeit noch experimentelle Konzept zeigt vielversprechende Ergebnisse besonders in ländlichen Regionen (KETTNER et al., 2017; WALTER et al., 2012). Die CT-Diagnostik kann so direkt vor Ort erfolgen, was eine schnellere Entscheidung für oder gegen eine i.v.-Lysetherapie ermöglicht.

Der Begriff Stroke-Unit bedeutet übersetzt Schlaganfall-Station. Dabei muss eine differenzierte Betrachtung des Begriffs erfolgen: Der Stroke-Room bezeichnet eine auf Schlaganfall spezialisierte Behandlungseinheit zur Akutversorgung, ähnlich dem Schockraum in der Traumaversorgung. Somit stellt der Stroke-Room die Schnittstelle zwischen Notfallmedizin, Neurologie und Neuroradiologie dar, ausgestattet mit allen notwendigen Medikamenten und Geräten für eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik, wie z.B. Computertomograph und Point-of-care-Labor (RAGOSCHKE-SCHUMM et al., 2015).

Am UKS konnte dieses Konzept in den Jahren 2009/2010 verwirklicht werden und dadurch die Zeit bis zur Einleitung einer Therapie verkürzt werden (GARNER, 2016; RAGOSCHKE-SCHUMM et al., 2015).

Im Jahr 2012 wurden in Deutschland 82,4% aller Schlaganfall-Patienten direkt auf eine Stroke-Unit gebracht (HILLMANN et al., 2017). Wie viele davon in ein neurovaskuläres Zentrum gebracht wurden, ist der Literatur leider nicht zu entnehmen.

2.5.3 Medikamentöse Therapie

Die Leitlinien der DGN empfehlen grundsätzlich eine Therapie mit Thrombolytika innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn (RINGLEB et al., 2015; VELTKAMP et al., 2012). Kontraindikationen lassen sich aus dem Risiko für Blutungen ableiten: beispielsweise gehören hohe Blutdruckwerte, Gerinnungsstörungen, größere Operationen in den letzten Tagen oder die Einnahme von Antikoagulantien dazu. Auf eine vollständige Darstellung der Kontraindikationen wird hier verzichtet, im Anhang befindet sich jedoch ein Lyseprotokoll der Klinik für Neurologie am UKS mit einer Auflistung.

Im klinischen Alltag soll ausschließlich Alteplase (rtPA) verwendet werden. Das rekombinant gewonnene Medikament ist eine Protease und entspricht molekularbiologisch dem physiologisch vorkommenden Gewebe-Plasminogen-Aktivator. Dieser aktiviert Plasminogen zu Plasmin, welches Fibrinogen spaltet und so Thromben auflösen kann (FREISSMUTH et al., 2016).

Die empfohlene Dosierung liegt bei 0,9mg/kg Körpergewicht, maximal 90mg insgesamt, dabei werden 10% der Gesamtdosis als Bolus intravenös verabreicht, der Rest anschließend als 60-minütige Infusion (RINGLEB et al., 2015).

Sofern keine Indikation zur Antikoagulation vorliegt, soll sekundärprophylaktisch innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn mit einer Plättchenhemmung begonnen werden, beispielsweise mit 100mg Acetylsalicylsäure täglich (ENDRES et al., 2015). Diese hemmt die Cyclooxygenase der Thrombozyten und damit die Synthese von Thromboxan, einem aggregationsförderndem Botenstoff (FREISSMUTH et al., 2016). Des Weiteren besteht die Indikation zum Beginn einer Statintherapie mit einem Zielwert $<100\text{mg/dl}$ und der Optimierung der neurovasculären Risikofaktoren (ENDRES et al., 2015). Aktuelle Studien, wie z.B. die Treat-Stroke-to-Target-Studie lassen eine Diskussion um die Zielwerte der Cholesterinsenkung neu aufflammen (AMARENCO et al., 2020).

2.5.4 Interventionelle Therapie

Im Folgenden wird das Verfahren der interventionellen Therapie dargestellt, wie es am UKS in der Klinik für Neuroradiologie durchgeführt wird und welches als Thrombektomie oder mechanische bzw. interventionelle Rekanalisation bezeichnet werden kann. Die ganze Prozedur findet an einem Angiographie-Arbeitsplatz unter Durchleuchtung statt. Zu Beginn des Verfahrens werden Leeraufnahmen der betroffenen Körperregion angefertigt. Diese Aufnahmen werden später, nach Verabreichung von Kontrastmittel (KM), vom Bild „abgezogen“, sodass sich nur die kontrastmittelgefüllten Gefäße darstellen und knöcherne Strukturen keine bzw. weniger störende Artefakte bilden. Dabei gibt es zwei Standard-Ebenen der Darstellung: beim posterior-anterioren (pa) Strahlengang erhält man eine Darstellung in der Frontalebene, beim lateralen Strahlengang eine Darstellung in der Sagittalebene.

Yilmaz et al. beschrieben die Prozedur 2016 ausführlich (YILMAZ et al., 2016). Ausdrücklich muss an dieser Stelle betont werden, dass es verschiedene Varianten des Verfahrens gibt und nicht immer alle Schritte in der beschriebenen Reihenfolge erfolgen müssen. Es gibt bis zum heutigen Tag keine Empfehlungen, welches Material verwendet werden soll. Insbesondere konnte in keiner klinischen Studie die Überlegenheit eines einzelnen Stent-Retrievers gezeigt werden. Gegenstand zahlreicher Studien ist derzeit die Frage, ob der Thrombus zuerst aspiriert werden soll oder direkt mit einem Stentretreiver-Manöver begonnen werden soll (KANG et al., 2019; TSANG et al., 2018). Letztendlich bleibt die Wahl von Material und Methode eine Entscheidung des Untersuchers.

Die Indikation zur mechanischen Thrombektomie ist nach Leitlinie der DGN bei akuten Schlaganfällen mit klinisch relevantem Defizit und großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn zu stellen, wobei dieses Zeitfenster ausgeweitet werden kann (RINGLEB et al., 2015). Aktuelle randomisierte Studien wie die DAWN- oder DEFUSE-3-Studie zeigen einen Vorteil der interventionellen Therapie bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn (ALBERS et al., 2018; NOGUEIRA et al., 2018).

Nach Entscheidung zur interventionellen Rekanalisation, besonders bei proximalen Verschlüssen (LVO), wird der Patient in eine Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose versetzt. Es folgt die arterielle Punktion, i.d.R. der A. femoralis communis und das Einbringen einer kurzen Schleuse mit Seldinger-Technik (SELDINGER, 1953). Diese wird unmittelbar gegen eine lange Schleuse ausgetauscht, welche bei Verschlüssen im vorderen Stromgebiet über einen Innendurchmesser von 6 French verfügt und mittels Führungsdraht im Aortenbogen platziert wird. Über die Schleuse erfolgt das Einbringen eines Selektivkatheters. Schleuse und Selektivkatheter werden dann, mit erneuter Hilfe des Führungsdrahtes, soweit wie möglich distal im betroffenen Gefäß vorgebracht und eine erste Übersichtsaufnahme gemacht. Sobald die Schleuse im Zielgefäß zum Liegen kommt, erfolgt der Austausch des Selektivkatheters gegen einen Distal-Access-Katheter (auch bezeichnet als Intermediärkatheter). An dieser Stelle kann eine Aspiration unter kontinuierlichem Sog durchgeführt werden, wodurch die Bergung großer Mengen Thrombusmaterial möglich ist. Im Distal-Access-Katheter wird dann ein Microkatheter mit Hilfe eines Microdrahtes vorgebracht, mit dem die Verschlusslokalisation sondiert wird. Liegt der Microkatheter distal der Verschlussstelle, wird der Microdraht gegen einen Stentriever getauscht und dieser durch Zurückziehen des Microkatheters freigesetzt. Unter kontinuierlicher Aspiration am Distal-Access-Katheter erfolgt der Rückzug des Stentriervers, wobei sich der Thrombus in dessen Maschen verfängt und geborgen werden kann.

Beim Vorliegen einer Tandem-Läsion (Stenose/Verschluss der ACI und intrakranielle Okklusion) kann diese in gleicher Sitzung mittherapiert und ggf. mit einem Stent versorgt werden (ZHU et al., 2019).

Die Dokumentation des Reperfusionserfolges erfolgt anhand eines Score-Systems: TICI ist ein Score zur standardisierten Dokumentation des Rekanalisierungserfolges und steht für Thrombolysis In Cerebral Infarction. Beurteilt wird dabei der am weitesten proximal liegende Verschluss, die sog. Target Arterial Lesion (TAL). In Bezug auf diese Läsion wird der Scorewert nach untenstehender Tabelle angegeben. In seiner ursprünglichen Form 2003 von Higashida et al. entwickelt, wurde die Klassifikation mehrfach modifiziert, so in einem Konsenspapier zum mTICI-Score 2013 (HIGASHIDA et al., 2003; ZAIDAT et al., 2013). Die an der Klinik für Neuro-radiologie verwendete mTICI-Klassifikation ist in nachstehender Tabelle dargestellt. Zwischenzeitlich wurde der Score noch einmal modifiziert und die Stufe 2c eingeführt, die einem nahezu vollständigen Fluss mit distaler geringer Flussverzögerung und wenigen distalen Emboli entspricht (GOYAL et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurde der mTICI-Score wie in untenstehender Tabelle 2 verwendet. Da dies der wesentliche Parameter für die Stichprobenauswahl war (siehe 3.1.2), wird der Score ausführlich erläutert. Beispielhafte Untersuchungsbilder für jeden TICI-Scorewert finden sich unten. Dabei muss betont werden, dass eine sichere Beurteilung am Standbild schwierig ist und am laufenden Film durchgeführt werden soll.

Tabelle 2: TICI-Score mit Bildbeispielen. Nach ZAIDAT et al. (2013)

Ausgangsbefund: verschlossenes superiores M2-Segment

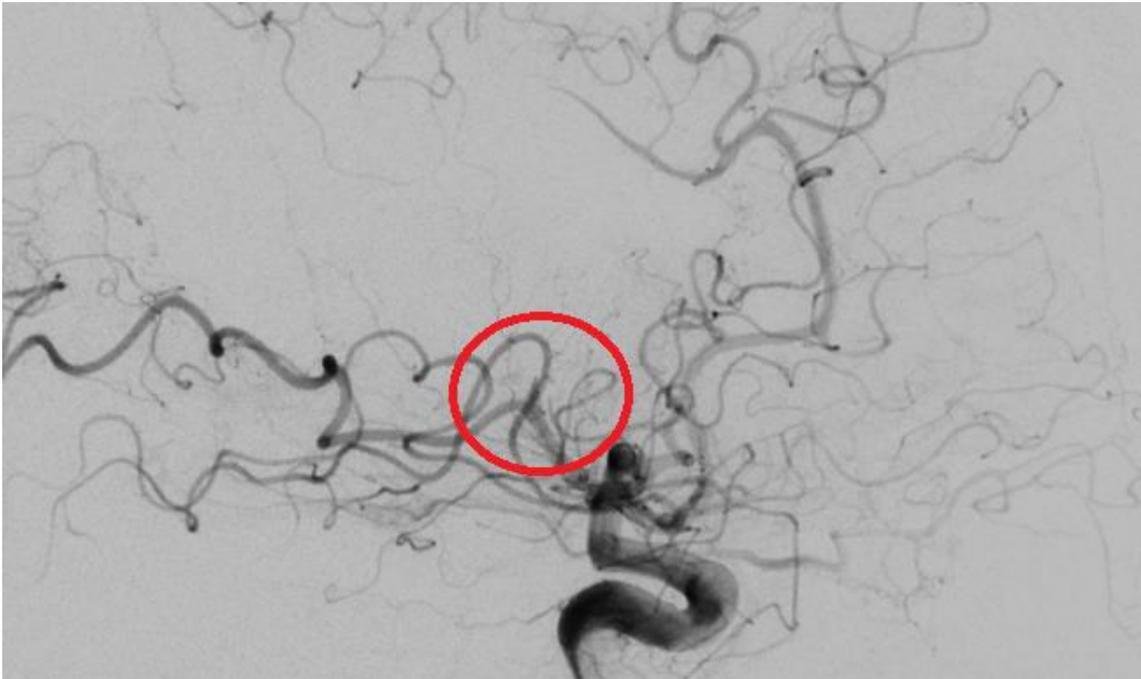


Abbildung 2: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss eines superiores M2-Segments

Endbefund: TICI 0 – Keine Perfusion. Kein antegrader Fluss distal der Verschlussstelle.



Abbildung 3: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 0

Ausgangsbefund: verschlossenes inferiores M2-Segment

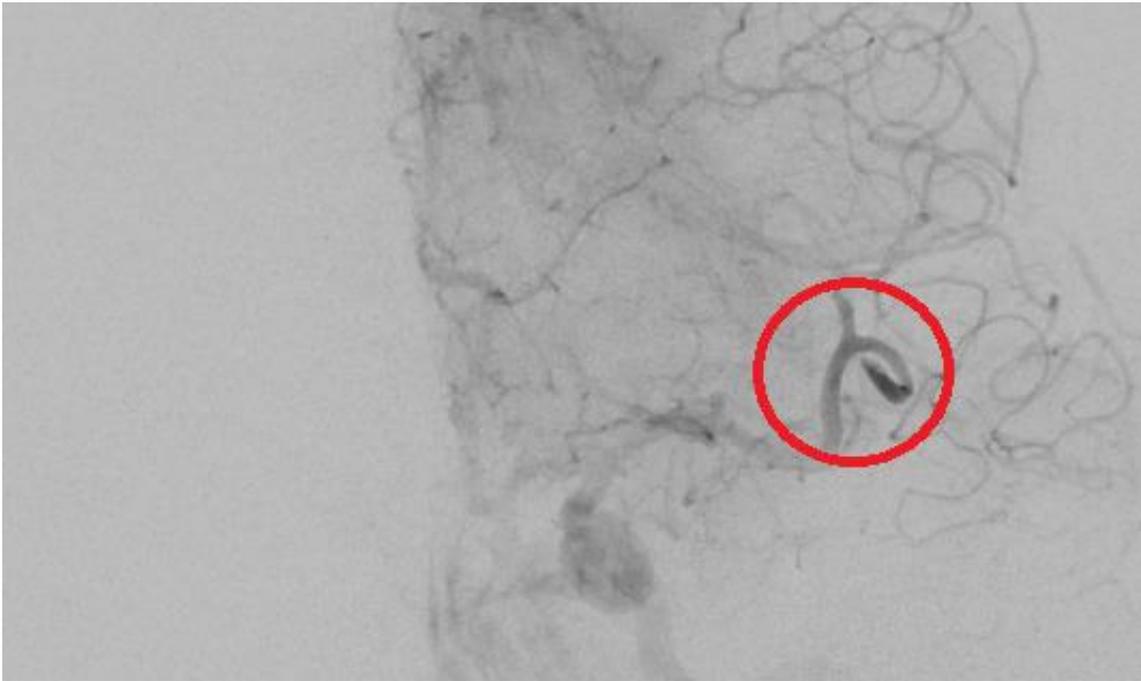


Abbildung 4: DSA, PA-Strahlengang, späterarterielle Phase; Verschluss eines inferioren M2-Segments

Endbefund: TIC1 - Penetration von KM. KM füllt nicht das vollständige Gefäßbett hinter der Verschlussstelle.

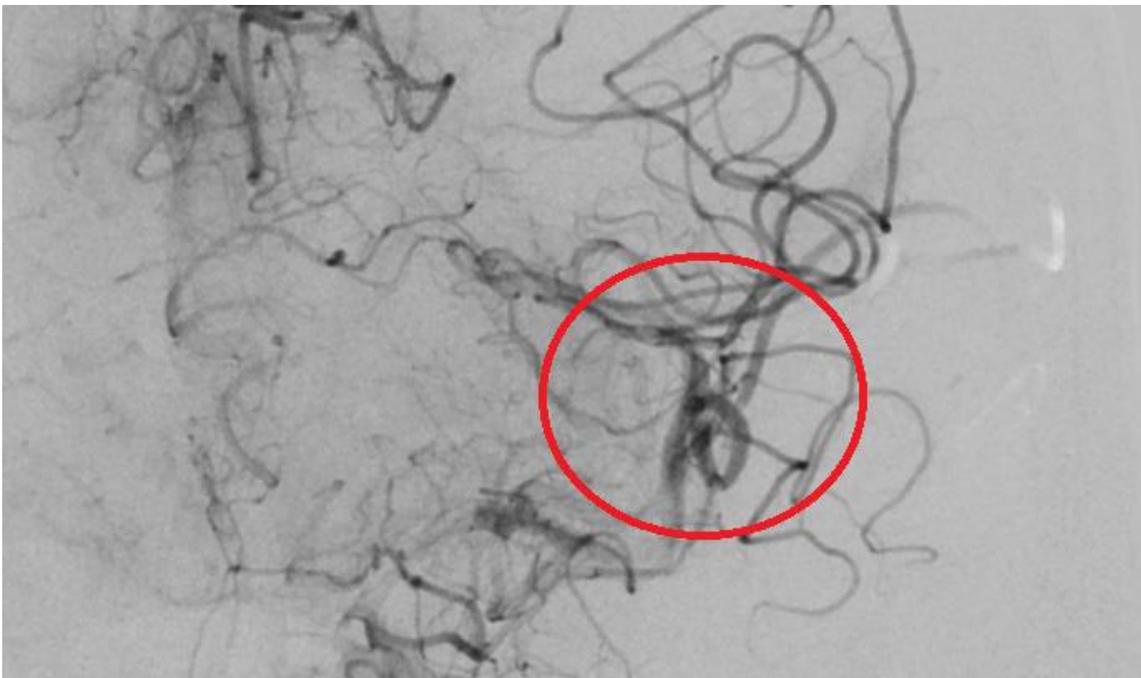


Abbildung 5: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TIC1

Ausgangsbefund: verschlossenes superiores M2-Segment



Abbildung 6: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss eines superiores M2-Segments

Endbefund: TICI 2a - KM füllt das Gefäßbett hinter der Verschlussstelle vollständig, der Fluss ist deutlich sichtbar langsamer als zu erwarten. Maximal 50% des anhängigen Versorgungsgebietes stellen sich dar.



Abbildung 7: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 2a

Ausgangsbefund: verschlossenes M1-Segment



Abbildung 8: DSA, PA-Strahlengang, spatarterielle Phase; Verschluss des M1-Segments
Endbefund: TICI 2b - Mehr als >50% des Versorgungsgebietes kommen zur Darstellung, jedoch ist der Fluss verzögert.



Abbildung 9: DSA, PA-Strahlengang, spatarterielle Phase; Endbefund TICI 2b

Ausgangsbefund: am Abgang verschlossenes M1-Segment

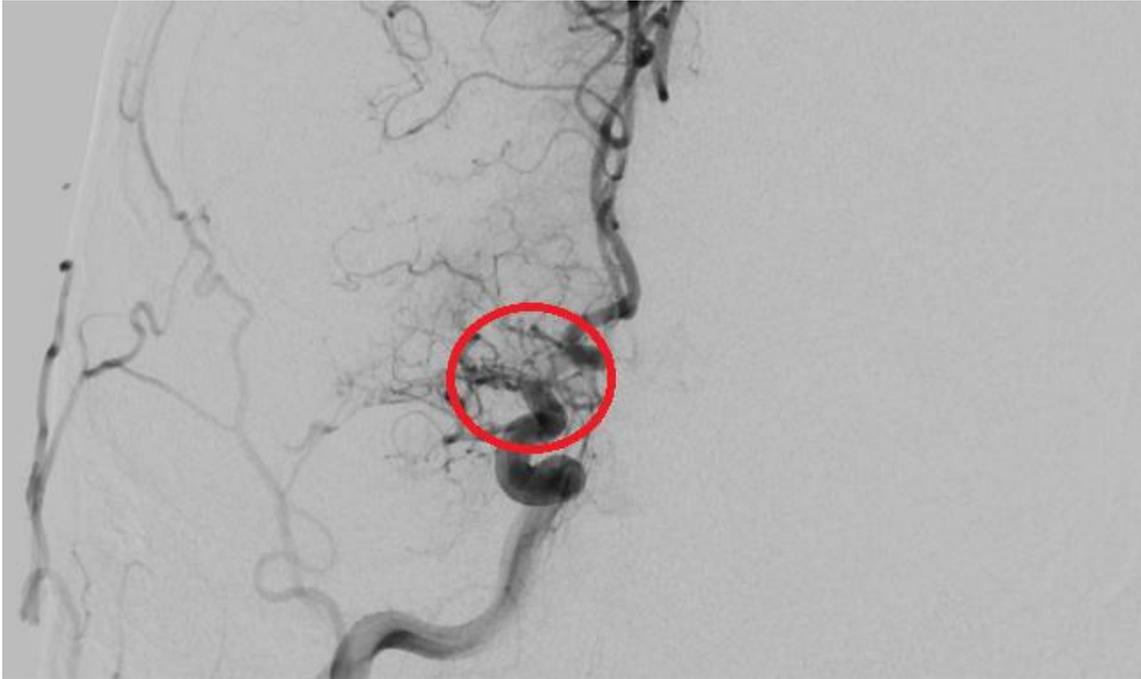


Abbildung 10: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss des M1-Segments am Abgang

Endbefund: TIC1 3 - Vollständige Perfusion ohne Flussverzögerung.



Abbildung 11: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TIC1 3

Die Erfolgsrate der mechanischen Rekanalisation mit gutem Ergebnis, entsprechend TIC1-Klassifikation 2b und höher, wird in der Literatur heute mit etwa 83,5% angegeben (TSANG et al., 2018).

Scheitert die interventionelle Entfernung des Thrombus, können Rescue-Strategien zum Einsatz kommen: einerseits könnte rtPA oder der starkwirksame Thrombozytenaggregationshemmer Tirofiban intrarteriell verabreicht werden (ANADANI et al., 2019; ZHANG et al., 2019), andererseits kann ein permanentes Stenting des verschlossenen Gefäßes erwogen werden (CHANG et al., 2018). Dabei soll Thrombus an die Gefäßwand gedrückt und das Lumen so wiedereröffnet werden.

