

Aus der Klinik für Neurologie am Klinikum Ingolstadt

Direktor: Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn

**Aktuelle Aspekte der pharmako-mechanischen  
Rekanalisation von Gefäßverschlüssen bei aku-  
tem Hirninfarkt**

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ana-Lioara Arva

aus Ingolstadt

Würzburg, November 2014

**Referent: Prof. Dr. Günter Ochs**  
**Koreferent: Prof. Dr. László Solymosi**  
  
**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.08.2015**

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Definition .....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Therapieoptionen - eine Literaturübersicht.....	2
1.4. Zielsetzung dieser Arbeit.....	9
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1 Übersicht.....	10
2.2 Prä-interventionelle Datenerfassung.....	10
2.3 Post-interventionelle Datenaufnahme.....	11
2.4 Patientenkollektiv.....	12
2.4.1 Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des Verlaufes.....	13
2.4.1.1 Klinische Verlaufsparemeter .....	13
2.4.1.2 Apparative Diagnostik.....	14
2.4.2 Therapieverfahren .....	19
2.4.2.1 Intravenöse Lysetherapie.....	19
2.4.2.2 Intraarterielle Lysetherapie.....	20
2.4.2.3 Indikationen für eine Thrombolyse .....	20
2.4.2.4 Kontraindikation für eine Thrombolyse.....	20
2.5 Statistische Analyse .....	22
2.6 Ethik.....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	24
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	24
3.1.2 Vorerkrankungen und Ätiologie der zerebralen Ischämie.....	25
3.1.3 Neurologischer Status bei Aufnahme.....	27
3.1.4 Prä-interventionelle Diagnostik .....	29
3.1.4.1 Bildgebende Diagnostik und Verschlusslokalisation .....	29
3.1.4.2 Zeitverlauf .....	30
3.2 Endovaskuläre Therapie .....	31

3.2.1	Mechanische Rekanalisation und eingesetzte Werkzeuge .....	31
3.2.2	Pharmakologischer Ansatz und Kombinationstherapie .....	33
3.2.3	Dauer der Intervention .....	34
3.2.4	Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation .....	35
3.2.5	Prozedurale Komplikationen .....	35
3.2.6	Post-interventioneller Gefäßstatus .....	36
3.2.7	Post-interventionelle Neuroprotektion durch Hypothermie .....	38
3.3	Beschreibung des Outcomes .....	40
3.3.1	Mortalität .....	40
3.3.2	Blutungskomplikationen .....	41
3.3.3	Klinisches Behandlungsergebnis im Verlauf .....	43
3.3.3.1	Klinisches Ergebnis nach der Akutphase .....	43
3.3.3.2	Klinisches Ergebnis nach Rehabilitation .....	45
3.3.3.3	Klinisches Ergebnis nach Subgruppen .....	47
3.3.3.4	Prädiktoren des klinischen Behandlungsergebnisses .....	54
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>57</b>
4.1	Ergebnisdiskussion .....	58
4.1.1	Rekanalisationsergebnisse .....	58
4.1.2	Outcome .....	60
4.1.2.1	Rehabilitationsergebnis .....	60
4.1.2.2	Mortalität .....	63
4.1.2.3	Intrazerebrale Blutungen .....	64
4.2	Methodendiskussion .....	65
4.2.1	Studiendesign .....	65
4.2.2	Patienten- und Parameterselektion .....	65
4.3	Ausblick .....	66
4.3.1	Systemische Thrombolyse .....	66
4.3.2	Endovaskuläre Rekanalisationsbehandlung .....	69
4.3.3	Neuroprotektive Ansätze .....	71
4.3.4	Hämodynamische Augmentation und biophysikalische Ansätze .....	72
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>76</b>

<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>95</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>104</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>105</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AbESTT-II Studie	Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke
ADSR	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register
AOL	Arterial Occlusive Lesion Score
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AB	Arteria basilaris
ACP	Arteria cerebri posterior
ATLANTIS	AlteplaseThrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATTEST	Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CCT	kraniale Computertomographie
Clotbust-ER Studie	Trial of the Combined Lysis of Thrombus With Ultra Sound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke
CUFFS Studie	Safety Study of External Counterpulsation as a Treatment for Acute Ischemic Stroke
DWI	Diffusion weighted imaging
DEDAS	Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke
DIAS	Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study