2.5.5 Aktuelle Forschungsschwerpunkte

Aktuell findet viel klinische Forschung auf diesem Gebiet statt, so z.B. Studien, die herausfinden sollen, ob Patienten während der Thrombektomie von einer Intubationsnarkose profitieren (RINGLEB et al., 2015; SCHONENBERGER et al., 2017), ob und wie die Zeitfenster der Thrombolysen künftig gestaltet werden (MA et al., 2019; THOMALLA et al., 2018), inwiefern Patienten mit geringer oder sehr schwerer Symptomatik, die bisher von vielen klinischen Studien ausgeschlossen waren, von einer Therapie profitieren und wie distal gelegene Verschlüsse therapiert werden sollen (KUNZ et al., 2018; RINGLEB et al., 2015). Dabei sind medikamentöse und interventionelle Therapie nicht konkurrierend anzusehen, sondern ergänzend: Eine 2018 veröffentlichte Phase-II-Studie untersuchte mit Erfolg Tenecteplase als neue Substanz zur Bridging-Lyse (CAMPBELL et al., 2018).

Auch gibt es einige konkrete Fragestellungen, die nicht abschließend geklärt werden konnten, worauf jedoch die vorliegende Dissertation einen Erkenntnisgewinn beitragen soll:

Es ist bekannt, dass die Gabe von ASS und einem zusätzlichen Cyclooxygenase-Inhibitor Einfluss auf die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregation hat (CATELLA-LAWSON et al., 2001). Ob sich das auf die interventionelle Therapie auswirkt, soll untersucht werden.

Aktuelle Literatur weist darauf hin, dass Thromben mit hohem Erythrozytenanteil mit besseren Rekanalisationsergebnissen assoziiert sind, seltener fragmentieren und häufiger im ersten Durchlauf entfernt werden können (HASHIMOTO et al., 2016; MAEKAWA et al., 2018; SPORNS et al., 2017; YUKI et al., 2012). Ob diese Erfahrungen auch am neurovaskulären Zentrum des UKS abgebildet werden können, soll in der vorliegenden Arbeit erstmals untersucht werden.

2.6 Prognose

Eine große deutsche Studie untersuchte 1998 die Mortalität nach 28 Tagen, 3 und 12 Monaten nach erstmaligem Schlaganfall (KOLOMINSKY-RABAS et al., 1998): Nach 28 Tagen waren 19,4% der Patienten verstorben, nach 3 Monaten 28,5% und nach einem Jahr 37,3%. Unterschiede zeigen sich insbesondere beim Geschlecht der Patienten: Frauen erlitten die schwerwiegenderen ischämischen Schlaganfälle mit mehr Residuen und höherer Mortalität, was sich die Autoren der INSTRUCT-Studie durch die höhere Lebenserwartung und damit das höhere Alter von Frauen generell erklären (PHAN et al., 2017; PHAN et al., 2019).

Aufgrund verschiedener Ursachen, vermutlich aber vor allem wegen einer verbesserten Primär- und Sekundärprävention und der neuen Therapieoptionen hat sich die Prognose seitdem gebessert: Bei Männern war von 1998 auf 2015 ein Rückgang der Mortalität des ischämischen Schlaganfalles um 66% zu verzeichnen, bei Frauen um 63% (RUCKER et al., 2018). Heute versterben etwa 10-15% der Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Ereignis (HACKE et al., 2016).

Neben der hohen Mortalität ist auch die bleibende Behinderung ein wichtiger Aspekt: ca. ein Drittel der Überlebenden erleidet eine bleibende geringgradige Behinderung, bleibt jedoch im alltäglichen Leben selbstständig. Etwa ein weiteres Drittel ist dauerhaft pflegebedürftig (HACKE et al., 2016; PARK, OVBIAGELE, 2016)

Patienten, die einen Schlaganfall erlitten und primär überlebt haben, erleiden häufiger einen erneuten Schlaganfall oder Herzinfarkt als Gesunde und bedürfen häufiger der Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung (EDWARDS et al., 2017).

Das Outcome der Patienten hängt wesentlich vom schnellen Erfolg der Rekanalisation – ganz gleich, ob medikamentös oder interventionell - ab (CHAMORRO et al., 2017; NARAGUM et al., 2018).

2.7 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Dissertation

Es gibt vielfältige denkbare Gründe für das Misslingen der endovaskulären Therapie (KIM, 2017). Mit der vorliegenden Arbeit sollen Ursachen für ein Scheitern identifiziert werden. Außerdem werden Parameter gesucht, die mit einem schlechten Reperfusionsergebnis einhergehen.

Insbesondere liegt der Fokus auf folgenden Fragestellungen:

1. Wie hoch sind die Erfolgsraten der Thrombektomie in der Klinik für Neuroradiologie am UKS?
2. Können anhand der vorliegenden Daten konkrete Ursachen identifiziert werden, die zum Scheitern der interventionellen Behandlung führen?
3. Gibt es hinsichtlich des primären Rekanalisierungserfolges einen Unterschied im Patientenkollektiv, bezogen auf die Basisparameter Alter und Geschlecht sowie Vorerkrankungen und Dauermedikation?
4. Welchen Faktor spielt die Zeit von Symptombeginn bis zur Therapie und die Interventionsdauer hinsichtlich des Rekanalisierungserfolges?
5. Hat die intravenöse Lysetherapie einen Einfluss auf die Wiedereröffnungsrate des Gefäßes?
6. Gelingt es, anhand von CT-morphologischer Betrachtung, Charakteristika zu identifizieren, die auf einen geringeren Rekanalisierungserfolg hindeuten?

7. Hat die Verschlusslokalisation und Schwere der Symptomatik Einfluss auf den Erfolg der Thrombektomie?
8. Gibt es histopathologisch Unterschiede in Aufbau, Zusammensetzung und Alter des Thrombus bei erfolglosen Interventionen?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Auswahl der Stichprobe

Alle Patienten, deren Daten untersucht wurden, waren in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am UKS aufgrund eines Schlaganfalles in Behandlung. Der Zeitraum der Auswertung beginnt am 01.01.2014 und endet am 31.10.2018.

Die Identifikation und Erhebung der relevanten Daten erfolgten anhand von 4 Schritten:

3.1.1 Durchsicht des Angiographiebuches

Jeder Patient, der in der Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes eine angiographische Untersuchung erhält, wird in ein Angiographiebuch eingetragen. Aus einer Vielzahl von Untersuchungen galt es dabei, die mechanischen Rekanalisationen von anderen Untersuchungen zu unterscheiden. Insgesamt wurden im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.10.2018 596 Rekanalisationsversuche bei Schlaganfall im vorderen Stromgebiet unternommen.

3.1.2 Identifikation der erfolglosen Interventionen

Zahlreiche Studien definierten Erfolg und Misserfolg der rekanalisierenden Therapie unterschiedlich (GOYAL et al., 2015; GOYAL et al., 2014; LIEBESKIND et al., 2019).

Für die vorliegende Dissertation wurden die Begriffe frustran bzw. erfolgreich in Übereinstimmung mit dem Konsensuspapier der Cerebral Angiographic Revascularization Grading (CARG) Collaborators, STIR Revascularization working group, and STIR Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Task Force aus dem Jahr 2013 wie folgt definiert (ZAIDAT et al., 2013):

Frustran bedeutet, dass nach der Intervention in der betroffenen Strombahn entweder kein Fluss (TICI 0) oder ein Fluss nachgewiesen werden konnte, der der TICI-Klassifikation 1 oder 2a entsprach. Erfolgreich entspricht damit im Umkehrschluss einem TICI-Score von 2b und 3. Im Jahr 2018 wurde in den Angiographieberichten der Klinik sechsmal ein Score von 2c angegeben. Wie unter 2.5.4 beschrieben, beschreibt ein Scorewert von 2c einen nahezu vollständigen Fluss mit distaler geringer Flussverzögerung und wenigen distalen Emboli (GOYAL et al., 2014). Die Veränderungen des Score-Systems wurden aufgrund von Studien vorgenommen, die zum Ergebnis kamen, dass mit einer detaillierten Skala eine genauere Abschätzung des neurologischen Outcomes möglich ist (GOYAL et al., 2014). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde dieser bei der Datenerhebung in TICI 2b, entsprechend der ursprünglichen Definition, umgewandelt.

Für jede mechanische Rekanalisation wurde der Angiographiebericht der Untersuchung ausgewertet. Zunächst wurden diejenigen identifiziert, bei denen die Rekanalisation nicht gelang. Patienten mit einem postinterventionellen TICI-Score von 0, 1 oder 2a wurden der Studiengruppe zugeordnet. Bei 100 Patienten verlief die Rekanalisation im genannten Zeitraum frustran nach obiger Definition.

Tabelle 3: Mechanische Rekanalisationen vom 01.01.2014 bis 31.10.2018

	Mechanische Rekanalisationen	Erfolgreich (TICI 2b und 3)	Erfolglos (TICI 0,1,2a)
2014	84	70	14
2015	102	76	26
2016	135	113	23
2017	141	122	18
2018 bis 31. Oktober	134	114	18
Summe	596	496	100

3.1.3 Identifikation der Kontrollgruppe

Die Akquise der Kontrollgruppe erfolgte nach dem gleichen Prinzip.

Um Verzerrungen durch Jahreszeiten oder Feiertage, andere Untersucher oder Uhrzeiten möglichst gering zu halten, wurde jedem Studienpatienten ein Kontrollpatient zugewiesen. Dieser Patient war der nächstfolgende in das Angiographiebuch eingetragene Patient, der nach obiger Definition erfolgreich thrombektomiert werden konnte.

3.1.4 Datenerhebung aus SAP® und PACS

Die Erhebung der Daten erfolgte in erster Linie aus der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation aus der Klinik für Neurologie und Neuroradiologie am UKS sowie den radiologischen Befunden. Hierfür wurden die Kliniksoftware (SAP SE, Walldorf) und das PACS-System (Picture Archiving and Communication System; SECTRA AB, Linköping, Schweden) des UKS verwendet. Im PACS-System des UKS werden seit 2007 alle radiodiagnostischen und auch angiographischen Bilder zentral gespeichert und archiviert.

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel 365® (Microsoft Corporation, Redmond, USA) dokumentiert.

3.1.5 Subgruppen

Zur besseren Vergleichbarkeit und detaillierten Auswertung wurden die Patienten zusätzlich zur Auswertung im Kollektiv in zwei Subgruppen eingeteilt. Diese Subgruppen werden jeweils mit der gesamten Kontrollgruppe verglichen.

Subgruppe A: technisch-mechanische Hindernisse

In Subgruppe A lag die Ursache für ein Scheitern darin, dass die Verschlussstelle nicht erreicht bzw. passiert werden konnte. Beispielsweise konnte kein geeigneter arterieller Zugang etabliert werden oder die Sondierung des verschlossenen Gefäßes gelang nicht.

Subgruppe B: andere Gründe für ein Scheitern, „true Stent-Retriever-Failure“

In dieser Subgruppe konnte die Verschlussstelle mit dem ausgewählten Device erreicht werden, jedoch blieb der Rekanalisierungsversuch frustan.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Basisparamater

Nachdem jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zugeordnet war, wurden Geschlecht, Geburts- und Untersuchungsdatum erhoben und daraus das Alter bei Untersuchung in Jahren errechnet.

3.2.2 Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Dauermedikation

Insbesondere erfolgte die Durchsicht der Arztbriefe bei Entlassung oder Verlegung zur Identifikation von Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Dauermedikation. Bei Unklarheiten wurde die digital archivierte Patientenakte nach hausärztlichen Medikationsplänen und älteren Arztbriefen durchsucht.

Liste der erhobenen Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren:

- Nikotinabusus (aktuell dokumentierter Status)
- Koronare Herzkrankheit (KHK) oder stattgehabter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- Vorhofflimmern (VHF): bekanntes Vorhofflimmern oder Erstdiagnose im Rahmen des Klinikaufenthaltes
- Diabetes mellitus: Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 in der Vorgeschichte oder Erstdiagnose im Rahmen des Klinikaufenthaltes
- Herzinsuffizienz: bereits diagnostizierte Herzinsuffizienz oder Erstdiagnose im Rahmen des Klinikaufenthaltes
- Hyperlipoproteinämie: bereits bekannte Hyperlipoproteinämie oder Erstdiagnose im Rahmen des Klinikaufenthaltes
- Arterielle Hypertonie: bereits diagnostizierte arterielle Hypertonie oder Erstdiagnose im Rahmen des Klinikaufenthaltes
- Chronische Niereninsuffizienz: Niereninsuffizienz im NKF-KDOQI Stadium 3 oder höher (NATIONAL KIDNEY, 2002)
- Persistierendes Foramen ovale: Bekanntes oder im Rahmen der Ursachenfindung diagnostiziertes offenes Foramen ovale
- Endokarditis: Echokardiographisch und/oder mikrobiologisch gesicherte Endokarditis
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): vordiagnostizierte pAVK
- Autoimmunerkrankungen, aufgeschlüsselt nach: Vaskulitis, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Crohn, Lupus, Rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis

- Tumoren, aufgeschlüsselt nach: kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom ohne chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), CLL, Plasmozytom, Malignes Melanom, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Mundbodens, Meningeom, Prostatakarzinom, Krebserkrankung mit unbekanntem Primarius (Cancer of Unknown Primary, CUP)
- Gerinnungsstörung, aufgeschlüsselt nach: heterozygote G20210A-Mutation, homozygote G20210A-Mutation, Anti-Phospholipid-Syndrom, heterozygote Faktor-5-Leiden-Mutation, Protein-C/S-Mangel, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (M. Werlhof, TTP), paraneoplastische Gerinnungsstörung
- Schlafanfall oder TIA in der Vorgeschichte
- Thrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte
- CHA₂DS₂-VASc-Score: errechnet aus obenstehenden dokumentierten Befunden. Mindestens 0 und maximal 9 Punkte.

Der Score wurde initial als Entscheidungshilfe zur Antikoagulation geschaffen, um bei Patienten mit Vorhofflattern das Risiko für einen Schlaganfall abschätzen zu können (GAGE et al., 2001; KIRCHHOF et al., 2016).

C	chronic heart disease (Herzinsuffizienz)	1 Punkt
H	hypertension (Arterielle Hypertonie)	1 Punkt
A ₂	age (Alter ≥ 75 Jahre)	2 Punkte
D	diabetes (Diabetes mellitus)	1 Punkt
S ₂	stroke (Stroke oder TIA in der Vorgeschichte)	2 Punkte
V	vascular disease (pAVK, KHK)	1 Punkt
A	age (Alter 65-74 Jahre)	1 Punkt
Sc	female sex category (weibliches Geschlecht)	1 Punkt

Bei der Vor- bzw. Dauermedikation wurde hinsichtlich der Dosierung kein Unterschied gemacht. Es erfolgte nur eine qualitative Aussage, ob ein Medikament verabreicht wird oder nicht. Länger als 48 Stunden abgesetzte Medikamente wurden nicht berücksichtigt.

Liste der erhobenen Medikamente aus der Dauer-/Vormedikation:

- Medikamente zur Gerinnungstherapie: Niedermolekulare Heparine (NMH), Unfraktioniertes Heparin (UFH), Cumarine, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban
- Nicht-steroidale Antirheumatika: Novalminsulfon, Ibuprofen

- Hypertonus- und Herzinsuffizienztherapie: Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Antagonisten), Beta-Blocker, Diuretika, Calcium-Kanal-Blocker
- Nitrate
- Acetylsalicylsäure
- Clopidogrel
- Thyroxin
- Statine
- Glucocorticoide

3.2.3 Aufnahmebefunde und Zeiten

Die Aufnahmebefunde wurden aus den Dokumentationsbögen der neurologischen Notaufnahme oder bei zuverlegten Patienten den mitgebrachten Unterlagen entnommen. Der erste erhobene NIHSS-Score wurde dokumentiert. 1989 entwickelt, hat dieser Score sich zu einem Standard in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls entwickelt (BROTT et al., 1989). Bei einigen wenigen Patienten wurde dieser nachträglich aus den Untersuchungsbefunden errechnet. Die detaillierte Beschreibung des NIHSS-Scores ist dem Untersuchungsbogen im Anhang zu entnehmen.

Außerdem wurde die Uhrzeit des Symptombeginns notiert. Für den Beginn und das Ende der Angiographie wurde definiert, dass der Zeitpunkt der ersten Serie den Beginn und der Zeitpunkt der letzten Serie das Ende der Untersuchung darstellt. Aus Symptombeginn und aus dem Zeitpunkt der i.v.-Lyse bzw. Thrombektomie errechnen sich verschiedene definierte Zeiten, jeweils angegeben in Minuten.

- Onset-Needle-Time: Zeit, die vom Symptombeginn bis zur Etablierung eines Gefäßzuges zur i.v.-Lysetherapie vergangen ist.
- Onset-Thrombectomy-Time: Zeit, die vom Symptombeginn bis zur arteriellen Punktion im Rahmen der interventionellen Therapie vergangen ist.
- Onset-Reperfusion-Time: Zeit, die vom Symptombeginn bis zum Abschluss der interventionellen Therapie vergangen ist.
- Lyse-Thrombektomie-Zeit: Zeit, die vom Beginn der Lysetherapie bis zum Beginn der interventionellen Therapie vergangen ist.

3.2.4 Parameter der Aufnahme-Laboruntersuchung

Labordaten wurden aus der ersten im Zentrallabor untersuchten Blutprobe nach Aufnahme, längstens 24 Stunden nach Symptombeginn, generiert. Dies entsprach in der Regel dem Aufnahmehospital in der neurologischen Notaufnahme des UKS, in einigen Fällen wurden einzelne Werte zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt, jedoch stets innerhalb 24 Stunden. Folgende Parameter wurden ausgewertet, wobei die Normwerte den angegebenen Werten des Labors entsprechen:

- CRP (C-reaktives Protein, Norm 0,0 – 5,0 mg/l)
- INR (International Normalized Ratio, Norm 0,85 – 1,15)
- Thrombozytenzahl (Anzahl der Thrombozyten pro Liter Blut, Norm 140 – 400 $\times 10^9/l$)
- PTT (Partielle Thromboplastinzeit, Norm 21 - 34s)
- Leukozytenzahl (Anzahl der Leukozyten pro l Blut, Norm 3,6 – 10,5 $\times 10^9/l$)

3.2.5 Radiodiagnostische Parameter

Aus den Untersuchungsprotokollen stammen die automatisch generierten Uhrzeiten der ersten und letzten Angiographie-Serie, woraus sich die Dauer bis zum Beginn und Ende der interventionellen Rekanalisation errechnet.

Die Dichtemessungen der Thromben erfolgten unter Supervision eines erfahrenen Assistenzarztes der Neuroradiologie im fünften Jahr seiner Weiterbildung. Hierfür wurden die im PACS-System gespeicherten nativen CT-Untersuchungen aufgerufen und ausgewertet, ohne zu wissen ob der Patient der frustranen oder erfolgreichen Gruppe angehört. Die Messung erfolgte bei im UKS angefertigten Untersuchungen, bei denen der Patient kein Kontrastmittel und keine i.v.-Lysetherapie erhalten hatte. Übrige wurden ausgeschlossen und nicht ausgewertet.

3.2.6 Medikamentöse Therapie

Die Uhrzeit des Beginns der i.v.-Lysetherapie wurde vermerkt. Daraus errechnet sich die Zeit zwischen Symptombeginn und Einleitung der Lysetherapie. Wenn sich gegen eine i.v.-Thrombolyse entschieden wurde, wurde das ebenfalls vermerkt. Siehe hierzu auch 3.2.3 Aufnahmebefunde und Zeiten.

3.2.7 Interventionelle Therapie

Dem Untersuchungsbericht der DSA wurden Werte für das Rekanalisierungsergebnis anhand des TICI-Scores, die Thrombuslokalisierung und den Verlauf der Intervention entnommen. Alle Untersuchungen erfolgten in Intubationsnarkose.

Die Dokumentation des Verlaufs wurde anhand von 4 Parametern vorgenommen:

- Erreichen der Verschlussstelle mit dem Führungskatheter
- Sondierung der Verschlussstelle mit Draht und Microkatheter

- Gewinnung von Thrombusmaterial
- Vorgehende Angioplastik bei Tandem-Läsion

Anhand dieser Parameter und des schriftlichen Befundes wurde die Intervention in Schritte eingeteilt. Zu jeder Untersuchung wurde gemäß folgender Aufstellung dokumentiert, an welchem Punkt sie scheiterte.

Tabelle 4: Schritte der mechanischen Rekanalisation

1	Geeigneter arterieller Zugang kann nicht etabliert werden
2	Erreichen der Verschlussstelle nicht möglich, aufgrund von
2.1	Elongation
2.2	Stenose
2.3	Bestehender Dissektion
3	Sondierung gelingt nicht
4	Keine Bergung von ausreichend Thrombusmaterial
5	Periphere Äste bleiben verschlossen
6	Komplikation
6.1	Subarachnoidalblutung führt zum Abbruch
6.2	iatrogene Dissektion führt zum Abbruch
6.3	Verschluss eines proximal der TAL eingesetzten Stents (z.B. Carotisstent)
6.4	Re-Verschluss an ursprünglicher Lokalisation
6.5	Abbruch bei ungünstigem Risikoprofil (z.B. komplexe Elongation plus Antikoagulation)

3.2.8 Histopathologische Befunde

Es ist bekannt, dass Thromben mit hohem Erythrozytenanteil mit besseren Rekanalisationsergebnisse assoziiert sind, seltener fragmentieren und häufiger im ersten Durchlauf rekanalisiert werden können (HASHIMOTO et al., 2016; MAEKAWA et al., 2018; SPORNS et al., 2017; YUKI et al., 2012). Ob diese Erfahrungen auch am neurovaskulären Zentrum des UKS abgebildet werden können, soll in der vorliegenden Arbeit erstmals untersucht werden.

Seit Dezember 2017 wird am UKS interventionell gewonnenes Thrombusmaterial zur neuropathologischen Begutachtung asserviert. Für die übrigen Jahre wurden bedauerlicherweise keine Proben ausgewertet, was in erster Linie daran liegt, dass sich die Fragestellung zur Thrombuszusammensetzung erst zum Zeitpunkt der Datenerhebung ergab. In den Vorjahren erfolgte keine systematische Untersuchung des gewonnenen Materials und Proben wurden nur in be-

gründeten Einzelfällen analysiert. Standardmäßig werden die Proben am Institut für Neuropathologie des UKS in Paraffin eingebettet, in 10µm dicke Scheiben geschnitten, gefärbt und zur Begutachtung auf Objektträger aufgebracht.

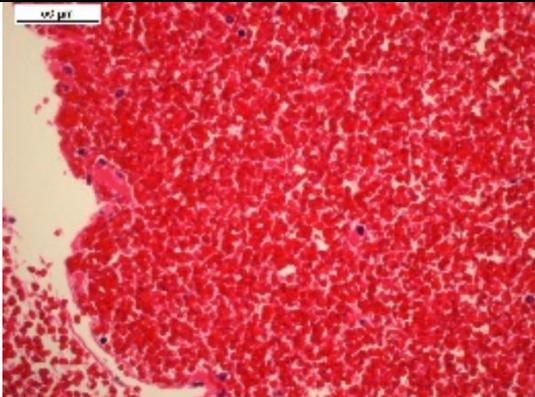
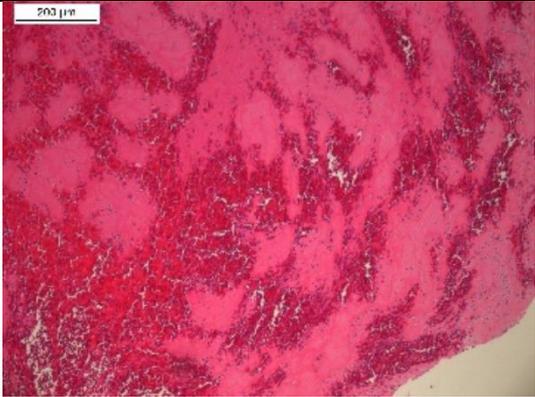
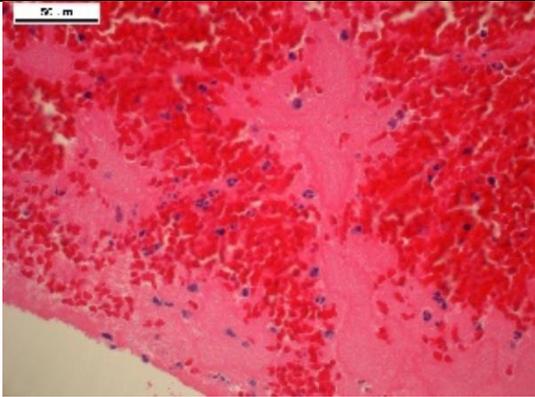
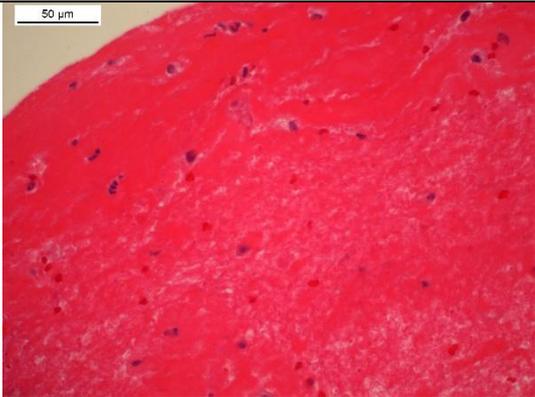
Die Beurteilung der mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Schnitte erfolgte semiquantitativ manuell in Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie des UKS (Direktor Prof. Walter J. Schulz-Schaeffer). Folgende 4 Gruppen wurden in Anlehnung an Arbeiten von Marder et al. aus dem Jahr 2006, Simons et al. aus dem Jahr 2015 und Sporns et al. Aus 2017, die ebenfalls histopathologische Untersuchungen an interventionell entfernten Thromben vornahmen (MARDER et al., 2006; SIMONS et al., 2015; SPORNS et al., 2017), definiert. In einer tierexperimentellen Arbeit aus dem Jahr 2004 konnten Unterschiede im Ansprechen auf medikamentöse Thrombolyse anhand der Thrombuszusammensetzung festgestellt werden (KIRCHHOF et al., 2004). Je höher der Fibringehalt war, desto schlechter wurden die Thromben im Rattenmodell aufgelöst.

- 1) Thromben mit hohem Erythrozytenanteil (>66% Erythrozytenanteil)
- 2) Thromben mit intermediärem Erythrozytenanteil (33%-66% Erythrozyten)
- 3) Thromben mit geringem Erythrozytenanteil (<33% Erythrozyten, Erythrozyten vorhanden)
- 4) Material anderen Ursprungs, dann im Einzelnen spezifisch beschrieben (bspw. septische Emboli, Fremdkörper, atherosklerotische Plaques)

Unten dargestellt sind exemplarisch je eine Aufnahme aus den Gruppen 1) bis 3) in 10- und 40-facher Vergrößerung. Die Fotos wurden aufgenommen mit einem Mikroskop des Typs Leica DM5000B und der zugehörigen Software Leica Application Suite X Life Science (Leica Biosystems GmbH, Wetzlar).

Bei 6 Patienten mit erfolgloser Rekanalisierung und bei 20 Patienten aus der Kontrollgruppe waren Proben vorhanden und wurden nach untenstehenden Kriterien ausgewertet. Aufgrund der geringen Zahl von insgesamt nur 26 Proben erfolgt eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse.

Tabelle 5: Exemplarische Darstellung von drei Thromben mit unterschiedlichen Erythrozytenanteilen in HE-Färbung, 10- und 40-fach vergrößert

	10-fach vergrößert	40-fach vergrößert
hoher Erythrozytenanteil >66%	 <p>Abbildung 12: Erythrozytenreicher Thrombus, HE, 10-fach vergrößert</p>	 <p>Abbildung 13: Erythrozytenreicher Thrombus, HE, 40-fach Vergrößert</p>
intermediärer Erythrozytenanteil	 <p>Abbildung 14: Gemischter Thrombus, HE, 10-fach vergrößert</p>	 <p>Abbildung 15: Gemischter Thrombus, HE, 40-fach vergrößert</p>
geringer Erythrozytenanteil <33%	 <p>Abbildung 16: Erythrozytenarmer Thrombus, HE, 10-fach vergrößert</p>	 <p>Abbildung 17: Erythrozytenarmer Thrombus, HE, 40-fach vergrößert</p>

3.3 Auswertung der Daten und statistische Aufbereitung

Zur statistischen Auswertung kam Microsoft Excel 365 und das Programm SPSS® in der Version 24 (IBM Corporation, Armonk, USA) zum Einsatz. Statistische Beratung wurde am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) am UKS in Anspruch genommen.

Es kamen etablierte statistische Testverfahren zum Einsatz:

Qualitative Merkmale wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests und Exaktem Test nach Fisher verglichen, quantitative mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt.

3.4 Ethische Aspekte

Bei der vorliegenden Studie werden Patientendaten aus Akten entnommen, wobei Klarnamen sichtbar sind. Nach der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte des Saarlandes muss für solche Untersuchungen eine Beratung durch eine Ethik-Kommission erfolgen.

Für die Studie wurde ein Votum der Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes beantragt. Die Genehmigung erfolgt mit Aktenzeichen 126/19 ohne Auflagen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Erfolgsraten der Thrombektomie in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am UKS

Von 596 Rekanalisationsversuchen waren 496 erfolgreich nach Definition entsprechend einem TICI-Score von 2b und besser.

Nicht erfolgreich verliefen 100, davon 33 mit dem Ergebnis 2a nach TICI, 18 mit Ergebnis TICI-1 und 49 mit TICI-0.

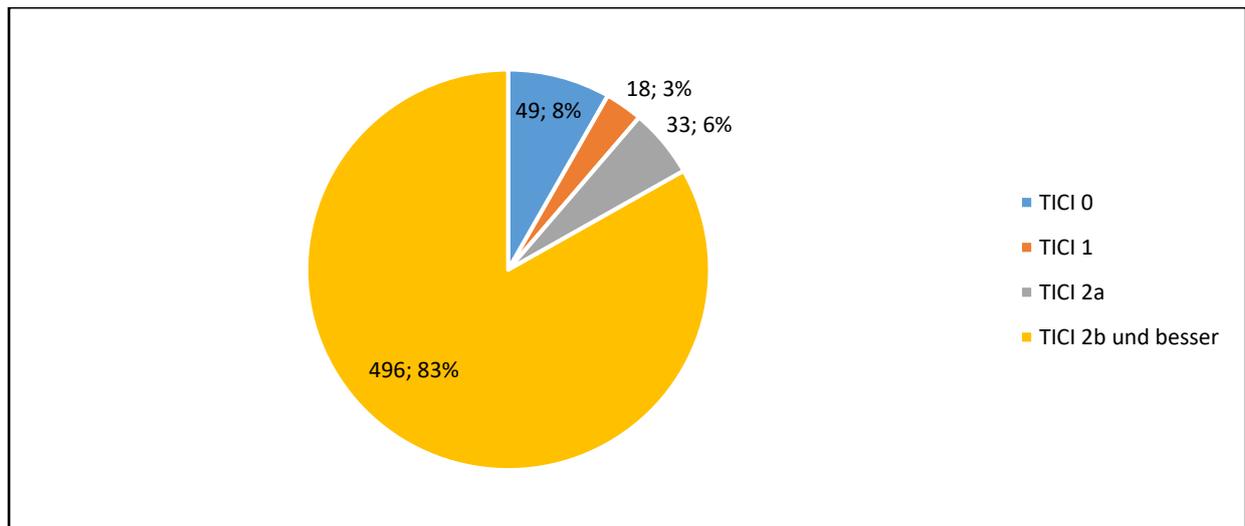


Abbildung 18: Ergebnisse der Rekanalisationen von Verschlüssen des vorderen Stromgebietes nach TICI-Score

Untenstehende Tabelle und das Diagramm verdeutlichen die Erfolgsraten der interventionellen Thrombektomie am UKS über die Jahre 2014 bis Oktober 2018 hinweg.

Tabelle 6: Ergebnisse der Intervention nach Jahren

	Interventionen	mTICI 0	mTICI 1	mTICI 2a	Anteil scheiternder Interventionen
2014	84	7	4	3	16.7 %
2015	102	8	6	12	25.4 %
2016	135	13	2	9	17.8 %
2017	141	10	3	5	12.8 %
01-10/2018	134	11	3	4	13.4 %
2014-2018	596	49	18	33	16.8 %

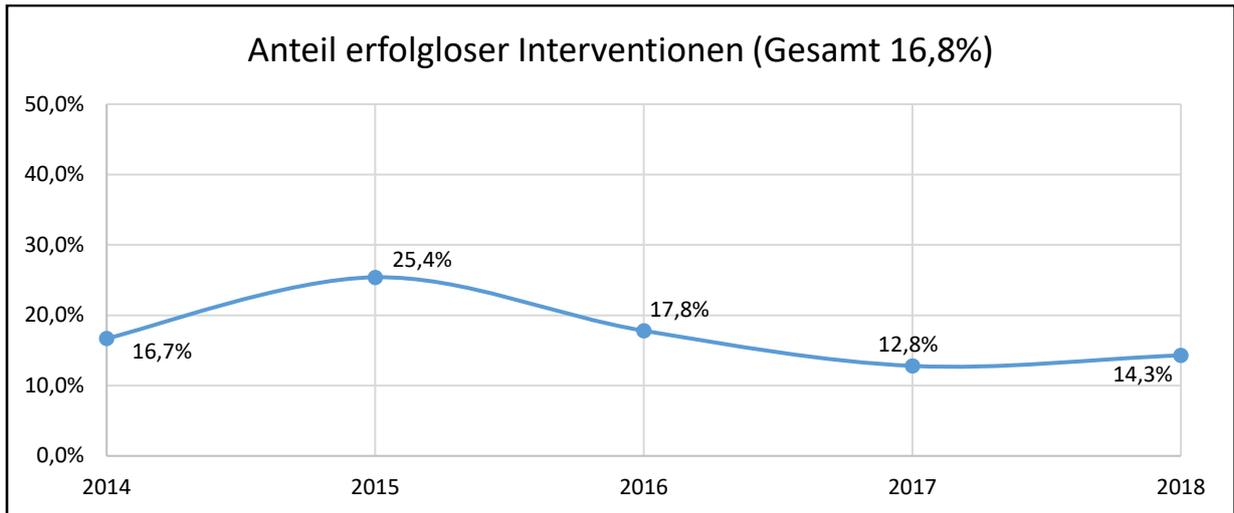


Abbildung 19: Anteil erfolgloser Interventionen der Jahre 2014 bis Oktober 2018

4.2 Identifikation konkreter Ursachen für ein Scheitern

Insgesamt ist mit 40% die häufigste Ursache für einen Misserfolg, dass periphere Äste verschlossen bleiben. Mit 25% am zweithäufigsten, kann trotz Sondierung kein Thrombusmaterial gewonnen werden. An dritter Stelle folgen die Interventionen, bei denen die Verschlussstelle nicht erreicht werden kann, was 16% der frustranen Versuche ausmacht.

Seltener (15%) kommt es zu Komplikationen, die zum Abbruch führen und in ganz wenigen Fällen (je 2%) gelingt die Etablierung eines arteriellen Zuganges nicht oder die Verschlusslokalisierung kann zwar erreicht, aber nicht sondiert werden (2%).

Die folgende Tabelle gibt nochmal detailliert darüber Auskunft, bei welchem Schritt die Intervention gescheitert ist.

Tabelle 7: Auswertung der Schritte der Mechanischen Rekanalisation

		Anzahl	Anteil
1	Geeigneter arterieller Zugang kann nicht etabliert werden	2	2,0%
2	Erreichen der Verschlussstelle nicht möglich, aufgrund von	16	16,0%
2.1	- <i>Elongation</i>	9	9,0%
2.2	- <i>Stenose</i>	6	6,0%
2.3	- <i>Bestehender Dissektion</i>	1	1,0%
3	Sondierung gelingt nicht	2	2,0%
4	Keine Bergung von ausreichend Thrombusmaterial	25	25,0%
5	Periphere Äste bleiben verschlossen	40	40,0%
6	Komplikation, davon	15	15,0%
6.1	- <i>Subarachnoidalblutung, die zum Abbruch führt</i>	3	3,0%
6.2	- <i>iatrogene Dissektion, die zum Abbruch führt</i>	1	1,0%
6.3	- <i>Verschluss eines proximal der TAL eingesetzten Stents</i>	4	4,0%
6.4	- <i>Re-Verschluss an ursprünglicher Lokalisation</i>	6	6,0%
6.5	- <i>Abbruch bei ungünstigem Risikoprofil</i>	1	1,0%

Daraus ergibt sich folgende Aufteilung in die unter 3.1.5 definierten Subgruppen A und B:

Subgruppe A: 20 Patienten (Schritt 1-3, technisch-mechanische Hindernisse)

Subgruppe B: 80 Patienten (Schritt 4-6, andere Gründe, „true stentretreiver-failure“)

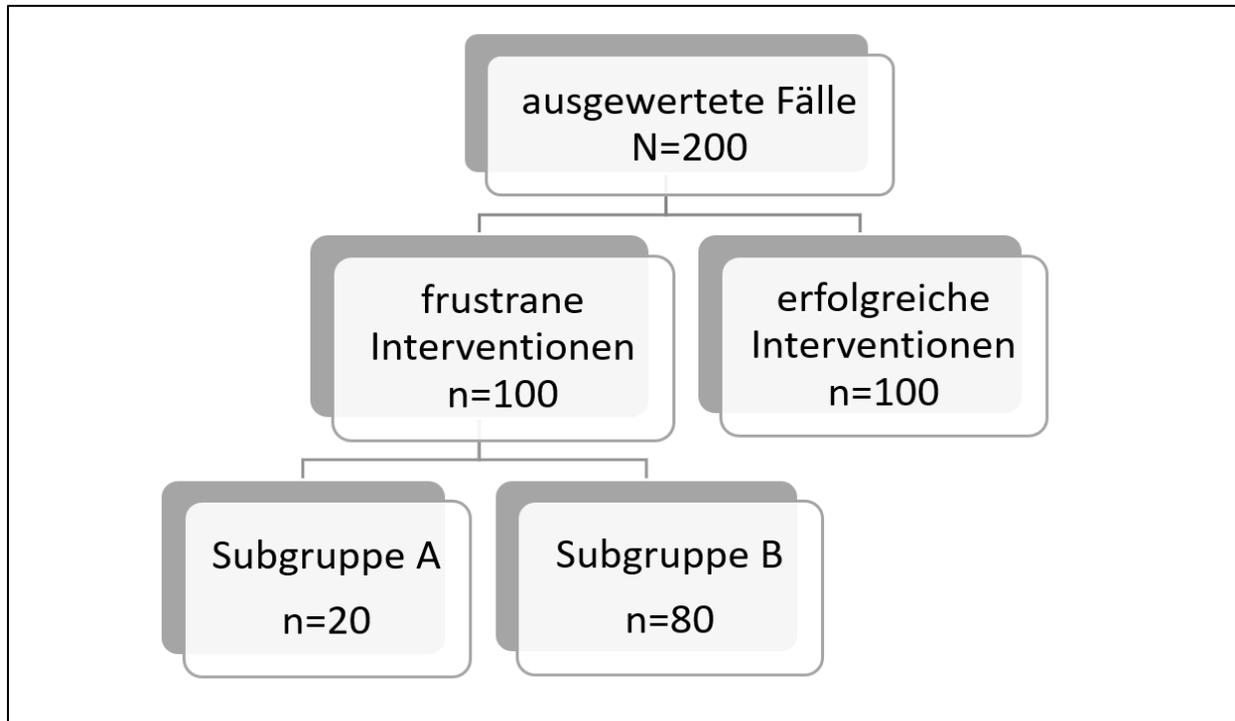


Abbildung 20: Stichprobenbeschreibung

4.3 Assoziation von Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Dauermedikation zur Erfolgsrate

4.3.1 Patientenabhängige Parameter

Insgesamt sind etwas mehr Frauen als Männer in der Studienpopulation. Männer haben dabei tendenziell die schlechteren Erfolgsraten, jedoch nicht signifikant. In allen folgenden Tabellen ist in Klammern angegeben der Anteil pro Spalte, wenn nicht anders angegeben.

Tabelle 8: Basisparameter der Gesamtpopulation

<u>Gesamtpopulation</u>	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Weiblich (%)	60 (60,0)	47 (47,0)	0,089 ^A
Männlich (%)	40 (40,0)	53 (53,0)	0,089 ^A
Alter ($\bar{X} \pm SD$)	73,4 \pm 12,8	71,1 \pm 12,9	0,132 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher; B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test

\bar{X} : Mittelwert; SD: Standardabweichung

Prozentangaben spaltenweise, bspw. waren 60% der erfolgreich Thrombektomierten Patienten weiblich

Nachstehender Boxplot veranschaulicht die Altersverteilung.

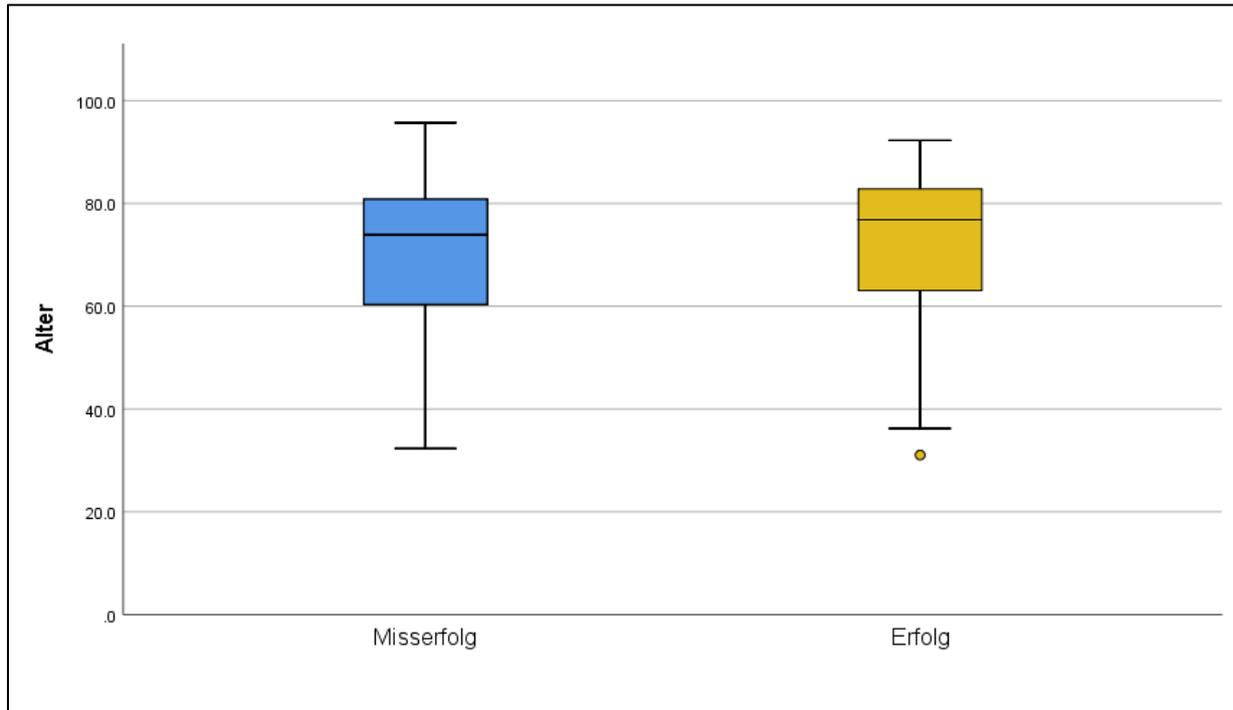


Abbildung 21: Altersverteilung der Gesamtpopulation

Vergleicht man die Subgruppen mit der Kontrollgruppe, stellt man insbesondere in der Gruppe B die Tendenz fest, dass jüngere Patienten geringere Erfolgsraten aufweisen.