ECASS 4/EXTEND Studie	European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits
EXTEND Studie	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
EXTEND-IA Studie	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial
FDA	Food and Drug Administration
HT	Hämorrhagische Transformation
ICH	Intrazerebrale Blutung
IMPACT-24 Studien	Implant for Augmentation of Cerebral Blood Flow Trial, Effectiveness and Safety in a 24 Hour Window
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	MR-Angiographie
mRS	Modifizierte Rankin Skala
mTIMI	Modifizierte Thrombolysis in Myocardial Infarktion Skala
NIHSS	National Institute of Health Stroke Skala
NINDS tPA Trial	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue plasminogen activator trial
Pass Studie	PG2 Injection 500 mg in Acute Stroke Study
PROACT-II Studie	Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke
PH	Parenchymales Hämatom
PTA	Percutane transluminale Angioplastie
PWI	Perfusion weighted imaging
rt-PA	Recombinanter Gewebsplasminogenaktivator
SaTIS Studie	Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke
SENTIS Studie	Safety and Efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke Trial

sICH	Symptomatische intrazerebrale Blutung
SWIFT Studie	Solitaire With The Intention For Thrombectomy
SWIFT-PRIME Studie	Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Is- Chemic Stroke
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction Skala
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarktion Skala
THERAPY Studie	Assess the Penumbra System in the Treatment Of Acute Stroke
TREVO 2 Studie	Thrombectomy Revascularisation of Large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke
THRACE Studie	Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke
TNK	Tenecteplase
WAKE-UP Studie	Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
WHO	Weltgesundheitsorganisation



# **1. Einleitung**

## **1.1 Definition**

Als ischämischer Schlaganfall wird ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zugrunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen. Die Ursachen ischämischer Schlaganfälle schließen thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen ein.

## **1.2 Epidemiologie**

Der Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und ist eine der führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität weltweit (Veltkamp u.a. 2012, S. 2). Nach Abschätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist der Schlaganfall die zweihäufigste Todesursache weltweit mit geschätzten 5,7 Million Todesfällen im Jahre 2004 (Mathers u.a. 2009, S. 18).

In Deutschland ereignen sich jährlich ca. 196000 erstmalige Schlaganfälle, hinzu kommen noch 66 000 Schlaganfallrezidive, sodass jährlich von circa 262000 Patienten mit Schlaganfall in Deutschland auszugehen ist (Heuschmann u.a. 2010, S. 334). Die altersstandardisierten Inzidenzraten des Schlaganfalls sind bei Männern höher als bei Frauen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung erleiden jedoch in Absolutzahlen mehr Frauen als Männer einen Schlaganfall (Reeves u.a. 2010, S. 916).

Der Schlaganfall ist vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters. Etwa die Hälfte aller erstmaligen Schlaganfälle in Europa ereignen sich bei Personen über 75 Jahre (The EROS Investigators 2009, S. 1560).

In Deutschland ist der Schlaganfall nach Herz- und Krebserkrankungen mit ca. 7% aller Todesfälle die dritthäufigste Todesursache. Im Jahre 2011 wurde in der offiziellen Todesursachenstatistik bei circa 59000 Todesfällen ein Schlagan-

fall als Todesursache angegeben (Statistisches Bundesamt 2011, S.31). Zudem ist der Schlaganfall die häufigste Ursache erworbener Behinderung im Erwachsenenalter, 3 Monate nach dem Ereignis weisen ca. 25% der Überlebenden schwere Einschränkungen auf und er hinterlässt bei 35-55% der Überlebenden eine bleibende Behinderung (Ward u.a. 2005, S. 265). Nach den Ergebnissen des „Erlangen Stroke Projektes“ lag die Sterblichkeit nach erstmaligem Schlaganfall innerhalb der ersten 28 Tage bei 19,4%. Ein leichter Anstieg der Mortalitätsraten ist nach einem Monat und einem Jahr mit einer Sterblichkeit von jeweils 28,5% und 37% zu verzeichnen (Kolominsky-Rabas 1998, S. 2503f.). Bei einer Erkrankung mit solcher Häufigkeit und Behinderungspotential sind die ökonomischen Auswirkungen nicht unerheblich. Aktuell wurden in den USA, im Jahre 2007 die Kosten für einen Schlaganfallpatienten in Höhe von \$7657 geschätzt. Die Lebenszeitkosten nach Auftreten eines Schlaganfalls betragen \$140.048 (Roger u.a. 2012, S. e75). Erhebungen schätzen, dass derzeit etwa 3% aller Gesundheitsausgaben in Europa für die Folgen von Schlaganfällen ausgegeben werden. Das entspricht 0,27% des Bruttoinlandproduktes in Industrienationen (Evers u.a. 2004, S. 1212). Die Langzeitkosten nach Auftreten eines Schlaganfalles liegen in Europa bei 30.000-60.000 Euro (Truelsena u.a. 2005, S. 82). In Deutschland werden die direkten Kosten für die Versorgung von Patienten mit erstmaligem ischämischen Hirninfarkt im ersten Jahr auf 18.517 Euro geschätzt. Hochrechnungen zufolge, werden in den nächsten 20 Jahren die direkten Kosten für die Versorgung aller Schlaganfallpatienten bis 108 Millionen Euro betragen (Kolominsky-Rabas u.a. 2006, S. 1181).