Tabelle 9: Basisparameter der Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Weiblich (%)	60 (60,0)	9 (45,0)	0,227 ^A	38 (47,5)	0,100 ^A
Männlich (%)	40 (40,0)	11 (55,0)	0,227 ^A	42 (52,5)	0,100 ^A
Alter ($\bar{X} \pm SD$)	73,4 \pm 12,8	74,9 \pm 10,8	0,972 ^B	70,1 \pm 13,3	0,078 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher; B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test

\bar{X} : Mittelwert; SD: Standardabweichung

Prozentangaben spaltenweise, bspw. waren 45% der Patienten in Gruppe A weiblich

4.3.2 Vorerkrankungen

Hinsichtlich der Vorerkrankungen ergeben sich in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell scheint Vorhofflimmern aber mit einem besseren, pAVK und Gerinnungsstörungen mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert zu sein.

Tabelle 10: Vorerkrankungen der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Nikotinabusus (%)	22 (22,0)	24 (24,0)	0,867 ^A

KHK (%)	25 (25,0)	22 (22,0)	0,739 ^A
Vorhofflimmern (%)	52 (52,0)	39 (39,0)	0,088 ^A
Diabetes mellitus (%)	18 (18,0)	17 (17,0)	1,000 ^A
Herzinsuffizienz (%)	8 (8,0)	14 (14,0)	0,258 ^A
Hyperlipoproteinämie (%)	27 (27,0)	27 (27,0)	1,000 ^A
Arterielle Hypertonie (%)	74 (74,0)	72 (72,0)	0,874 ^A
Chron. Niereninsuffizienz (%)	8 (8,0)	8 (8,0)	1,000 ^A
Pers. Foramen ovale (%)	2 (2,0)	5 (5,0)	0,445 ^A
Endokarditis (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A
pAVK (%)	4 (4,0)	10 (10,0)	0,164 ^A
Autoimmunerkrankung (%)	2 (2,0)	4 (4,0)	0,683 ^A
-Vaskulitis (%)	0 (0)	2 (2,0)	0,497 ^A
-Hashimoto-Thyreoiditis (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-M. Crohn (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-Rheumatoide Arthritis (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Myasthenia gravis (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
Tumoren (%)	6 (6,0)	7 (7,0)	1,000 ^A
-SCLC (%)	1 (1,0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-NSCLC (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Kolorektales Karzinom (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A
-Mammakarzinom (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,497 ^A
-Non-Hodgkin-Lymphom (ohne CLL) (%)	0 (0)	0 (0)	
-CLL (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Plasmozytom (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Malignes Melanom (%)	0 (0)	1 (1,0) *	1,000 ^A
-papilläres Schilddrüsenkarzinom (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-Urothelkarzinom (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-Plattenepithelkarzinom d. Mundbodens (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-Meningeom (%)	0	0	
-Prostatakarzinom (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-CUP (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
Gerinnungsstörung (%)	1 (1,0)	6 (6,0)	0,118 ^A
-heterozygote G20210A-Mutation (%)	0 (0)	2 (2,0)	0,497 ^A
-homozygote G20210A-Mutation (%)	0	0	
-Anti-Phospholipid-Syndrom (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Faktor-V-Leiden-Mutation (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-Protein-C/S-Mangel (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A
-TTP (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
-paraneoplastische Gerinnungsstörung (%)	0 (0)	1 (1,0)	1,000 ^A
Schlaganfall/TIA (%)	19 (19,0)	16 (16,0)	0,710 ^A
Thrombose/Lungenembolie (%)	2 (2,0)	4 (4,0)	0,683 ^A

* Malignes Melanom als Zweitmalignom zu CLL

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher

Prozentangaben spaltenweise, bspw. rauchten 22% der erfolgreich Thrombektomierten

Hinsichtlich des etablierten CHA2DS2-VASC-Scores unterscheiden sich die Gruppen nicht (Median in beiden Gruppen 3,0 bei einer Interquartilrange von 2-5; $p=0,281$). Als Zusammenfassung der Risikofaktoren scheint der Score gut geeignet für eine grafische Darstellung.

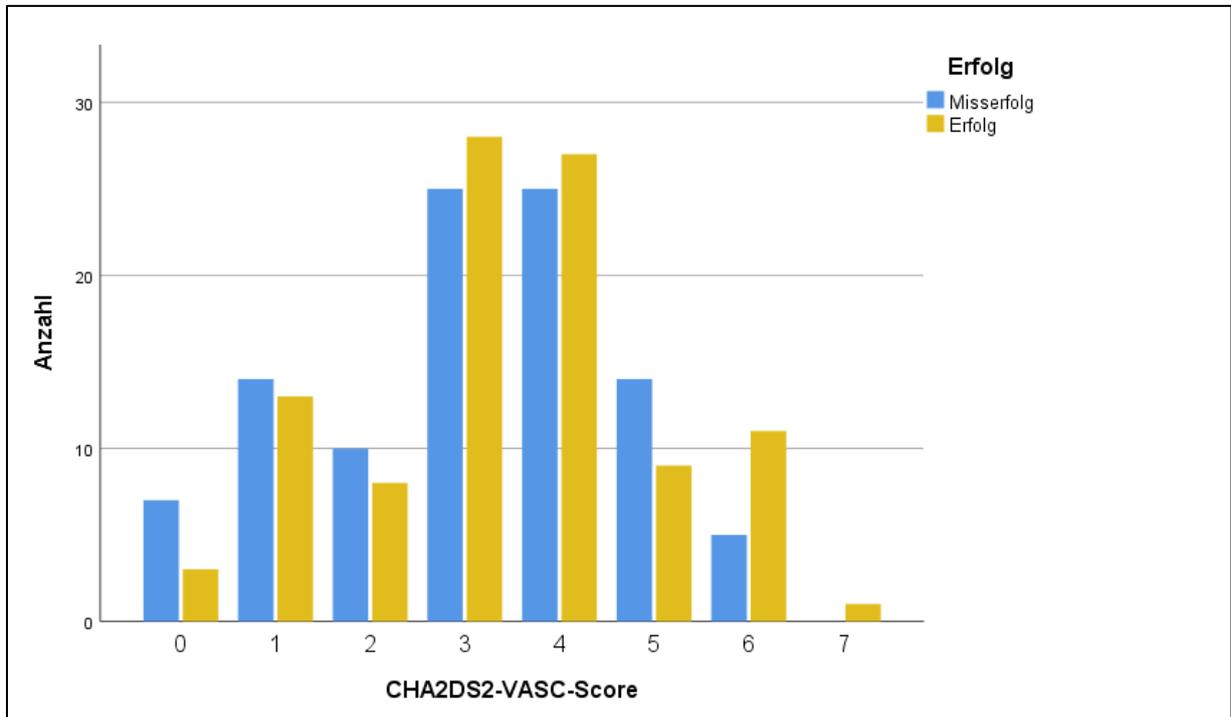


Abbildung 22: CHA2DS2-VASC-Score der Gesamtpopulation

In den Subgruppen verstärken sich die Tendenzen von oben:

In Subgruppe A liegt bei frustranen Interventionen signifikant häufiger eine pAVK vor als in der Kontrollgruppe.

In Subgruppe B tritt Vorhofflimmern signifikant seltener auf als in der Gruppe der erfolgreichen Interventionen, wobei Gerinnungsstörungen mit einem Misserfolg assoziiert sind.

Aufgrund geringer Fallzahlen unterbleiben in der Subgruppenanalyse die Aufschlüsselung der Autoimmunerkrankungen, Tumoren und Gerinnungsstörungen.

Tabelle 11: Vorerkrankungen der Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Nikotinabusus (%)	22 (22,0)	6 (30,0)	0,562 ^A	18 (22,5)	1,000 ^A
KHK (%)	25 (25,0)	7 (35,0)	0,409 ^A	15 (18,8)	0,369 ^A
Vorhofflimmern (%)	52 (52,0)	10 (50,0)	1,000 ^A	29 (36,3)	0,037^A
Diabetes mellitus (%)	18 (18,0)	4 (20,0)	0,761 ^A	13 (16,2)	1,000 ^A
Herzinsuffizienz (%)	8 (8,0)	2 (10,0)	0,672 ^A	12 (15,0)	0,157 ^A
Hyperlipoproteinämie (%)	27 (27,0)	6 (30,0)	0,788 ^A	21 (26,2)	1,000 ^A
Arterielle Hypertonie (%)	74 (74,0)	16 (80,0)	0,778 ^A	56 (70,0)	0,616 ^A
Chron. Niereninsuffizienz (%)	8 (8,0)	2 (10,0)	0,672 ^A	7 (8,8)	1,000 ^A

Pers. Foramen ovale (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	5 (6,3)	0,244 ^A
Endokarditis (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	0 (0,0)	1,000 ^A
pAVK (%)	4 (4,0)	4 (20,0)	0,026^A	6 (7,5)	0,343 ^A
Autoimmunerkrankung (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	4 (5,0)	0,409 ^A
Tumoren (%)	6 (6,0)	1 (5,0)	1,000 ^A	6 (7,5)	0,768 ^A
Gerinnungsstörung (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	6 (7,5)	0,046^A
Schlaganfall/TIA (%)	19 (19,0)	5 (25,0)	0,547 ^A	11 (13,8)	0,423 ^A
Thrombose/Lungenembolie (%)	2 (2,0)	1 (5,0)	0,424 ^A	3 (3,8)	0,479 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher					
Prozentangaben spaltenweise, bspw. rauchten 30% der Patienten in Gruppe A					

4.3.3 Medikamente zur Gerinnungstherapie

Unterschiede in der gerinnungshemmenden Vormedikation gibt es nicht.

Tabelle 12: Gerinnungstherapie der Gesamtpopulation

<u>Gesamtpopulation</u>	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Niedermolekulares Heparin (%)	6 (6,0)	3 (3,0)	0,498 ^A
Unfraktioniertes Heparin (%)	3 (3,0)	1 (1,0)	0,621 ^A
Cumarine (%)	10 (10,0)	9 (9,0)	1,000 ^A
Direktes Antikoagulans (%)	8 (8,0)	6 (6,0)	0,783 ^A
-Dabigatran (%)	2 (2,0)	0 (0)	0,497 ^A
-Edoxaban (%)	1 (1,0)	0 (0)	1,000 ^A
-Apixaban (%)	2 (2,0)	5 (5,0)	0,445 ^A
-Rivaroxaban (%)	3 (3,0)	1 (1,0)	0,621 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher			
Prozentangaben spaltenweise, bspw. erhielten 6% der erfolgreich Thrombektomierten niedermolekulares Heparin			

Auch in den Subgruppen zeigen sich keine Unterschiede.

Tabelle 13: Gerinnungstherapie der Subgruppen

<u>Subgruppen</u>	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Niedermolekulares Heparin (%)	6 (6,0)	2 (10,0)	0,619 ^A	1 (1,3)	0,134 ^A
Unfraktioniertes Heparin (%)	3 (3,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	1 (1,3)	0,630 ^A
Cumarine (%)	10 (10,0)	1 (5,0)	0,689 ^A	8 (10,0)	1,000 ^A
Direktes Antikoagulans (%)	8 (8,0)	1 (5,0)	1,000 ^A	5 (6,3)	0,776 ^A
-Dabigatran (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	0 (0,0)	0,503 ^A
-Edoxaban (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	0 (0,0)	1,000 ^A
-Apixaban (%)	2 (2,0)	1 (5,0)	0,424 ^A	4 (5,0)	0,409 ^A
-Rivaroxaban (%)	3 (3,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	1 (1,3)	0,630 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher					
Prozentangaben spaltenweise, bspw. nahmen 40% der Patienten in Gruppe A ACE-Hemmer ein					

4.3.4 Herzinsuffizienz- und Blutdruckmedikamente, Statine

Interessanterweise zeigt sich, dass Nitrate in der Dauermedikation mit einem besseren Ergebnis assoziiert sind.

Hinsichtlich der übrigen kardiovaskulären Vormedikation zeigte sich weder in der Gesamtpopulation, noch in den Subgruppen eine Differenz.

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Medikation der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
ACE-Hemmer (%)	30 (30,0)	27 (27,0)	0,754 ^A
AT1-Antagonisten (%)	23 (23,0)	19 (19,0)	0,603 ^A
Beta-Blocker (%)	61 (61,0)	55 (55,0)	0,474 ^A
Diuretika (%)	35 (35,0)	43 (43,0)	0,310 ^A
Calcium-Kanal-Blocker (%)	27 (27,0)	19 (19,0)	0,239 ^A
Nitrate (%)	8 (8,0)	1 (1,0%)	0,035^A
Statine (%)	31 (31,0)	30 (30,0%)	1,000 ^A

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
Prozentangaben spaltenweise, bspw. nahmen 30% der erfolgreich Thrombektomierten ACE-Hemmer ein

In Subgruppe B spiegelt sich der Zusammenhang zwischen Einnahme von Nitraten und gutem Ergebnis wider.

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Medikation der Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
ACE-Hemmer (%)	30 (30,0)	8 (40,0)	0,433 ^A	19 (23,8)	0,401 ^A
AT1-Antagonisten (%)	23 (23,0)	4 (20,0)	1,000 ^A	15 (18,8)	0,582 ^A
Beta-Blocker (%)	61 (61,0)	12 (60,0)	1,000 ^A	43 (53,8)	0,364 ^A
Diuretika (%)	35 (35,0)	9 (45,0)	0,450 ^A	34 (42,5)	0,355 ^A
Calcium-Kanal-Blocker (%)	27 (27,0)	3 (15,0)	0,397 ^A	16 (20,0)	0,296 ^A
Nitrate (%)	8 (8,0)	1 (5,0)	1,000^A	0 (0,0)	0,009^A
Statine (%)	31 (31,0)	10 (50,0)	0,124 ^A	20 (25,0)	0,409 ^A

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
Prozentangaben spaltenweise, bspw. nahmen 40% der Patienten in Gruppe A ACE-Hemmer ein

4.3.5 Übrige Medikamente und Medikamentenkombinationen

Die Auswertung der übrigen Medikamente ergibt keine Unterschiede.

Tabelle 16: Übrige Medikation der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Novalminsulfon (%)	10 (10,0)	9 (9,0)	1,000 ^A
Ibuprofen (%)	2 (2,0)	4 (4,0)	0,683 ^A
Acetylsalicylsäure (%)	21 (21,0)	31 (31,0)	0,146 ^A
Clopidogrel (%)	4 (4,0)	8 (8,0)	0,373 ^A
Thyroxin (%)	17 (17,0)	16 (16,0)	1,000 ^A

Glucocorticoide (%)	2 (2,0)	5 (5,0)	0,445 ^A
ASS + anderer COX-Inhibitor (Ibuprofen / Novalminsulfon) (%)	5 (5,0)	7 (7,0)	0,767 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher			
Prozentangaben spaltenweise, bspw. nahmen 10% der erfolgreich Thrombektomierten Novalminsulfon ein			

In Subgruppe A wird Acetylsalicylsäure statistisch signifikant häufiger eingenommen als in der Kontrollgruppe mit erfolgreicher Intervention.

Tabelle 17: Übrige Medikation der Subgruppen

<u>Subgruppen</u>	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Novalminsulfon (%)	10 (10,0)	2 (10,0)	1,000 ^A	7 (8,8)	0,804 ^A
Ibuprofen (%)	2 (2,0)	0 (0,0)	1,000 ^A	4 (5,0)	0,409 ^A
Acetylsalicylsäure (%)	21 (21,0)	9 (45,0)	0,044^A	22 (27,5)	0,380 ^A
Clopidogrel (%)	4 (4,0)	3 (15,0)	0,090 ^A	5 (6,3)	0,514 ^A
Thyroxin (%)	17 (17,0)	4 (20,0)	0,751 ^A	12 (15,0)	0,839 ^A
Glucocorticoide (%)	2 (2,0)	2 (10,0)	0,129 ^A	3 (3,8)	0,657 ^A
ASS + anderer COX-Inhibitor (Ibuprofen / Novalminsulfon) (%)	5 (5,0)	2 (10,0)	0,330 ^A	5 (6,3)	0,753 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher					
Prozentangaben spaltenweise, bspw. nahmen in Gruppe A 10% der Patienten Novalminsulfon ein					

4.3.6 Entzündungsreaktion

Hinsichtlich der Laborparameter, die auf ein entzündliches Geschehen hinweisen, ergeben sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede.

Tabelle 18: Entzündungsparameter der Gesamtpopulation

<u>Gesamtpopulation</u>	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
CRP (M und IQR)	4,5 (1,9-14,6)	5,3 (2,4-15,4)	0,342 ^B
Leukozytenzahl ($\bar{X} \pm SD$)	10,6 \pm 4,2	10,4 \pm 5,3	0,284 ^B
B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test			
M: Median; IQR: Interquartilrange; \bar{X} : Mittelwert; SD: Standardabweichung			

Auch in den Subgruppen ergeben sich keine Differenzen.

Tabelle 19: Entzündungsparameter der Subgruppen

<u>Subgruppen</u>	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
CRP (M und IQR)	4,5 (1,9-14,6)	6,1 (1,7-24,1)	0,420 ^B	5,1 (2,5-12,1)	0,431 ^B
Leukozytenzahl ($\bar{X} \pm SD$)	10,6 \pm 4,2	10,1 \pm 4,3	0,576 ^B	9,2 \pm 3,9	0,303 ^B
B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test					
M: Median; IQR: Interquartilrange; \bar{X} : Mittelwert; SD: Standardabweichung					

4.3.7 Gerinnung

Die Gerinnungslaborparameter unterscheiden sich nicht.

Tabelle 20: Gerinnungsparameter der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	Frustran (n=100)	p
INR (M und IQR)	1,06 (0,99-1,14)	1,04 (0,97-1,10)	0,276 ^B
PTT (M und IQR)	24 (23-27)	24 (22-27)	0,639 ^B
Thrombozytenzahl (M und IQR)	228 (186-274)	223 (160-277)	0,258 ^B
B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test M: Median; IQR: Interquartilrange			

Auch gibt es hinsichtlich der Laborparameter für die Blutgerinnung keine Unterschiede in den Subgruppen.

Tabelle 21: Gerinnungsparameter der Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
INR (M und IQR)	1,06 (0,99-1,14)	1,06 (1,01-1,11)	0,719 ^B	1,03 (0,97-1,10)	0,153 ^B
PTT (M und IQR)	24 (23-27)	25 (22-28)	0,899 ^B	24 (23-27)	0,546 ^B
Thrombozytenzahl (M und IQR)	228 (186-274)	199 (142-276)	0,108 ^B	227 (170-277)	0,500 ^B
B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test M: Median; IQR: Interquartilrange					

4.4 Zeitliche Faktoren

Hinsichtlich der zeitlichen Faktoren ergeben sich keine Unterschiede in der Zeit bis zum Lysebeginn oder bis zur Intervention. Tendenziell ist die Zeit von Symptombeginn bis zum Ende der Intervention bei den scheiternden Thrombektomien länger.

Die Intervention dauert bei frustrierten Versuchen signifikant länger, im Mittel gut doppelt so lang.

Tabelle 22: Zeitliche Faktoren der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Onset-Needle-Time (M und IQR)	90 (73-126)	91 (77-117)	0,413 ^B
Onset-Thrombectomy-Time (M und IQR)	158 (125-198)	189 (134-261)	0,608 ^B
Onset-Reperfusion-Time (M und IQR)	194 (145-239)	236 (220-301)	0,055 ^B
Interventionsdauer (M und IQR)	23 (14-36)	50 (36-90)	0,000^B
Stroke-of-unknown-Onset (%)	20 (20)	26 (26)	0,401 ^A
A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher			

B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test

M: Median; IQR: Interquartilrange

Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte, so war bei 20% der erfolgreichen Thrombektomien der Symptombeginn unklar

In Subgruppe A gibt es keine zeitlichen Unterschiede.

In Subgruppe B bestätigen sich die Erkenntnisse von oben: Tendenziell vergeht bei frustranen Versuchen mehr Zeit von Symptombeginn bis zum Ende der Intervention. Signifikant länger ist auch hier die Interventionsdauer.

Tabelle 23: Zeitliche Faktoren der Subgruppen

<u>Subgruppen</u>	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Onset-Needle-Time (M und IQR)	90 (73-126)	95 (80-150)	0,793 ^B	91 (75-132)	0,404 ^B
Onset-Thrombectomy-Time (M und IQR)	158 (125-198)	271 (151-333)	0,155 ^B	200 (140-270)	0,973 ^B
Onset-Reperfusion-Time (M und IQR)	194 (145-239)	308 (188-375)	0,199 ^B	272 (202-318)	0,085 ^B
Interventionsdauer (M und IQR)	23 (14-36)	27,5 (23-52)	0,665 ^B	58 (44-73)	0,000^B
Stroke-of-unknown-Onset (%)	20 (20)	6 (30,0)	0,374 ^A	20 (25,0)	0,473 ^A

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher

B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test

M: Median; IQR: Interquartilrange

Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte, so war bei 30% der Patienten in Gruppe A der Symptombeginn unklar

4.5 Einfluss der i.v.-Lysetherapie auf den Erfolg der Rekanalisierung

Die Gabe von i.v.-Lyse ist signifikant mit einem besseren Rekanalisationsergebnis assoziiert. Dabei scheint die Zeit zwischen der Verabreichung und der Intervention keine Rolle zu spielen.

Tabelle 24: Intravenöse Lysetherapie in der Gesamtpopulation

<u>Gesamtpopulation</u>	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Lyse verabreicht (%)	51 (51,0)	35 (35,0)	0,032^A
Lyse-Thrombektomie-Zeit (M und IQR)	90 (41-151)	118 (47-161)	0,351 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher

B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test

M: Median; IQR: Interquartilrange

Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte, so wurde bei 51% der erfolgreichen Thrombektomien Lyse verabreicht

Subgruppe B zeigt die gleichen Ergebnisse wie die Gesamtpopulation.

Tabelle 25: Intravenöse Lysetherapie in den Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Lyse verabreicht (%)	51 (51,0)	7 (35,0)	0,226 ^A	28 (35,0)	0,035^A
Lyse-Thrombektomie-Zeit (M und IQR)	90 (41-151)	139 (79-228)	0,142 ^A	102 (46-152)	0,652 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
 B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test
 M: Median; IQR: Interquartilrange
 Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte, so wurde bei 35% der Patienten in Gruppe A Lyse verabreicht

4.6 Zusammenhang zwischen CT-morphologischen Befunden und Erfolg

Es zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Werten der computertomographisch gemessenen Thrombusdichte in der Gesamtpopulation.

Tabelle 26: CT-morphologische Parameter in der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Thrombusdichte in 0,5mm Schichtdicke (M und IQR)	55 (48-60)	54 (49-56)	0,406 ^B
Thrombusdichte in 5mm Schichtdicke (M und IQR)	45 (40-50)	43 (41-52)	0,196 ^B

B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test
 M: Median; IQR: Interquartilrange

In den Subgruppen kommen ebenso keine Differenzen zur Darstellung.

Tabelle 27: CT-morphologische Parameter in den Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Thrombusdichte in 0,5mm Schichtdicke (M und IQR)	55 (48-60)	58 (50-65)	0,483 ^A	52 (47-55)	0,189 ^B
Thrombusdichte in 5mm Schichtdicke (M und IQR)	45 (40-50)	48 (40-52)	0,463 ^A	45 (42-52)	0,223 ^B

B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test
 M: Median; IQR: Interquartilrange

4.7 Lokalisation des Verschlusses und Präsentation der Symptome

Die Lokalisation der Verschlussstelle scheint in der Gesamtstichprobe keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben.

Tabelle 28: Verschlusslokalisierung und Symptomausprägung in der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=100)	frustran (n=100)	p
Verschlusslokalisierung ACI (%)	40 (40,0)	42 (42,0)	0,886 ^A
Verschlusslokalisierung M1 (%)	49 (49,0)	39 (39,0)	0,200 ^A
Verschlusslokalisierung M2 (%)	11 (11,0)	19 (19,0)	0,165 ^A
Rechte Hemisphäre (%)	43 (43,0)	39 (39,0)	0,666 ^A
Linke Hemisphäre (%)	57 (57,0)	61 (61,0)	0,666 ^A
Vorangehende Angioplastik (%)	18 (18,0)	18 (18,0)	1,000 ^A
NIHSS (M und IQR)	15 (11-19)	14 (10-19)	0,578 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
 B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test
 M: Median; IQR: Interquartilrange
 Prozentangaben beziehen sich auf die Spalten, bspw. war bei 40% der erfolgreichen Thrombektomien die ACI verschlossen

Unten dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der einzelnen NIHSS-Score-Punkte, aufgeteilt nach erfolgreicher und nicht erfolgreicher Intervention. Statistisch zeigen sich keine Unterschiede.

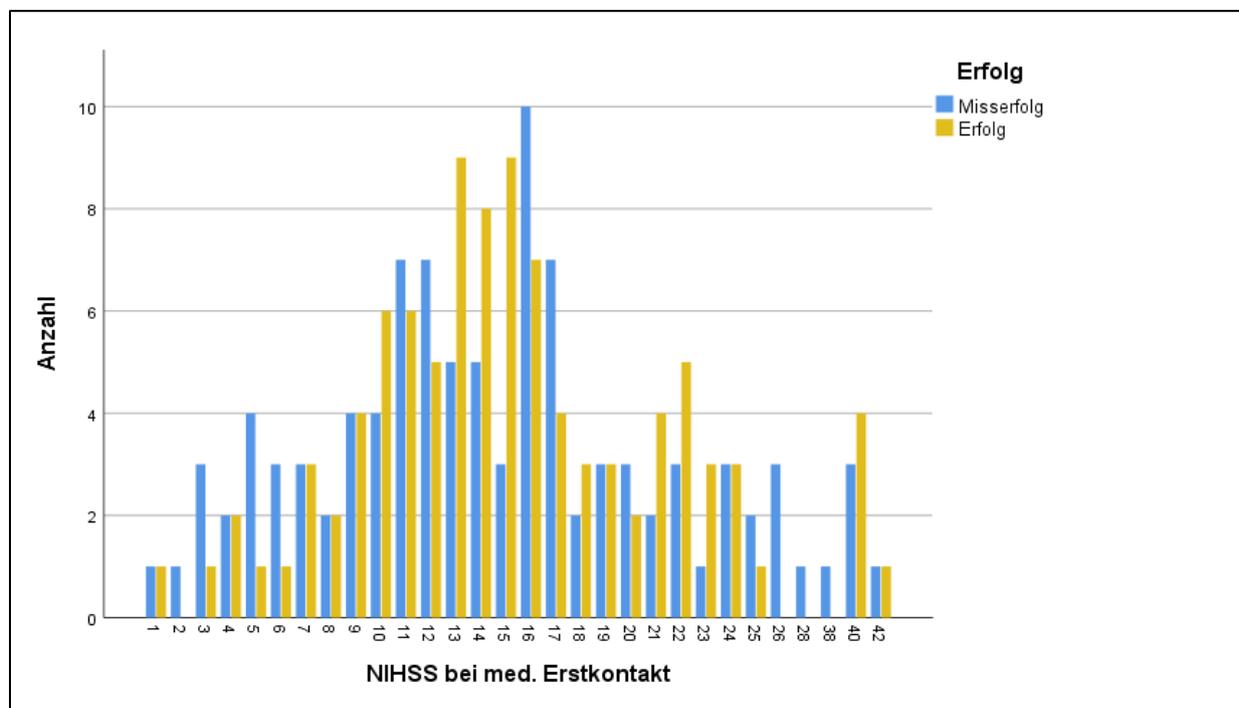


Abbildung 23: Verteilung der NIHSS-Werte in der Gesamtpopulation

In Subgruppe A zeigt sich eine signifikante Häufung der Verschlüsse auf Höhe der ACI, bei gleichzeitig verringertem Anteil an Verschlüssen des Segments M1.

Tabelle 29: Verschlusslokalisation und Symptomausprägung in den Subgruppen

Subgruppen	Erfolg (n=100)	Gruppe A (n=20)	p	Gruppe B (n=80)	p
Verschlusslokalisation ACI (%)	40 (40,0)	13 (65,0)	0,050^A	29 (36,3)	0,646 ^A
Verschlusslokalisation M1 (%)	49 (49,0)	3 (15,0)	0,006^A	36 (45,0)	0,653 ^A
Verschlusslokalisation M2 (%)	11 (11,0)	4 (20,0)	0,274 ^A	15 (18,8)	0,200 ^A
Rechte Hemisphäre (%)	43 (43,0)	11 (55,0)	0,338 ^A	28 (35,0)	0,287 ^A
Linke Hemisphäre (%)	57 (57,0)	9 (45,0)	0,338 ^A	52 (65,0)	0,287 ^A
Vorangehende Angioplastik (%)	18 (18,0)	3 (15,0)	1,000 ^A	15 (18,8)	1,000 ^A
NIHSS (M und IQR)	15 (11-19)	14 (10-17)	0,457 ^A	15 (10-20)	0,723 ^B

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
 B: asymptotische zweiseitige Signifikanz aus Mann-Whitney-U-Test
 M: Median; IQR: Interquartilrange
 Prozentangaben beziehen sich auf die Spalten, bspw. war bei 65% der Patienten in Gruppe A die ACI verschlossen

4.8 Aufbau und Zusammensetzung des Thrombus anhand histopathologischer Parameter

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der histopathologischen Zusammensetzung der gewonnenen Thromben. Auf die Auswertung der Subgruppen wird bei geringer Fallzahl verzichtet.

Tabelle 30: Thrombuszusammensetzung der Gesamtpopulation

Gesamtpopulation	erfolgreich (n=20)	frustran (n=6)	p
Erythrozytenreich (%)	5 (25,0)	2 (33,3)	1,000 ^A
Intermediär (%)	12 (60,0)	2 (33,3)	0,365 ^A
Erythrozytenarm (%)	2(10,0)	0 (0,0)	1,000 ^A
Andere (%)	1 (5,0)	2 (33,3)	0,123 ^A

A: zweiseitige Signifikanz aus Exaktem Test nach Fisher
 Prozentangaben beziehen sich auf die Spalte, bspw. wurde in 25% der erfolgreichen Interventionen ein erythrozytenreicher Thrombus geborgen

Drei Präparate sind hervorzuheben, da sie praktisch keine Erythrozyten enthalten:

- In der Gruppe der erfolgreichen Thrombektomien besteht ein Thrombus ausschließlich aus kokkoiden Bakterien, beim Patienten konnte passend dazu eine Endokarditis durch *Staphylokokkus saprophyticus* nachgewiesen werden.

- In der Gruppe der frustran verlaufenen Thrombektomien besteht ein Thrombus aus einem Gefäßwand-Plaques mit Schaumzellnestern und Kalkanteilen.
- In der Gruppe der frustran verlaufenen Thrombektomien ist ein Thrombus vollkommen frei von Erythrozyten. Beim Patienten lag eine paraneoplastische Gerinnungsstörung, bei bisher nicht diagnostiziertem NSCLC, vor.

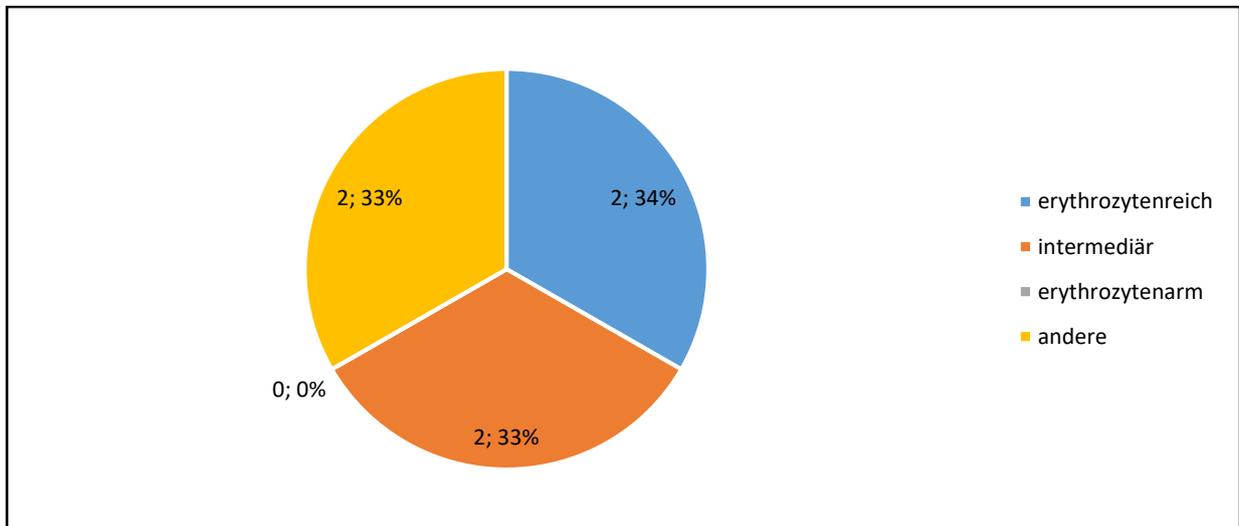


Abbildung 24: Zusammensetzung der Thromben aus frustranen Interventionen; n=6

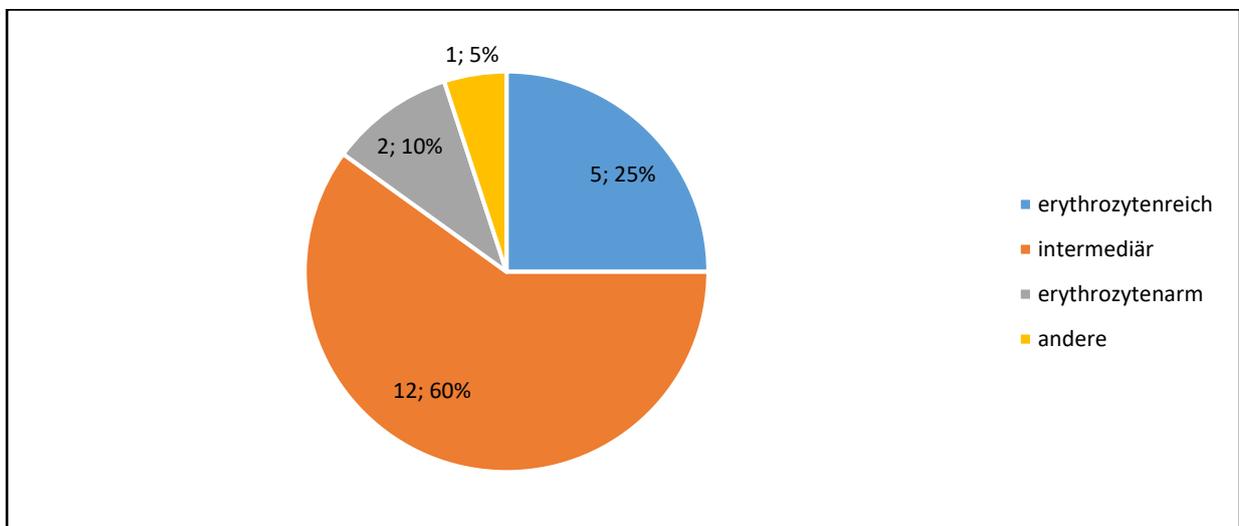


Abbildung 25: Zusammensetzung der Thromben aus erfolgreichen Interventionen; n=20

5 DISKUSSION

5.1 Einschränkungen und Methodenkritik

Folgende Kritikpunkte müssen bei Betrachtung der Studie beachtet werden:

Eine große Einschränkung der Arbeit liegt wohl darin, dass nur radiologische Befunde beurteilt wurden und nicht das Outcome der Patienten. Unbestrittenermaßen jedoch ist eine erfolgreiche Rekanalisation mit einem besseren Outcome assoziiert (CHAMORRO et al., 2017; DEKKER et al., 2018; NARAGUM et al., 2018). Vor allem zeitliche Faktoren spielen eine übergeordnete Rolle. In zukünftigen Studien mit ähnlichem Aufbau wäre eine Betrachtung der Patientenbefunde interessant. Dies könnte im Langzeitverlauf anhand etablierter Scores wie des Barthel-Index oder der modified Rankin-Scale (mRS) erfolgen (CIONCOLONI et al., 2012).

Nicht ausgewertet wurde der Einfluss anatomischer Varianten auf die Zugänglichkeit der Verschlussstelle und das Ergebnis der Rekanalisation, obwohl bekannt ist, dass besonders atypische Gefäßverläufe im Bereich des Aortenbogens nicht selten sind und Einfluss auf die endovaskuläre Therapie haben (SPACEK, VESELKA, 2012). Auch anatomische Varianten des Circulus arteriosus cerebri, die eine mehr oder weniger gute Kollateralisierung bei Hirninfarkt bedingen, wurden nicht berücksichtigt.

Da die mechanische Rekanalisation erst seit wenigen Jahren an großen Patientenkollektiven durchgeführt wird, ist bis heute in der Diskussion, welche Instrumente zur Messung des Therapieerfolges geeignet sind. So wurde in anfänglichen Studien auch ein TICI-Score von 2a und höher als erfolgreiche Rekanalisierung definiert (CAMPBELL et al., 2015b), heute geht man eher dazu über, nur 2c und 3 als erfolgreich zu werten (KLEINE et al., 2017; LIEBESKIND et al., 2019; NARAGUM et al., 2018). Aufgrund der Einführung neuer Score-Systeme mussten 6 Patienten retrospektiv neu gescort werden: TICI 2c wurde nicht berücksichtigt und als 2b bezeichnet, wie ursprünglich definiert. In der vorliegenden Arbeit hat eine Vielzahl von Untersuchern die Ergebnisse dokumentiert. Dabei bleibt aber festzustellen, dass die Interrater-Reliabilität des mTICI-Scores hoch ist (VOLNY et al., 2017).

Außerdem bringt das retrospektive Studiendesign Probleme mit sich: Trotz sorgfältiger Recherche ist davon auszugehen, dass u.a. nicht alle Dauermedikationen und Vorerkrankungen richtig und vollumfänglich erfasst wurden, da diese beispielsweise bei Aufnahme und während des Aufenthaltes am UKS nicht bekannt waren und so auch nicht dokumentiert werden konnten. Insgesamt ist, aufgrund der seit vielen Jahren standardisierten Dokumentation, speziell für die Therapie des Schlaganfalls in der Klinik für Neuroradiologie und der Klinik für Neurologie, aber

von einer guten Datenqualität auszugehen. Auch periphere Krankenhäuser greifen auf etablierte Untersuchungsbögen zurück und dokumentieren so viele der erhobenen Parameter vor Verlegung der Patienten sehr akkurat.

Nicht standardisiert dagegen ist die Diagnostik zur Findung der Schlaganfallursache. So werden nicht alle Patienten einer Thrombophiliediagnostik oder einer Echokardiographie zugeführt, so dass hier Pathologien unentdeckt geblieben sein können.

Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie wurden während des Untersuchungszeitraumes aktualisiert. Etwa ein Drittel der Patienten wurde endovaskulär behandelt, als die Ergänzung zur Leitlinie noch nicht veröffentlicht war. Naturgemäß hängen Leitlinien den neuesten Entwicklungen etwas nach, da mehrere positive Studienergebnisse einfließen und ein Expertenkonsens gefunden werden muss, was beides Zeit in Anspruch nimmt. Dabei ist im vorliegenden Fall davon auszugehen, dass sich in Bezug auf das Material und die Methodik zum Zeitpunkt vor und nach Aktualisierung der Leitlinie keine Unterschiede ergeben. Hinsichtlich der Leitlinie zur Diagnostik ergaben sich ohnehin nur geringfügige Änderungen, die keinen Einfluss auf Durchführung oder Ergebnis der Intervention und damit auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben sollten.

Die Fallzahl war mit insgesamt 200 Patienten nicht sehr groß. Da eine Vergleichbarkeit der Patientenfälle gegeben sein soll, lässt sich der Auswertungszeitraum jedoch nicht beliebig erweitern verschieben, da vor wenigen Jahren noch andere Materialien und Techniken zum Einsatz kamen. Innerhalb der vorliegenden Stichprobe lassen sich jedoch die wesentlichen epidemiologischen Parameter reproduzieren, sodass zumindest bei der Selektion der Patienten von einem guten Querschnitt durch die Gesamtheit der Schlaganfallpatienten gegeben sein sollte. Beispielsweise überwiegen in der vorliegenden Arbeit die Frauen in der Gesamtzahl, die Parameter der Altersverteilung entsprechen insgesamt ebenfalls derselben wie in epidemiologischen Studien (REEVES et al., 2008). Wie in der Literatur angegeben, sind Gefäßverschlüsse der linken Hemispähre auch in der Studienpopulation insgesamt etwas häufiger (HEDNA et al., 2013; RODRIGUEZ HERNANDEZ et al., 2003).

Besonders bei der Auswertung der histopathologischen Befunde war nur eine sehr geringe Anzahl von Proben vorhanden, speziell in der Gruppe der frustranen Thrombektomien. Dies liegt zum einen in der Natur der Sache, da häufig bei einer scheiternden Thrombektomie überhaupt kein Material gewonnen werden kann, zum anderem daran, dass sich die Fragestellung erst während der Datenerhebung ergab. Zudem werden am UKS erst seit wenigen Monaten überhaupt Thromben systematisch asserviert und histopathologische Untersuchungen daran vorgenommen, was auch mit der Vakanz des Lehrstuhls für Neuropathologie am UKS bis 2016 zu tun hat. Früher gab es durchaus auch Untersuchungen an interventionell gewonnenem Material,

jedoch nicht systematisch an allen Thromben. Für eine Auswertung eigneten sich ältere histopathologische Untersuchungen nicht, da nur in wenigen Einzelfällen zur weiteren Diagnostik (bspw. Fremdkörperembolus oder makroskopisch auffälliger Thrombus) eine histopathologische Begutachtung erfolgte und keine systematische Analyse aller Thromben. In einem Zeitraum von 11 Monaten konnten so 6 Proben von nicht erfolgreichen Thrombektomien und 20 Proben von erfolgreichen Interventionen asserviert werden, die allesamt ausgewertet wurden. Hier sind dringend weiterführende Untersuchungen notwendig, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen.

5.2 Homburger Erfolgsraten im Vergleich mit Literaturdaten

Im internationalen Vergleich liegen die Erfolgsraten des neurovaskulären Zentrums in Homburg von 83,2% mit einem Ergebnis von TICI-2b oder besser im Bereich dessen, was auch die aktuelle Literatur angibt. Tsang et al. publizierten 2018 Erfolgsraten von 83,9% für Interventionen, bei denen zuerst ein Stentretreiver-Manöver durchgeführt wurde und 83,3% für Interventionen, bei denen zuerst aspiriert wurde (TSANG et al., 2018). Auffällig ist eine geringere Erfolgsrate im Jahr 2015 mit etwa 75%. Aus den Untersuchungsbefunden geht auch nach erneuter Durchsicht keine Erklärung dafür hervor. Weder konnten wir eine Änderung des Materials feststellen, noch größere personelle Veränderungen bei den Interventionalisten.

Insgesamt lässt sich in den Jahren 2016-2018 eine Stabilisierung auf dem Niveau von etwa 13% Therapieversagern erkennen. Wichtig ist dabei, dass in dieser Arbeit alle Rekanalisationsversuche, also auch Versuche bei denen bspw. keine arterielle Punktion gelingt, zu den Versagern gezählt wurden.