### **1.3 Therapieoptionen – eine Literaturübersicht**

Die nach Schlaganfall anfallenden Langzeitkrankheitskosten stellen eine erhebliche ökonomische Belastung für das deutsche Gesundheitssystem dar. Diesen Auswirkungen steht gegenüber, dass die Behandlungsmöglichkeiten immer noch begrenzt sind. Die intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA, rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator) ist derzeit als einzige, erwiesenermaßen effektive und spezifische Therapie in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls zugelassen. Das NINDS tPA Trial (The National Institute of

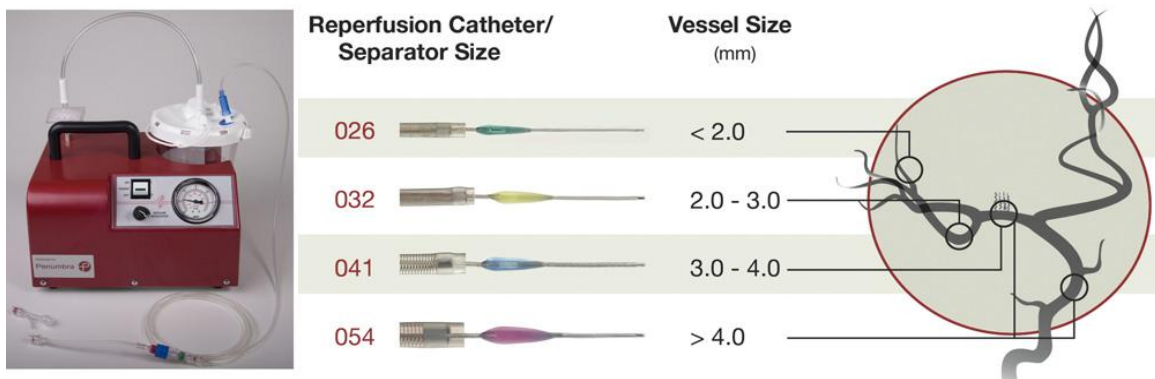
Neurological Disorders and Stroke tissue plasminogen activator trial) war unbestritten ein Meilenstein in der Evaluation einer Akuttherapie für den ischämischen Schlaganfall und die erste Studie die einen Erfolg der Therapie mit rt-PA belegen konnte. Die Therapieeffektivität basierte auf die intravenöse Verabreichung von 0,9mg/kg rt-PA innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn (The NINDS rtPA Stroke Study Group 1995, S. 1585). Anhand der favorablen Ergebnisse dieser Studie (deutlich verbessertes Outcome nach 90 Tagen mit einer leichten Erhöhung der Rate intrazerebraler Blutungen) erteilte die FDA (Food and Drug Administration) die Zulassung für rt-PA zur systemischen Lysetherapie 1996 in den USA und im Jahre 2000 in Deutschland (Ringelstein 2007, S. 172). Trotz der Verfügbarkeit dieser kausalen Therapie, der steigenden Zahl an Stroke Units und der zahlreichen telemedizinischen Projekte, die auch kleinere Krankenhäuser ohne eigene Neurologie an die qualifizierte Schlaganfallversorgung anzubinden versuchen, erhalten derzeit, wenngleich der Prozentsatz lysierter Patienten kontinuierlich zunehmend ist, in den regionalen Schlaganfallregister der ADSR (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register) zwischen 7-10% aller Patienten mit der Diagnose Hirninfarkt eine intravenöse Thrombolysebehandlung (2008)(Heuschmann u.a. 2010, S. 336). Das Hauptproblem ist, dass die Mehrheit der Patienten die Klinik erst nach Überschreiten des 4,5-Stunden-Zeitfensters erreicht und bei einem weiteren Teil der Symptombeginn nicht klar ist, vor allem wenn der Patient mit den Symptomen erwacht ist (Barber u.a. 2001, S. 1017). Im nächsten Schritt nach der Zulassung konzentrierten sich die Bemühungen der Arbeitsgruppen auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit im erweiterten Zeitfenster. Eine im Jahr 2004 durchgeführte Metaanalyse der großen mit rt-PA durchgeführten Studien (ATLANTIS, ECASS I und II, NINDS) zeigte einen positiven Effekt von i.v. Alteplase bis zu 4,5 Stunden ab Symptombeginn (Hacke u.a. 2004, S. 772). Die ECASS III Studie konnte, trotz leichten Anstiegs der Rate intrazerebraler Blutungen, die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn (Hacke u.a. 2008, S. 1325) belegen und führte zur Zulassung im erweiterten Zeitfenster. Die randomisierten Studien zur intravenösen Thrombolyse ließen neben dem Erfolg auch eine limitierte