Berücksichtigt man ausschließlich Patienten, bei denen man die Verschlusslokalisierung mit dem Device erreicht, scheiterten über den gesamten Zeitraum hinweg 80 von 596 Interventionen, entsprechend 13,4%.

5.3 Analyse der Interventionsschritte und Interventionsdauer

Die Analyse der einzelnen Interventionsschritte ergibt, dass bei 80% der frustranen Fälle die Verschlusslokalisierung zwar erreicht werden kann, jedoch keine erfolgreiche Thrombektomie möglich ist. In vielen dieser Fälle kann kein Material gewonnen werden, der Thrombus bleibt sozusagen stecken und kann nicht aus dem Gefäß gelöst werden. Den größten Anteil machen aber diejenigen Interventionen aus, bei denen periphere Äste verschlossen bleiben. Pathomechanistisch gibt es dafür zwei wesentliche Erklärungsansätze: Einerseits könnte der Verschluss schon vor der Intervention vorgelegen haben, bspw. im Sinne eines mehrzeitigen Ereignisses, bei dem zuerst periphere Äste embolisierten und später der proximale Verschluss stattfand.

Andererseits könnte es zu mehreren Zeitpunkten während der Intervention zu einer Fragmentierung des Thrombus gekommen sein, wobei dessen Teile dann mit dem Blutstrom weiter peripher abgeschwemmt werden. Derzeit gibt es verschiedene Ansätze, dies zu verhindern, bspw. die proximale Ballonokklusion während der Intervention (MAEGERLEIN et al., 2018).

Bei den übrigen 20%, bei denen die Verschlussstelle nicht erreicht werden kann, liegen vaskuläre Veränderungen vor, die eine interventionelle Therapie verkomplizieren. Am häufigsten bedingen Gefäßelongationen und -stenosen ein Nicht-Erreichen der Verschlusslokalisation. Hochsignifikant assoziiert ist bei diesen Patienten das Vorliegen einer pAVK. Denkbar wäre hierbei, bei einer frustranen arteriellen Punktion oder Stenosen/Elongationen zwischen Aortenbogen und Arteria carotis communis (ACC), die ACC direkt zu punktieren, wie von Roche et al. 2019 beschrieben, oder evtl. auch einen chirurgischen Gefäßzugang zu schaffen (ROCHE et al., 2019).

Komplikationen treten nur selten auf: Eine SAB, die zum Abbruch führte, konnte in 3% der frustran verlaufenden Interventionen beobachtet werden, in 1% kam es zu einer Dissektion und bei ebenfalls 1% wurde die Intervention nach Nutzen-Risiko-Abwägung und ausgeprägtem Risikoprofil abgebrochen. Häufiger dagegen sind (Re-)Verschlüsse, die mit der Intervention selbst in Verbindung gebracht werden können: in 4% kam es zu einem Verschluss eines Stents, der bei einer Tandem-Läsion in eine der Carotiden eingebracht wurde und in 6% der Fälle kam es zu einer Re-Okklusion an der ursprünglichen Stelle, obwohl das Gefäß kurzzeitig wiedereröffnet war.

Ein deutlicher Unterschied ergibt sich bezüglich der Interventionsdauer: im Mittel dauern erfolgreiche Thrombektomien mit 23 Minuten wesentlich kürzer als frustrane mit 50 Minuten.

5.4 Assoziation des Misserfolges mit Vorerkrankungen und Dauermedikation

Es stellt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer vorliegenden pAVK und dem Nicht-Erreichen der Verschlusslokalisation dar. Dies lässt sich erklären, da periphere Gefäße den Weg von Katheter und Stentretreiver wesentlich beeinflussen und ein schlechter Gefäßstatus großen Einfluss sowohl auf die Etablierung eines geeigneten arteriellen Zuganges als auch auf das Vorbringen der Devices und deren Handling bei sämtlichen endovaskulären Prozeduren hat (BISCHOFF, 2007; MOHANANEY et al., 2019; MUHL-BENNINGHAUS, 2016).

Außerdem konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass Gerinnungsstörungen problematisch für die Thrombektomie sind. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen eine signifikante Assoziation von Misserfolg und dem Vorliegen einer Thrombophilie.

Eindrücklich in diesem Zusammenhang ist der Fall eines Patienten mit paraneoplastischer Gerinnungsstörung bei bisher unentdecktem NSCLC: Erstens schildert der Angiographiebericht

ein wiederholtes Verkleben des Retrieversystems, wobei zwar einzelne Thromben geborgen werden können, das Gefäß jedoch verschlossen bleibt, zweitens ergibt der histopathologische Befund einen Thrombus, der vollkommen frei von Erythrozyten ist.

In unserer Studie gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Vorhofflimmern und einer erfolgreichen Intervention, besonders deutlich in Subgruppe B. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Interaktion Stentretreiver-Thrombus von der Thrombus-Zusammensetzung abhängt und mit der Schlaganfallursache korreliert (BRINJIKJI et al., 2017; MAEKAWA et al., 2018; YEO et al., 2019). Widersprüchlich sind jedoch die Ergebnisse, was Vorhofflimmern und Reperfusionsergebnis betrifft: Goda et al. und Guiu et al. analysierten in ihren Studien Patienten im Hinblick auf ihre Vorerkrankungen und kommen zu einem ähnlichen Ergebnis wie wir: Vorhofflimmern tritt in der Gruppe der erfolgreichen Interventionen tendenziell häufiger auf (GODA et al., 2019) bzw. kardioembolische Thromben lassen sich leichter mittel endovaskulärer Devices bergen (MATIAS-GUIU et al., 2014). Maekawa et al. beschreiben dagegen in einer Untersuchung aus dem Jahr 2018 die Assoziation von kardioembolischen Thromben mit einem erhöhten Fibringehalt und einer längeren Interventionszeit (MAEKAWA et al., 2018). Mascitelli et al. kommen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2016 ebenfalls zu dem zu unseren Daten gegensätzlichen Ergebnis, dass kardiogene Schlaganfälle häufiger schlecht durch Aspirationsmanöver rekanalisiert werden können (MASCITELLI et al., 2017). Stentretreiver-Manöver werden dabei nicht betrachtet. Dabei soll an dieser Stelle betont werden, dass die Schlaganfallätiologie auch beim Vorliegen von Vorhofflimmern nicht immer kardioembolisch sein muss und Ätiologien in der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet wurden.

Die Einnahme von Nitraten ist in der Gesamtheit der scheiternden Interventionen und auch in Subgruppe B mit einer erfolgreichen Rekanalisation assoziiert. 2003 beschrieb Rashid et al., dass hohe Level von NO aus Endothelzellen mit einer günstigen Schlaganfall-Prognose hinsichtlich Mortalität und Morbidität assoziiert sind, jedoch ohne dabei auf endovaskuläre Behandlungsverfahren einzugehen (RASHID et al., 2003). Eine Literaturrecherche hierzu ergab leider keine weiteren Untersuchungen zum Thema. Als Hypothese ließe sich postulieren, dass Nitrate an der Gefäßwand wirken und diese dilatieren (GRAEFE, 2016), was eine erleichterte Ablösung des Thrombus ermöglichen könnte. Ob dieses Ergebnis reproduzierbar ist oder ob es sich um ein Artefakt handelt, müssen weitere Studien zeigen. Der Einsatz von Nitraten ist derzeit Gegenstand der Forschung, jedoch in erster Linie zur Symptomkontrolle in der Akutphase, weniger, weil dadurch das Ergebnis der Rekanalisation verbessert werden kann (BATH et al., 2017).

Hinsichtlich der Antikoagulation ergeben sich keine Unterschiede zwischen Vitamin-K-Antagonisten, NOAKs und Heparinen.

Auch die Einnahme von Acetylsalicylsäure und einem zusätzlichen COX-Inhibitor ist nicht mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert, entgegen der in der Literatur vertretenen Meinung von

ungünstigen Interaktionen bezüglich der Effektivität einer Thrombozytenaggregationshemmung (CATELLA-LAWSON et al., 2001).

5.5 Thrombuspathologie

Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich in der vorliegenden Arbeit keine definitiven Schlüsse aus den erhobenen Befunden ziehen. Auffällig ist, dass in der Gruppe der frustran verlaufenen Interventionen zwei völlig anders zusammengesetzte Thromben gewonnen werden konnten: ein erythrozytenfreier Thrombus eines Patienten mit bisher nicht diagnostiziertem NSCLC und ein Thrombus aus einem Gefäßwand-Plaque.

Derzeitiger Stand der Wissenschaft ist, dass fibrinreiche Thromben tendenziell schlechtere Rekanalisationsraten aufweisen (HASHIMOTO et al., 2016; SPORNS et al., 2017; YUKI et al., 2012). Völlige Klarheit herrscht hier jedoch noch nicht (BRINJIKJI et al., 2017; CLINE et al., 2013; YEO et al., 2019). Interessant in diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse einer Arbeit von Duffy et al. aus 2019, die die Zusammensetzung der Thromben pro Durchlauf einzeln analysiert: Die ersten gewonnenen Thrombusfragmente enthalten mehr Erythrozyten als spätere (DUFFY et al., 2019). Im Umkehrschluss ließe sich also auch hier die Hypothese aufstellen, dass sich erythrozytenreiche Thrombusanteile leichter bergen lassen.

Weitere Untersuchungen mit deutlich größerer Fallzahl wären an dieser Stelle wünschenswert, um speziell auch Zusammenhänge zwischen Schlaganfall-Ätiologie und histopathologischem Befund sowie Erfolgsraten systematisch zu beleuchten.

5.6 Konsequenzen für die Akuttherapie

Klar gezeigt werden konnte, dass der Lysetherapie auch in Zeiten interventioneller Therapieansätze noch eine wichtige Schlüsselrolle zukommt. In Gesamtpopulation und Gruppe B besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Verabreichung von i.v.-Lyse und einer erfolgreichen Intervention. Bewährt hat sich hierbei das Konzept der Bridging-Lyse, wie auch in den Leitlinien der DGN empfohlen (RINGLEB et al., 2015): Sobald die Indikation gestellt wird, soll sofort mit der intravenösen Verabreichung von rtPA begonnen werden, um die Zeit bis zum Beginn einer interventionellen Therapie zu überbrücken. So kann in dieser Zeit bspw. auch die Verlegung in ein neurovaskuläres Zentrum erfolgen. Das Zusammenspiel aus medikamentöser und interventioneller Lyse verspricht in der vorliegenden Arbeit die höchsten Erfolgsraten. Dabei ist jedoch zu betonen, dass hier nicht das Outcome des Patienten, sondern radiodiagnostische Parameter Erfolg definieren. Sallustio et al. veröffentlichen 2018 eine retrospektive Analyse, ohne dabei Unterschiede bezüglich des Outcomes in Patienten festzustellen, die nur einer Thrombektomie unterzogen werden und Patienten, die sowohl i.v.-Thrombolyse als auch interventionelle Therapie erhalten (SALLUSTIO et al., 2018). Gleichzeitig gibt es auch zahlreiche

Studien, die zum gleichen Ergebnis kommen wie wir und erfolgreiche mechanische Rekanalisierungen gehäuft nach Einsatz von i.v.-Lyse sehen (PAN et al., 2019). Die interventionelle Therapie allein könnte durchaus mit Vorteilen, wie z.B. einem geringeren Blutungsrisiko, assoziiert sein, darf aber natürlich der Kombinationstherapie nicht unterlegen sein (FISCHER et al., 2017; HAUSSMANN, 2019). Insbesondere die Frage, ob eine i.v.-Lyse stattfinden soll wenn ohne Zeitverzug auch eine interventionelle Thrombektomie vorgenommen werden kann, wird noch viele Expertenrunden beschäftigen.

Interessant ist die Erkenntnis, dass zeitliche Faktoren in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis haben. Bourcier et al. kommen in einer Meta-Analyse aus 7 randomisiert-kontrollierten Studien mit 728 Patienten zu einem paradoxen Ergebnis: In ihrer Arbeit beschreiben sie das gleiche Ergebnis wie in der vorliegenden: Die Zeit zwischen Symptombeginn und Intervention spielt keine Rolle für das Ergebnis. Allerdings sei eine Verzögerung zwischen Eintreffen in der Klinik bzw. Bildgebung und Beginn der Intervention mit einer schlechteren Rekanalisationsrate assoziiert (BOURCIER et al., 2019). Insgesamt herrscht auch in dieser Frage noch immer keine endgültige Klarheit, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind.

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass der Outcome der Patienten maßgeblich von der zügigen Wiederherstellung der Blutversorgung abhängt. Dies passt zum Penumbra-Konzept: Eine späte Rekanalisierung kann zwar das Gefäß wiedereröffnen, aber der ischämische Schaden im Infarktkern ist irreversibel. Einer der wichtigsten Faktoren in der Behandlung des akuten Schlaganfalls bleibt also nach wie vor die Zeit! „Time is brain“ gilt also auch heute noch uneingeschränkt (KHATRI et al., 2009; KHATRI et al., 2014).

Die behandelnden interventionellen Neuroradiologen sollten insbesondere bei Patienten mit pAVK und „untypischen“ Patienten mit einer schwierigen beziehungsweise nicht erfolgreichen Intervention rechnen. Beispielsweise gehören hierzu Patienten mit bekannter Gerinnungsstörung, Vaskulitiden, und geringem Alter.

Bei den Fällen, wo die Ursache für ein Scheitern im Nicht-Erreichen der Verschlusslokalisation liegt, können aus unserer Erfahrung Lagerungsmanöver, insbesondere die Extension des Halses, sehr hilfreich sein. Literatur dazu gibt es nicht viel: Takata et al. beschrieben in 2017 in einem Artikel zwei Fälle, bei dem der Zugang erst nach Streckung des Halses gelang (TAKATA et al., 2017). Kim et al. beschreiben einen vereinfachten Zugang zur ACI durch Extension des Halses in 10-30% (KIM et al., 2019).

Wenn der Katheter trotz Ausreizung von Lagerungsmanövern nicht zum Verschluss gelangt, gibt es eine vielversprechende Option: Die direkte Carotispunktion oder auch kombinierte Verfahren aus transfemoralem und direktem Zugang über die Carotiden sind mittlerweile vielfach

beschrieben und stellen eine echte Alternative bei einem Scheitern des transfemorale Zugangs dar (FJETLAND, ROY, 2018; MOKIN et al., 2015; ROCHE et al., 2019; STYCZEN et al., 2019).

5.7 Einordnung in aktuelle Literatur zum Thema

Insgesamt kann man feststellen, dass mit der vorliegenden Arbeit ein Beitrag zur Systematisierung der Ursachen für frustrane Interventionen geleistet wurde, der in größeren und vor allem multizentrisch angelegten Studien ausgebaut werden muss. Es gibt mittlerweile mehrere Arbeiten, die sich systematisch mit scheiternden mechanischen Rekanalisationen befassen (GODA et al., 2019; KAESMACHER et al., 2018; LEISCHNER et al., 2019; YEO et al., 2019).

Kaesmacher et al. kommen bei Betrachtung der konkreten Ursache für ein Scheitern auf sehr ähnliche Daten: 31,7% der scheiternden Interventionen misslingen, weil die Verschlussstelle nicht erreicht werden kann (in der vorliegenden Arbeit: 20%) und in 39,7% wird die Verschlussstelle erreicht, aber kein Thrombusmaterial gewonnen (in der vorliegenden Arbeit: 40%). Dabei ist die Einteilung der Ursachen, wie wir sie unter 3.2.7 vorgenommen haben allerdings anders und frustrane Interventionen sind als TICI 0 und TICI 1, nicht jedoch TICI 2a definiert (KAESMACHER et al., 2018).

Leischner et al. kommen in einer Arbeit aus 2019 mit Betrachtung von 72 frustranen Interventionen zu dem Ergebnis, dass in 21% die Verschlussstelle nicht erreicht werden kann (in der vorliegenden Arbeit: 20%). Bezüglich Vorerkrankungen und patientenabhängiger Parameter kommt er zu ähnlichen Ergebnissen wie wir, ohne dass diese mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Auch hier sind die Definitionen und Einteilung nicht ganz vergleichbar, aber sehr ähnlich: frustran ist definiert als TICI 0 und TICI 1 (LEISCHNER et al., 2019).

Goda et al. analysierten in einer 119 Patienten großen Stichprobe, mit fast identischer Methodik wie in der vorliegenden Arbeit, die Assoziation von verschiedenen Parametern mit einer nicht erfolgreichen Intervention. Die Definition der scheiternden Intervention entspricht der unsrigen. Er kam ebenso wie wir zu dem Ergebnis, dass bei frustranen Thrombektomien die Interventionszeit signifikant länger ist. Eine Assoziation zwischen Bluthochdruck sowie weiblichem Geschlecht und scheiternder Intervention konnten wir nicht reproduzieren. Von Interesse wäre, ob die signifikante Assoziation von PAVK mit einem schlechten Rekanalisationsergebnis in unserer Arbeit auch bei Goda et al. auftrat. Leider wurde das in dieser Arbeit nicht untersucht (GODA et al., 2019)

Der Vergleich unserer Studie mit anderer Literatur ist stellenweise schwierig und nur eingeschränkt möglich. Dies liegt vor allem daran, dass keine einheitliche Klassifikation für scheiternde Interventionen existiert. Kaesmacher et al. veröffentlichten im Oktober 2018 (gerade zum Abschluss der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit) einen Vorschlag einer Klassifikation (KAESMACHER et al., 2018). Leider fand dieser Vorschlag scheinbar bisher nicht viel Anklang.

Der Versuch, die Klassifikation im Nachgang auf unser Patientenkollektiv anzuwenden, gelang leider nicht. Beispielsweise wird der Ort der Elongation bzw. Stenose in mehrere Stufen eingeteilt, wobei wir uns darauf beschränkten, die Ursache selbst zu nennen. Weitere Ursachen, wie z.B. das Scheitern der Etablierung eines arteriellen Zugangs oder Komplikationen wie Dissektion und SAB, werden bei der Klassifikation von Kaesmacher et al. nicht berücksichtigt (KAESMACHER et al., 2018).

Im Folgenden unterbreiten wir in Anlehnung an Kaesmacher et al. einen Vorschlag, wie man in Zukunft eine einfache und praktikable, aber gleichzeitig aussagekräftige Klassifikation gestalten könnte, die auf alle denkbaren Fälle angewandt werden kann (KAESMACHER et al., 2018).

Tabelle 31: Vorschlag einer künftigen Klassifikation für frustrane Rekanalisationsversuche. In Anlehnung an KAESMACHER et al. (2018)

Zugangsprobleme	IA	Kein adäquater arterieller Zugang möglich.
	IB	Verschlusstelle wird nicht erreicht; Katheterspitze gelangt aufgrund Gefäßkonfiguration (extrakranielle Stenose/Elongation o.ä.) nicht nach intrakraniell.
	IC	Verschlusstelle wird nicht erreicht: Katheterspitze gelangt nach intrakraniell, jedoch aufgrund Gefäßkonfiguration (intrakranielle Stenose/Elongation o.ä.) nicht zum Verschluss.
	ID	Verschlusstelle wird bei einer Tandem-Läsion nicht erreicht; Stenose/Verschluss der ACI kann nicht passiert werden.
Versagen des Stentretreivers bzw. Aspirationsdevice	IIA	Verschlusstelle wird erreicht, jedoch keine Sondierung möglich. Einsatz eines Stentretreivers damit nicht möglich und/oder frustrane Aspirationsversuche.
	IIB	Verschlusstelle wurde sondiert und Stentretreiver konnte freigesetzt werden. Keine Gewinnung von Thrombusmaterial und fortbestehender Verschluss.
	IIC	Initiale Reperfusion. Später spontaner oder iatrogener Re-Verschluss an derselben Stelle.
	IID	Reperfusion auf Höhe der Target-Lesion, distale Gefäßäste verschlossen.
Komplikation	IIIA	Abbruch nach Nutzen-Risikoabwägung oder aufgrund anderer Faktoren (akute Zustandsverschlechterung, Reanimationspflichtigkeit, Krampfanfall etc.).
	IIIB	Abbruch aufgrund iatrogener Dissektion.
	IIIC	Abbruch aufgrund Kontrastmittele extravasation (frühe hämorrhagische Transformation oder iatrogene SAB).

5.8 Zusammenfassung und Fazit

Aus der Literatur und dem Gesamtbild, das die Untersuchung hervorbringt, lässt sich folgendes Fazit ableiten:

Die mechanische Rekanalisation ist eine sichere und mit Erfolg angewandte Methode bei Patienten mit akutem Schlaganfall. In Homburg werden Erfolgsraten erreicht, die denen der in der Literatur angegebenen entsprechen. Von den Therapieversagern sind 20% auf technisch-mechanische Hindernisse zurückzuführen. Bei diesen Patienten könnten Lagerungsmanöver oder eine direkte Punktion der Carotis zum Erfolg führen. Paradoxerweise liegt der Verschluss, wenn er nicht erreicht werden kann, überdurchschnittlich häufig in der ACI und seltener im Segment M1 der MCA, was jedoch als Ausdruck einer generalisierten Gefäßschädigung gewertet werden kann.

Bei 80% dieser Patienten gelingt die Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes nicht, obwohl man die Verschlusslokalisierung erreicht hat. Wünschenswert wäre eine international angewandte Klassifikation für die Ursachen des Scheiterns, damit eine bessere Vergleichbarkeit möglich wird.

Die Schlaganfallursache scheint Einflüsse auf das Rekanalisationsergebnis zu haben. Eine Assoziation von Ergebnis und histopathologischen Zusammensetzung gewonnener Thromben ließ sich hingegen – bei sehr geringer Fallzahl – nicht nachweisen.

Patienten mit Vorhofflimmern zeigen, besonders bei Betrachtung der Patienten, wo die Verschlussstelle erreicht, jedoch nicht erfolgreich rekanalisiert werden konnte, bessere Ergebnisse als Patienten ohne Vorhofflimmern. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass kardiogene Emboli mit einem besseren Rekanalisationsergebnis assoziiert sind. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig und es gibt, wie unter 5.4 dargelegt, Untersuchungen, die für oder gegen diese Hypothese sprechen. Diese widersprüchlichen Ergebnisse stellen noch einmal dar, dass ein großer Bedarf für weitere Untersuchungen herrscht.

Jegliche interventionelle Therapie bei Patienten mit pAVK, die als Ausdruck einer generalisierten Gefäßschädigung betrachtet werden kann, gestaltet sich aufgrund von Elongationen und Stenosen schwieriger und ist mit mehr Komplikationen behaftet. Damit überrascht die deutliche Assoziation von pAVK mit einem schlechteren Rekanalisationsergebnis wenig.

Seltene Schlaganfall-Ursachen wie z.B. Thrombophilie oder Vaskulitis traten gehäuft in der Gruppe der frustranen Thrombektomien auf. Diese Erkrankungen haben jedoch eine sehr geringe Prävalenz, sodass bei einer Studie wie der vorliegenden mit 200 Patienten nur für das Vorliegen von Gerinnungsstörungen generell (wie unter 3.2.2 beschrieben) signifikante Ergebnisse zustande kamen, ohne dabei nach exakten Diagnosen trennen zu können.

Die Verabreichung von i.v.-Lyse innerhalb des vorgesehenen zeitlichen Rahmens erhöht, wie aus zahlreichen Studien bekannt, nicht nur das Outcome, sondern verbessert auch das radiodiagnostisch messbare Rekanalisationsergebnis. Erklärbar wäre dieser Zusammenhang durch zweierlei Mechanismen: Einerseits wird randständiges Thrombusmaterial aufgelöst, sodass eine leichtere Ablösung aus dem Gefäß gelingen kann. Andererseits könnten versprengte Fragmente direkt aufgelöst werden, da sie aufgrund ihrer Größe gut für die medikamentöse Fibrinolyse zugänglich sind. Lyse würde also einen zusätzlichen „Schutz“ vor versprengten Emboli bieten. Ob diese Hypothesen zutreffen, vermag vorliegende Arbeit jedoch nicht abschließend zu beantworten.

5.9 Offen gebliebene Fragestellungen und mögliche Folgestudien

In kommenden Untersuchungen könnten folgende Fragestellungen, die im Rahmen der Dissertationsarbeit aufgeworfen, aber nicht beantwortet wurden, diskutiert werden:

- Wie gut gelingt die Rekanalisation in Abhängigkeit anatomischer Varianten des Circulus arteriosus cerebri und des Aortenbogens?
- Hat die Thrombuszusammensetzung und das histopathologische Alter des Thrombus Einfluss auf die Rekanalisierung?
- Leider ist bis heute nicht klar, wie Schlaganfallursache und Thrombuszusammensetzung zusammenhängen. Durchgeführte Studien zur Zusammensetzung kardioembolischer Emboli waren insgesamt inkonklusiv bzw. widersprüchlich (MOLINA et al., 2004). Weitere Untersuchungen in diese Richtung wären wünschenswert.
- Wie sind die Erfolgsraten der interventionellen Schlaganfall-Therapie bei seltenen Schlaganfallursachen (z.B. Thrombophilie, Vaskulitiden, Endokarditis etc.)?
- Hat die Auswahl des verwendeten Materials und der verwendeten Technik Einfluss auf den Erfolg der Thrombektomie? Insbesondere der Vergleich Aspiration – Stentretreiver ist hier von Interesse.
- Handelt es sich bei der Assoziation von erfolgreicher Rekanalisation und der Einnahme von Nitraten um ein Artefakt oder verbessern NO-Donatoren tatsächlich das Ergebnis?

Weitere Studien zu obenstehenden Themen sind also notwendig und könnten sich an die vorliegende Untersuchung anschließen, um die Ursachen des Versagens der interventionellen Therapie näher zu identifizieren. Nur durch stetige und kritische Reevaluation etablierter Maßnahmen kann mit dem heutigen Tempo der Entwicklung Schritt gehalten werden und so eine optimale Versorgung unserer Patienten gewährleistet werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM (2012) Acute stroke: a comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. *Eur Radiol* 22:2559-2567
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993) 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* 24:35-41
3. 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, Investigators D (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 378:708-718
4. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavalley PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E, Treat Stroke to Target I (2020) A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 382:9
5. Anadani M, Ajinkya S, Alawieh A, Vargas J, Chatterjee A, Turk A, Spiotta AM (2019) Intra-Arterial Tissue Plasminogen Activator Is a Safe Rescue Therapy with Mechanical Thrombectomy. *World Neurosurg* 123:e604-e608
6. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA (1977) Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8:51-57
7. Aumüller G, Engele J, Kirsch J, Mense S (2014) *Duale Reihe Anatomie* (Stuttgart, Thieme).
8. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S (2007) Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1975-1980
9. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet* 355:1670-1674
10. Bath PM, Krishnan K, Appleton JP (2017) Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000398
11. Berberich J, Hirsch S (1923) Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. *Journal of Molecular Medicine* 2:2226-2228
12. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der

- Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW, Investigators MC (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11-20
13. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C (2018) Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol* 18:8
 14. Bischoff A (2007) Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Atherothrombotisches „Cross-Risiko“. *Dtsch Arztebl International* 104:3568-
 15. Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, Dippel DWJ, Majoie CB, van Zwam WH, Jovin TG, Levy EI, Mitchell PJ, Berkhemer OA, Davis SM, Derraz I, Donnan GA, Demchuk AM, van Oostenbrugge RJ, Kelly M, Roos YB, Jahan R, van der Lugt A, Sprengers M, Velasco S, Lycklama ANGJ, Ben Hassen W, Burns P, Brown S, Chabert E, Krings T, Choe H, Weimar C, Campbell BCV, Ford GA, Ribo M, White P, Cloud GC, San Roman L, Davalos A, Naggara O, Hill MD, Bracard S, Collaboration HT (2019) Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 76:405-411
 16. Boyle K, Joundi RA, Aviv RI (2017) An historical and contemporary review of endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging* 3:1
 17. Breitenfeld T, Jurassic MJ, Breitenfeld D (2014) Hippocrates: the forefather of neurology. *Neurol Sci* 35:1349-1352
 18. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie C, Dippel DWJ, Siddiqui AH, Khatri P, Baxter B, Nogueira R, Gounis M, Jovin T, Kallmes DF (2017) Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 9:529-534
 19. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA, Interventional Management of Stroke III (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893-903
 20. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864-870
 21. Busch M, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A (2013). Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)
 22. Campbell BC, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM (2015a) Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke* 46:2341-2346
 23. Campbell BC, 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, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Investigators E-I (2015b) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009-1018
 24. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Dewey HM, Thijs V, Scroop R, Simpson M, Brooks M, Asadi H, Wu TY, Shah DG, Wijeratne

- T, Ang T, Miteff F, Levi CR, Rodrigues E, Zhao H, Salvaris P, Garcia-Esperon C, Bailey P, Rice H, de Villiers L, Brown H, Redmond K, Leggett D, Fink JN, Collecutt W, Wong AA, Muller C, Coulthard A, Mitchell K, Clouston J, Mahady K, Field D, Ma H, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Slater LA, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Bladin CF, Sharma G, Desmond PM, Parsons MW, Donnan GA, Davis SM, Investigators E-IT (2018) Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 378:1573-1582
25. Castano C, Serena J, Davalos A (2009) Use of the New Solitaire (TM) AB Device for Mechanical Thrombectomy when Merci Clot Retriever Has Failed to Remove the Clot. A Case Report. *Interv Neuroradiol* 15:209-214
 26. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345:1809-1817
 27. Chamorro A, Blasco J, Lopez A, Amaro S, Roman LS, Llull L, Renu A, Rudilosso S, Laredo C, Obach V, Urra X, Planas AM, Leira EC, Macho J (2017) Complete reperfusion is required for maximal benefits of mechanical thrombectomy in stroke patients. *Sci Rep* 7:11636
 28. Chang Y, Kim BM, Bang OY, Baek JH, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Yoo J, Kim DJ, Jeon P, Baik SK, Suh SH, Lee KY, Kwak HS, Roh HG, Lee YJ, Kim SH, Ryu CW, Ihn YK, Kim B, Jeon HJ, Kim JW, Byun JS, Suh S, Park JJ, Lee WJ, Roh J, Shin BS, Kim JM (2018) Rescue Stenting for Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Experience. *Stroke* 49:958-964
 29. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D (2012) Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 18:452-456
 30. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, Investigators SE (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904-913
 31. Cioncoloni D, Piu P, Tassi R, Acampa M, Guideri F, Taddei S, Bielli S, Martini G, Mazzocchio R (2012) Relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index in the process of functional recovery after stroke. *NeuroRehabilitation* 30:315-322
 32. Cline B, Vos J, Carpenter J, Rai A (2013) O-027 Pathological Analysis Of Extracted Clots In Embolectomy Patients With Acute Ischaemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 5:A15.12-A16
 33. Deb P, Sharma S, Hassan KM (2010) Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17:197-218
 34. Dekker L, Geraedts VJ, Hund H, Cannegieter SC, Nogueira RG, Goyal M, van den Wijngaard IR (2018) Importance of Reperfusion Status after Intra-Arterial Thrombectomy for Prediction of Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Stroke. *Interv Neurol* 7:137-147
 35. Demel SL, Broderick JP (2015) Basilar Occlusion Syndromes: An Update. *Neurohospitalist* 5:142-150
 36. Donia AF, Mohamed Elbially N, Elsaid NA, Refaie AF (2017) The first reported case of acute ischemic stroke treated with tissue plasminogen activator at Mansoura University, Egypt. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 5:99-100
 37. Duffy S, McCarthy R, Farrell M, Thomas S, Brennan P, Power S, O'Hare A, Morris L, Rainsford E, MacCarthy E, Thornton J, Gilvarry M (2019) Per-Pass Analysis of Thrombus

- Composition in Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Stroke* 50:1156-1163
38. Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Swartz RH (2017) Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack. *CMAJ* 189:E954-E961
 39. Eesa M, Schumacher HC, Higashida RT, Meyers PM (2011) Advances in revascularization for acute ischemic stroke treatment: an update. *Expert Rev Neurother* 11:1125-1139
 40. Endres M, Diener H-C, J. R, Behnke Mea (2015) S3-Leitlinie – Teil 1 (Kurzversion) »Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke« Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN, Hrsg. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 24.01.2019).
 41. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, Froehler MT, Cognard C, Furlan AJ, Saver JL, Gralla J (2017) Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review. *Stroke* 48:2912-2918
 42. Fjetland L, Roy S (2018) Transcarotid Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *J Vasc Interv Radiol* 29:1006-1010
 43. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Springer-Verlag Gmb H (2016) Pharmakologie und Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie).
 44. Fürbaß A (2010) Häufigkeit und Bedeutung anatomischer Varianten des Circulus arteriosus Willisii.
 45. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864-2870
 46. Garner D (2016) Stroke-Room-Konzept zur Verkürzung der Door-to-Needle-Zeit beim akuten Schlaganfall.
 47. Ghandehari K (2013) Challenging comparison of stroke scales. *J Res Med Sci* 18:906-910
 48. Goda T, Oyama N, Kitano T, Iwamoto T, Yamashita S, Takai H, Matsubara S, Uno M, Yagita Y (2019) Factors Associated with Unsuccessful Recanalization in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis Extra* 9:107-113
 49. Goldstein LB, Samsa GP (1997) Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 28:307-310
 50. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, Demchuk AM (2014) 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg* 6:83-86
 51. 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 JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD, Investigators ET (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:1019-1030
 52. Goyal M, Menon BK, Krings T, Patil S, Qazi E, McTaggart RA, Almekhlafi MA, Jehan R, Saver J, Jayaraman MV (2016) What constitutes the M1 segment of the middle cerebral artery? *J Neurointerv Surg* 8:1273-1277
 53. Graefe KH (2016). Pharmaka mit Wirkung auf das Gefäßsystem. In *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*, Bönisch H, ed. (Georg Thieme Verlag).

54. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators E (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329
55. Hacke W, Poeck K, Wick W, Schwab S, Ringleb P, Bendszus M, Springer-Verlag Gmb H (2016) *Neurologie*.
56. Hashimoto T, Hayakawa M, Funatsu N, Yamagami H, Satow T, Takahashi JC, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Kira JI, Toyoda K (2016) Histopathologic Analysis of Retrieved Thrombi Associated With Successful Reperfusion After Acute Stroke Thrombectomy. *Stroke* 47:3035-3037
57. Hausmann A (2019) [Intravenous lysis treatment in acute stroke treatment-latest situation]. *Radiologe* 59:632-636
58. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchook AD, Stead L, Heilman KM, Waters MF (2013) Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol* 9:97-102
59. Heider DM, Simgen A, Wagenpfeil G, Dietrich P, Yilmaz U, Muhl-Benninghaus R, Roumia S, Fassbender K, Reith W, Kettner M (2020) Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*
60. Hennerici MG, Kern R, Fazekas F (2012) S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2012. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.12.2019).
61. Hennerici MG, Kern Rea, Fazekas F (2017) S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 24.01.2019).
62. Herold G (2017) *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2017 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis (Köln, Gerd Herold)*.
63. Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37:333-340
64. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D, Technology Assessment Committee of the American Society of I, Therapeutic N, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional R (2003) Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 34:e109-137
65. Hillmann S, Wiedmann S, Rucker V, Berger K, Nabavi D, Bruder I, Koennecke HC, Seidel G, Misselwitz B, Janssen A, Burmeister C, Matthis C, Busse O, Hermanek P, Heuschmann PU, German Stroke Register Study G (2017) Stroke unit care in germany: the german stroke registers study group (ADSR). *BMC Neurol* 17:49
66. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Roman L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, Millan M, Urra X, Cardona P, Lopez-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Perez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofre M, Davalos A, Investigators RT (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:2296-2306

67. Kaesmacher J, Gralla J, Mosimann PJ, Zibold F, Heldner MR, Piechowiak E, Dobrocky T, Arnold M, Fischer U, Mordasini P (2018) Reasons for Reperfusion Failures in Stent-Retriever-Based Thrombectomy: Registry Analysis and Proposal of a Classification System. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:1848-1853
68. Kang DH, Yoon W, Baek BH, Kim SK, Lee YY, Kim JT, Park MS, Kim YW, Kim YS, Hwang YH (2019) Front-line thrombectomy for acute large-vessel occlusion with underlying severe intracranial stenosis: stent retriever versus contact aspiration. *J Neurosurg*:1-7
69. Kaps M (2017). Referenz-Reihe Neurologie: Methoden: Sonografie in der Neurologie. In *Sonografie in der Neurologie*, Kaps M, E Stolz, HJ von Büdingen, G-M von Reutern, eds. (Stuttgart, Georg Thieme Verlag)
70. Kessler C, Khaw AV, Nabavi DG, Glahn J, Grond M, Busse O (2011) Standardized prehospital treatment of stroke. *Dtsch Arztebl Int* 108:585-591
71. Kettner M, Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, Roumia S, Keller I, Martens D, Kulikovski J, Manitz M, Lesmeister M, Walter S, Grunwald IQ, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2017) Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management. *Cerebrovasc Dis* 44:338-343
72. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA, Ims I, Investigators II (2009) Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 73:1066-1072
73. Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA, Trialists II (2014) Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13:567-574
74. Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, Ahn SH, Kim NY, Warach S, Kang DW (2014) Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke* 16:131-145
75. Kim BM (2017) Causes and Solutions of Endovascular Treatment Failure. *J Stroke* 19:131-142
76. Kim SU, Sung JH, Lee DH, Yi HJ, Lee HJ, Yang JH, Lee IW (2019) Feasibility of Using Neck Extension to Overcome a Difficult Aortic Arch and Gain Access to the Carotid Artery. *World Neurosurg* 125:e110-e116
77. Kirchhof K, Sikinger M, Welzel T, Zoubaa S, Sartor K (2004) [Does the result of thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in rabbits depend on the erythrocyte- and fibrin-content of a thrombus?]. *Rofo* 176:98-105
78. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893-2962
79. Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J (2017) Time to redefine success? TICI 3 versus TICI 2b recanalization in middle cerebral artery occlusion treated with thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 9:117-121
80. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29:2501-2506
81. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundoerfer B, Schoffski O, Krobot KJ (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and

- national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37:1179-1183
82. Kunz WG, Almekhlafi MA, Goyal M (2018) Distal Vessel Occlusions: When to Consider Endovascular Thrombectomy. *Stroke* 49:1581-1583
 83. Lapchak PA, Zhang JH (2017) The High Cost of Stroke and Stroke Cytoprotection Research. *Transl Stroke Res* 8:307-317
 84. Leischner H, Flottmann F, Hanning U, Broocks G, Faizy TD, Deb-Chatterji M, Bernhardt M, Brekenfeld C, Buhk JH, Gellissen S, Thomalla G, Gerloff C, Fiehler J (2019) Reasons for failed endovascular recanalization attempts in stroke patients. *J Neurointerv Surg* 11:439-442
 85. Li G, Huang R, Li W, Zhang X, Bi G (2019) Mechanical thrombectomy with second-generation devices for acute cerebral middle artery M2 segment occlusion: A meta-analysis. *Interv Neuroradiol*:1591019919886405
 86. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CB, Mitchell PJ, van der Lugt A, Menon BK, San Roman L, Campbell BC, Muir KW, Hill MD, Dippel DW, Saver JL, Demchuk AM, Davalos A, White P, Brown S, Goyal M, Collaborators H (2019) eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 11:433-438
 87. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai CH, Lee JT, Phan TG, Mahant N, Sun MC, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen CH, Hu CJ, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng JS, Clissold B, Markus R, Lin CH, Lien LM, 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, Investigators E (2019) Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 380:1795-1803
 88. Maegerlein C, Monch S, Boeckh-Behrens T, Lehm M, Hedderich DM, Berndt MT, Wunderlich S, Zimmer C, Kaesmacher J, Friedrich B (2018) PROTECT: PProximal balloon Occlusion ToGether with direCt Thrombus aspiration during stent retriever thrombectomy - evaluation of a double embolic protection approach in endovascular stroke treatment. *J Neurointerv Surg* 10:751-755
 89. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, Yamasaki M, Kobayashi K, Sano T, Mori G, Yabana T, Naito Y, Shimizu S, Miya F (2018) Erythrocyte-Rich Thrombus Is Associated with Reduced Number of Maneuvers and Procedure Time in Patients with Acute Ischemic Stroke Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra* 8:39-49
 90. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, Ovbiagele B, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Vespa PM, Selco S, Rajajee V, Kim D, Sanossian N, Saver JL (2006) Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 37:2086-2093
 91. Mascitelli JR, Kellner CP, Oravec CS, De Leacy RA, Oermann EK, Yaeger K, Paramasivam S, Fifi JT, Mocco J (2017) Factors associated with successful revascularization using the aspiration component of ADAPT in the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 9:636-640
 92. Matias-Guiu JA, Serna-Candel C, Matias-Guiu J (2014) Stroke etiology determines effectiveness of retrievable stents. *J Neurointerv Surg* 6:e11
 93. Mohananeey D, Villablanca P, Gupta T, Ranka S, Bhatia N, Adegbala O, Ando T, Wang DD, Wiley JM, Eng M, Kalra A, Ramakrishna H, Shah B, O'Neill W, Saucedo J, Bhatt DL (2019)

- Association of peripheral artery disease with in-hospital outcomes after endovascular transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 94:249-255
94. Mokin M, Snyder KV, Levy EI, Hopkins LN, Siddiqui AH (2015) Direct carotid artery puncture access for endovascular treatment of acute ischemic stroke: technical aspects, advantages, and limitations. *J Neurointerv Surg* 7:108-113
 95. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabin J (2004) Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke* 35:486-490
 96. Mouthon-Reignier C, Bonnaud I, Gaudron M, Vannier-Bernard S, Bodin JF, Cottier JP, De Toffol B, Debiais S (2016) Impact of a direct-admission stroke pathway on delays of admission, care, and rates of intravenous thrombolysis. *Rev Neurol (Paris)* 172:756-760
 97. Muhl-Benninghaus R (2016) [Pitfalls in mechanical recanalization]. *Radiologe* 56:24-27
 98. Naragum V, Jindal G, Miller T, Kole M, Shivashankar R, Merino JG, Cole J, Chen R, Kohler N, Gandhi D (2018) Functional Independence After Stroke Thrombectomy Using Thrombolysis In Cerebral Infarction Grade 2c: A New Aim of Successful Revascularization. *World Neurosurg* 119:e928-e933
 99. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG (1995) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333:1581-1587
 100. National Kidney F (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-266
 101. 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 JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG, Investigators DT (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378:11-21
 102. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, investigators I (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376:112-123
 103. 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 HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusuf K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanis 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, investigators I (2016) Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 388:761-775
 104. Ostergaard L, Jespersen SN, Mouridsen K, Mikkelsen IK, Jonsdottir KY, Tietze A, Blicher JU, Aamand R, Hjort N, Iversen NK, Cai C, Hougaard KD, Simonsen CZ, Von Weitzel-Mudersbach P, Modrau B, Nagenthiraja K, Riisgaard Ribe L, Hansen MB, Bekke SL, Dahlman MG, Puig J, Pedraza S, Serena J, Cho TH, Siemonsen S, Thomalla G, Fiehler J,

- Nighoghossian N, Andersen G (2013) The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:635-648
105. Pan X, Liu G, Wu B, Liu X, Fang Y (2019) Comparative efficacy and safety of bridging strategies with direct mechanical thrombectomy in large vessel occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98:e14956
106. Park JH, Ovbiagele B (2016) Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol* 23:361-367
107. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, Heeley E, Otahal P, Konstantinos V, Anderson C, Parmar P, Krishnamurthi R, Barker-Collo S, Feigin V, Bejot Y, Cabral NL, Carolei A, Sacco S, Chausson N, Olindo S, Rothwell P, Silva C, Correia M, Magalhaes R, Appelros P, Korv J, Vibo R, Minelli C, Gall S (2017) Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (INternational STROKE oUtcomes sTudy): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 10
108. Phan HT, Reeves MJ, Blizzard CL, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, Otahal P, Rothwell P, Bejot Y, Cabral NL, Appelros P, Korv J, Vibo R, Minelli C, Gall SL (2019) Sex Differences in Severity of Stroke in the INSTRUCT Study: a Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Am Heart Assoc* 8:e010235
109. Prothmann S, Schwaiger BJ, Gersing AS, Reith W, Niederstadt T, Felber A, Kurre W (2017) Acute Recanalization of Thrombo-Embolic Ischemic Stroke with pREset (ARTESp): the impact of occlusion time on clinical outcome of directly admitted and transferred patients. *J Neurointerv Surg* 9:817-822
110. Pschyrembel W (2014) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (2015) (Berlin, De Gruyter).
111. Ragoschke-Schumm A, Yilmaz U, Kostopoulos P, Lesmeister M, Manitz M, Walter S, Helwig S, Schwindling L, Fousse M, Haass A, Garner D, Körner H, Roumia S, Grunwald I, Nasreldein A, Halmer R, Liu Y, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2015) 'Stroke Room': Diagnosis and Treatment at a Single Location for Rapid Intraarterial Stroke Treatment. *Cerebrovascular Diseases* 40:251-257
112. Rashid PA, Whitehurst A, Lawson N, Bath PM (2003) Plasma nitric oxide (nitrate/nitrite) levels in acute stroke and their relationship with severity and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 12:82-87
113. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L (2008) Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 7:915-926
114. Reith W (2016) [Treatment of acute stroke]. *Radiologe* 56:1-3
115. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O (2011) The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 42:1775-1777
116. Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, Jansen O, Groden C, Veltkamp R (2015) S2k-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN, Hrsg. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 07.12.2019).
117. Roche A, Griffin E, Looby S, Brennan P, O'Hare A, Thornton J, Boyle K, Williams D, Moynihan B, Power S (2019) Direct carotid puncture for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 11:647-652
118. Rodriguez Hernandez SA, Kroon AA, van Bortel MP, Mess WH, Lodder J, Jolles J, de Leeuw PW (2003) Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension* 42:56-60

119. Rucker V, Wiedmann S, O'Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU (2018) Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke* 49:2577-2583
120. Sallustio F, Koch G, Alemseged F, Konda D, Fabiano S, Pampana E, Morosetti D, Gandini R, Diomedi M (2018) Effect of mechanical thrombectomy alone or in combination with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurol* 265:2875-2880
121. Saver JL (2006) Time is brain--quantified. *Stroke* 37:263-266
122. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, 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, Investigators SP (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372:2285-2295
123. Schonenberger S, Pfaff J, Uhlmann L, Klose C, Nagel S, Ringleb PA, Hacke W, Kieser M, Bendszus M, Mohlenbruch MA, Bosel J (2017) The Impact of Conscious Sedation versus General Anesthesia for Stroke Thrombectomy on the Predictive Value of Collateral Status: A Post Hoc Analysis of the SIESTA Trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:1580-1585
124. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2015) *Prometheus - Kopf, Hals und Neuroanatomie* (Stuttgart; New York, Thieme).
125. Seldinger SI (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 39:368-376
126. Simons N, Mitchell P, Dowling R, Gonzales M, Yan B (2015) Thrombus composition in acute ischemic stroke: a histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval. *J Neuroradiol* 42:86-92
127. Smith WS, Furlan AJ (2016) Brief History of Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment. *Stroke* 47:e23-26
128. Snelling BM, Sur S, Shah SS, Chen S, Menaker SA, McCarthy DJ, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM (2018) Unfavorable Vascular Anatomy Is Associated with Increased Revascularization Time and Worse Outcome in Anterior Circulation Thrombectomy. *World Neurosurg* 120:e976-e983
129. Spacek M, Veselka J (2012) Bovine arch. *Arch Med Sci* 8:166-167
130. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Buerke B, Cnyrim C, Minnerup J, Heindel W, Jeibmann A, Niederstadt T (2017) Ischemic Stroke: Histological Thrombus Composition and Pre-Interventional CT Attenuation Are Associated with Intervention Time and Rate of Secondary Embolism. *Cerebrovasc Dis* 44:344-350
131. Strbian D, Soenne L, Sairanen T, Happola O, Lindsberg PJ, Tatlisumak T, Kaste M, Helsinki Stroke Thrombolysis Registry G (2010) Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality. *Stroke* 41:712-716
132. Styczen H, Behme D, Hesse AC, Psychogios MN (2019) Alternative Transcarotid Approach for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients: A Case Series. *Neurointervention* 14:131-136
133. Takata M, Fukuda H, Kinoshita M, Miyake K, Muraio K (2017) Use of Simple Neck Extension to Improve Guiding Catheter Accessibility in Tortuous Cervical Internal Carotid Artery for Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysm: A Technical Note. *World Neurosurg* 105:529-533
134. Thomalla G, Audebert H, Berger K, Fiebich J, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger P, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte O, Röther J (2009) Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* 36:354-367

135. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Gunther M, Guibernau J, Hausler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la 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, Fiebich JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C, Investigators W-U (2018) MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 379:611-622
136. Thompson JE (1997) Carotid surgery: The past is prologue. *Journal of Vascular Surgery* 25:131-140
137. Tsang COA, Cheung IHW, Lau KK, Brinjikji W, Kallmes DF, Krings T (2018) Outcomes of Stent Retriever versus Aspiration-First Thrombectomy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:2070-2076
138. Veltkamp R, Mattle H, Nabavi D, Röther J, Seifert V, Fiehler J, Weimar C (2012) S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN, Hrsg. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 07.12.2019).
139. Volny O, Cimflova P, Szeder V (2017) Inter-Rater Reliability for Thrombolysis in Cerebral Infarction with TICI 2c Category. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:992-994
140. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Grunwald I, Schumacher H, Helwig S, Viera J, Korner H, Alexandrou M, Yilmaz U, Ziegler K, Schmidt K, Dabew R, Kubulus D, Liu Y, Volk T, Kronfeld K, Ruckes C, Bertsch T, Reith W, Fassbender K (2012) Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11:397-404
141. Welch K (1956) Excision of occlusive lesions of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 13:73-80
142. Wilms G, Baert AL (1995) The history of angiography. *J Belge Radiol* 78:299-302
143. Yeo LLL, Bhogal P, Gopinathan A, Cunli Y, Tan B, Andersson T (2019) Why Does Mechanical Thrombectomy in Large Vessel Occlusion Sometimes Fail? : A Review of the Literature. *Clin Neuroradiol* 29:401-414
144. Yilmaz U, Muhl-Benninghaus R, Reith W (2016) [Mechanical thrombectomy - technique]. *Radiologe* 56:12-17
145. Yuki I, Kan I, Vinters HV, Kim RH, Golshan A, Vinuela FA, Sayre JW, Murayama Y, Vinuela F (2012) The impact of thromboemboli histology on the performance of a mechanical thrombectomy device. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:643-648
146. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons BF, 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, Cerebral Angiographic Revascularization Grading C, group SRw, Force STiCIT (2013) Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke* 44:2650-2663
147. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB (1983) Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 4:401-404
148. Zhang S, Hao Y, Tian X, Zi W, Wang H, Yang D, Zhang M, Zhang X, Bai Y, Li Z, Sun B, Li S, Fan X, Liu X, Xu G (2019) Safety of Intra-Arterial Tirofiban Administration in Ischemic Stroke Patients after Unsuccessful Mechanical Thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol* 30:141-147 e141

149. Zhu F, Bracard S, Anxionnat R, Derelle AL, Tonnelet R, Liao L, Mione G, Humbertjean L, Lacour JC, Hossu G, Anadani M, Richard S, Gory B (2019) Impact of Emergent Cervical Carotid Stenting in Tandem Occlusion Strokes Treated by Thrombectomy: A Review of the TITAN Collaboration. *Front Neurol* 10:206
150. Ziegenfuß T (2014) *Notfallmedizin : [mit Fallquiz]* (Berlin, Springer).

7 ABKÜRZUNGS-, ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arteriae
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ASPECTS	Alberta-Stroke-Program-Early-CT-Score
cCT	Kranielle Computertomographie, Kraniales Computertomogramm
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie, Computertomogramm
CT-A	CT-Angiographie (kontrastmittelgestützte Gefäßdarstellung)
CT-P	Perfusions-CT
CUP	Cancer of unknown primary
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HE	Hämatoxylin-Eosin
i.a.	intraarteriell
ICB	intracerebrale Blutung
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LVO	large vessel occlusion, proximaler Gefäßverschluss hirnversorgender Gefäße
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomogramm

mTICI	modified Therapy in Cerebral Ischemia Scale (Score zur Dokumentation des Ergebnisses bei rekanalisierender Therapien)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
pa	posterior-anterior
PACS	Picture Archiving and Communication System (Programm zur Archivierung von radiodiagnostischen Befunden und Kommunikation)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO	persistierendes Foramen ovale
PTT	partielle Thromboplastinzeit
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator (Pharmazeutikum zur medikamentösen Lysetherapie)
SCLC	Small cell lung cancer, kleinzelliges Lungenkarzinom
TAL	Target Artery Lesion (Bezugspunkt zur Messung des Erfolgs einer interventionellen Therapie; i.d.R. der am weitesten proximal intrakraniell gelegene verschlossene Gefäßabschnitt)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction Score (Score zur Dokumentation des Ergebnisses bei rekanalisierender Therapien)
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
VHF	Vorhofflimmern

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der cerebralen Zirkulation. Quelle: Wikimedia commons, gemeinfrei. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Circle_of_Willis_la.svg	12
Abbildung 2: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss eines superioren M2-Segments.....	25
Abbildung 3: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 0	25
Abbildung 4: DSA, PA-Strahlengang, spaterterielle Phase; Verschluss eines inferioren M2-Segments.....	26
Abbildung 5: DSA, lateraler Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 1	26
Abbildung 6: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss eines superioren M2-Segments.....	27
Abbildung 7: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 2a	27
Abbildung 8: DSA, PA-Strahlengang, spaterterielle Phase; Verschluss des M1-Segments	28
Abbildung 9: DSA, PA-Strahlengang, spaterterielle Phase; Endbefund TICI 2b	28
Abbildung 10: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Verschluss des M1-Segments am Abgang.....	29
Abbildung 11: DSA, PA-Strahlengang, arterielle Phase; Endbefund TICI 3	29
Abbildung 12: Erythrozytenreicher Thrombus, HE, 10-fach vergrößert	41
Abbildung 13: Erythrozytenreicher Thrombus, HE, 40-fach Vergrößert	41
Abbildung 14: Gemischter Thrombus, HE, 10-fach vergrößert.....	41
Abbildung 15: Gemischter Thrombus, HE, 40-fach vergrößert.....	41
Abbildung 16: Erythrozytenarmer Thrombus, HE, 10-fach vergrößert.....	41
Abbildung 17: Erythrozytenarmer Thrombus, HE, 40-fach vergrößert.....	41
Abbildung 18: Ergebnisse der Rekanalisationen von Verschlüssen des vorderen Stromgebietes nach TICI-Score	43
Abbildung 19: Anteil erfolgloser Interventionen der Jahre 2014 bis Oktober 2018	44
Abbildung 20: Stichprobenbeschreibung	45
Abbildung 21: Altersverteilung der Gesamtpopulation	46
Abbildung 22: CHA2DS2-VASC-Score der Gesamtpopulation	48
Abbildung 23: Verteilung der NIHSS-Werte in der Gesamtpopulation.....	55
Abbildung 24: Zusammensetzung der Thromben aus frustranen Interventionen; n=6	57
Abbildung 25: Zusammensetzung der Thromben aus erfolgreichen Interventionen; n=20	57

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiedliche Ätiologien des Schlaganfalls nach den TOAST-Kriterien. Modifiziert nach DIETL et al. (2009)	15
Tabelle 2: TICI-Score mit Bildbeispielen. Nach ZAIDAT et al. (2013)	25
Tabelle 3: Mechanische Rekanalisationen vom 01.01.2014 bis 31.10.2018	34
Tabelle 4: Schritte der mechanischen Rekanalisation.....	39
Tabelle 5: Exemplarische Darstellung von drei Thromben mit unterschiedlichen Erythrozytenanteilen in HE-Färbung, 10- und 40-fach vergrößert.....	41
Tabelle 6: Ergebnisse der Intervention nach Jahren.....	43
Tabelle 7: Auswertung der Schritte der Mechanischen Rekanalisation.....	44
Tabelle 8: Basisparameter der Gesamtpopulation	45
Tabelle 9: Basisparameter der Subgruppen	46
Tabelle 10: Vorerkrankungen der Gesamtpopulation.....	46
Tabelle 11: Vorerkrankungen der Subgruppen	48
Tabelle 12: Gerinnungstherapie der Gesamtpopulation.....	49
Tabelle 13: Gerinnungstherapie der Subgruppen	49
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Medikation der Gesamtpopulation	50
Tabelle 15: Kardiovaskuläre Medikation der Subgruppen.....	50
Tabelle 16: Übrige Medikation der Gesamtpopulation	50
Tabelle 17: Übrige Medikation der Subgruppen.....	51
Tabelle 18: Entzündungsparameter der Gesamtpopulation	51
Tabelle 19: Entzündungsparameter der Subgruppen	51
Tabelle 20: Gerinnungsparameter der Gesamtpopulation	52
Tabelle 21: Gerinnungsparameter der Subgruppen.....	52
Tabelle 22: Zeitliche Faktoren der Gesamtpopulation.....	52
Tabelle 23: Zeitliche Faktoren der Subgruppen	53
Tabelle 24: Intravenöse Lysetherapie in der Gesamtpopulation	53
Tabelle 25: Intravenöse Lysetherapie in den Subgruppen.....	54
Tabelle 26: CT-morphologische Parameter in der Gesamtpopulation.....	54
Tabelle 27: CT-morphologische Parameter in den Subgruppen	54
Tabelle 28: Verschlusslokalisation und Symptomausprägung in der Gesamtpopulation.....	55
Tabelle 29: Verschlusslokalisation und Symptomausprägung in den Subgruppen.....	56
Tabelle 30: Thrombuszusammensetzung der Gesamtpopulation	56
Tabelle 31: Vorschlag einer künftigen Klassifikation für frustrane Rekanalisationsversuche. In Anlehnung an KAESMACHER et al. (2018).....	66

8 ANHANG

Untersuchungsbogen und Lyseprotokoll der Klinik für Neurologie am UKS

UNIVERSITÄTSKLINIKUM



DES SAARLANDES

Neurologische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. K. Faßbender

Checkliste Lyse, Neurologie Homburg

Patient Name / Patientenaufkleber

Klinik dokumentieren:

Was ist passiert?			
NIHSS bei Aufnahme		MRS bei Aufnahme	
Vorerkrankungen			
Medikation			
Bei Sekundärverlegung		NIHSS extern	
Falls auswärts lysiert		Uhrzeit Lysebeginn	
Verbessert <input type="checkbox"/>		Verslechtert <input type="checkbox"/>	
		Dosis rtPA [mg]	
		Unverändert <input type="checkbox"/>	

Zeiten dokumentieren:

Symptombeginn		Datum/Uhrzeit		geschätzt		Wake-up stroke	
Unklar (zuletzt gesund gesehen)						Datum/Uhrzeit	
Ankunft Klinik HOM						Datum/Uhrzeit	
CCT HOM		Uhrzeit		CT-A HOM		Uhrzeit	
Lysebeginn HOM		Uhrzeit		Dosis rtPA [mg]		Keine Lyse	
Thrombektomie/DSA: Leistenpunktion (=Groin-Time)		Uhrzeit		Keine Thrombektomie		TICI	
Zeitpunkt Rekanalisation (Abschlussbild DSA)		Uhrzeit					

Indikationstellender Facharzt/Oberarzt:

Aufklärung: Patient Angehörige nicht möglich

Inhalt Aufklärung:

Name/Unterschrift durchführender Arzt:

Lyse-Ausschlusskriterien relativ	absolut	
	Ja	Nein
Zeitfenster unklar, wake up stroke		Zeit seit Symptombeginn > 4,5 Std.
Alter <18Jahre oder >80Jahre		Hirnblutung im CCT/MRT
schweres Mediasyndrom		Hirnblutung in der Anamnese
Thrombozytenzahl <100.000 µ/L		Manifeste / kürzliche schwere Blutung
Heparin-gabe <48 Std. und PTT-Verläng.		Symptome einer SAB
Blutglukose <50 mg/dl oder >400 mg/dl		Intrakranielles Aneurysma / AVM
Schlaganfall letzte 3 Monate		Nicht behandelbarer Blutdruck >185/110
geringe neurolog. Defizite / rasche Besserung		intrakranielle/-spinale OP letzte 3 Monate
Krampfanfall bei Symptombeginn		Einnahme Marcumar® mit INR >1,7
größere Operationen/schwere Traumen <3 Monate (RS mit Fachkollegen)		Einnahme von NOAK letzte 48 Std.
Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko		Wesentl. Gerinnungsstör. letzte 6 Monate
Diabetiker mit Z.n. Schlaganfall		bakterielle Endo-/Perikarditis, Meningitis
SHT/letzte 3 Monate		Entbindung in den letzten 10 Tagen
traumatische externe CPR vor <10 Tagen		nicht abgeheilte Ulzera GI-Trakt
Punktion nicht komprimierbares Blutgefäß		Ösophagusvarizen, akute Pankreatitis
		Schwere Lebererkr.

NIHSS-Score, wie er am UKS erhoben wird. Nach Brott et al., 1989

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen und reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (0) beide Fragen richtig beantwortet. (1) eine Frage richtig beantwortet. (2) keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) beide Aufforderung richtig befolgt. (1) eine Aufforderung richtig befolgt. (2) keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augermuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt. (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i>
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i>
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal, kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) normal, keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

Modified Rankin Scale (MRS):

0 = keine Symptome; 1 = kann alle gewohnten Aufgaben/Aktivitäten verrichten; 2 = geringgradige Funktionseinschränkung, braucht aber keine Hilfe; 3 = mäßiggradige Einschränkung, kann nicht alles allein, kann ohne Hilfe gehen; 4 = mittelschwere Funktionseinschränkung, kann nicht gehen; 5 = bettlägerig, inkontinent, komplett pflegebedürftig; 6 = Tod

9 PUBLIKATIONEN

Es kam nach Auswertung der Ergebnisse zu einer Publikation im Journal for Neurological Science.

Heider DM, Simgen A, Wagenpfeil G, Dietrich P, Yilmaz U, Muhl-Benninghaus R, Roumia S, Fassbender K, Reith W, Kettner M (2020) Why we fail: mechanisms and co-factors of unsuccessful thrombectomy in acute ischemic stroke. Neurol Sci. 2020 Jan 23. doi: 10.1007/s10072-020-04244-5. [Epub ahead of print]

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden außerdem zur Präsentation als Posters auf der European Stroke Organisation and World Stroke Organisation Conference 2020 (ESO-WSO-Conference 2020) in Wien angenommen. Durch die COVID-19-Pandemie bedingt wurde der Kongress von Mai auf November 2020 verschoben.

D. Heider, A. Simgen, G. Wagenpfeil, P. Dietrich, U. Yilmaz, R. Mühl-Benninghaus, S. Roumia, K. Fassbender, W. Reith, M. Kettner

MECHANISMS OF UNSUCCESSFUL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE: RESULTS OF A RETROSPECTIVE SINGLE CENTER STUDY WITH 100 FAILED INTERVENTIONS.

10 DANKSAGUNG

Zunächst gebührt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation, sein Vertrauen in meine Tätigkeit und seine motivierenden Worte im Rahmen zahlreicher Gespräche.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Herrn Dr. med. Michael Kettner, der jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mich von Anfang an tatkräftig unterstützte, insbesondere mit methodischem und fachspezifischem Wissen und Literaturhinweisen. Die kurzen Wege und deine unkomplizierte Art machten die Zusammenarbeit sehr angenehm. Michael, ohne dich wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Ebenso möchte ich mich bedanken bei allen Ärzten und Mitarbeitern der Klinik für Neuroradiologie für ihre Hilfsbereitschaft bei den Problemen des Alltages.

Speziell gilt dieser Dank dem Oberarzt Dr. med. Andreas Simgen für seine Gedanken zur Interpretation und für die zahlreichen wertvollen Einblicke im Rahmen der Workshops zur interventionellen Schlaganfalltherapie am Silikon- und Tiermodell. Deine unermüdlichen Tipps beim Verfassen meiner ersten Publikation mit allen Hürden waren mir eine große Hilfestellung.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Prof. Dr. med. Walter J. Schulz-Schaeffer für die Bereitstellung der neuropathologischen Befunde bzw. Proben und Unterstützung bei deren Auswertung. Die Zusammenarbeit mit Ihnen war inhaltlich und menschlich sehr bereichernd.

Danke auch an Herrn Prof. Dr. Klaus Faßbender und die Mitarbeiter der Klinik für Neurologie für die Überlassung der Daten aus Arztbriefen und Patientenakten.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung gebührt Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes ein herzlicher Dank, ebenso für die Hilfe bei technischen Fragestellungen.

Ein Dankeschön geht auch an Herr Dr. Martin Backes für die Einrichtung der Zugänge und Einarbeitung in die Klinik-Software.

Danke auch an meinen Bruder Fabian für das Korrekturlesen der Arbeit.

Große Dankbarkeit und Liebe empfinde ich für meine Verlobte Diana. Dein offenes Ohr und insbesondere dein Verständnis, deine Kritik und dein Lob waren mir eine sehr große Hilfe bei dieser Arbeit.

Und zu allerletzt möchte ich natürlich meinen Eltern und meiner Familie danken, die mich bis hierher begleitet und unterstützt haben. Danke für all die Motivation und Unterstützung während meines Studiums und der Promotion.

11 LEBENSLAUF