Therapieeffektivität vermuten: 31% der Patienten in der ECASS II Studie hatten trotz Lysetherapie nach 90 Tagen Werte von 4-6 auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) (Hacke u.a. 1998, S. 1248). Eine Ursache hierfür ist, dass intravenös verabreichtes rt-PA nicht in allen Fällen zu einer Wiedereröffnung der verschlossenen Hirnarterie führt, sodass nicht jeder Patient von einer intravenösen Thrombolyse profitiert. Die Wirksamkeit liegt, in Abhängigkeit von der Lokalisation, gesehen als Rekanalisationsraten, bei Verschluss proximaler Hirnarterien zwischen 13% an der Arteria carotis interna und 41% am Mediahauptstamm (Wolpert u.a. 1993, S. 7). Die niedrige Rekanalisationsrate dürfte mit der Thrombusgröße zusammenhängen: so konnte der Hauptstamm der Arteria cerebri media mittels intravenöser Thrombolyse erfolgreich rekanalisiert werden, wenn die Thrombuslänge unter 5 mm war und lediglich bei 1% der Patienten bei denen die Thrombuslänge mehr als 8 mm betrug (Riedel u.a. 2011, S. 1776). Dementsprechend weisen die Verschlüsse der A. carotis interna die niedrigsten Rekanalisationsraten auf. Darüber hinaus können viele Patienten aufgrund weiterer Kontraindikationen (zum Beispiel Antikoagulanzenbehandlung, vorhergehende Punktionen oder Operationen) nicht mittels intravenöser Thrombolyse behandelt werden. Diese Situation begründete die Motivation zur kontinuierlichen Erforschung und Erprobung neuer Therapieansätze für die Behandlung des akuten Schlaganfalls.

Ein erster Schritt in Richtung einer Therapieoptimierung war die intraarterielle Thrombolyse. Die PROACT-II Studie (Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke) verglich die intraarterielle Infusion von pro-Urokinase bei Mediaerschlüssen mit alleiniger Heparin-gabe. Sowohl die Rekanalisationsraten (66% vs. 18%) als auch das klinische Outcome (40% vs 25% mit mRS 0-2) waren im pro-Urokinase-Arm statistisch signifikant besser als im Heparin-Arm (Furlan u.a. 1999, S. 2007). In der Folge, entwickelte sich die endovaskuläre Therapie weiter indem mechanische Manöver zum Einsatz kamen. Der Übergang zu einem mechanischen Verfahren wurde durch das EKOS-System markiert. Das EKOS-System ist ein Mikrokatheter über den intraarteriell Thrombolytika appliziert werden können und der additiv durch eine integrierte Ultraschallquelle zur Thrombusfragmentierung beiträgt (The IMS II Trial

Investigators 2007, S. 2129f). Im nächsten Schritt wurden verschiedene mechanische Ansätze perfektioniert. Bei der mechanischen Thrombektomie wird auf eine intraarterielle Medikamentengabe entweder vollständig verzichtet oder sie wird nur ergänzend eingesetzt. Eine Vielzahl unterschiedlicher Thrombektomie-Werkzeuge wurde in den vergangenen Jahren entwickelt, erprobt und zugelassen. Diese Instrumente zur Thrombusentfernung können anhand der Einwirkungskräfte auf den Thrombus in 3 Gruppen unterteilt werden: proximale, distale und Stent-Retriever-Systeme.

Die proximalen Systeme bestehen aus einem Mikrokatheter, der bis zum proximalen Ende des Thrombus vorgeführt wird und durch negativen Druck, erzeugt mittels Aspiration mit einer 50 ml Spritze, zur Bergung des Thrombus führt (Gralla u.a 2012, S. 281). Eine Weiterentwicklung dieser Technik wird beim Penumbra-Verfahren, basierend auf mechanischer Thrombuszerkleinerung (Separator) mit einem an der Spitze konisch aufgetriebenen Draht und anschließende Entfernung der resultierten Fragmente durch ein Absaugkatheter an einer Vakuumpumpe angeschlossen, eingesetzt.

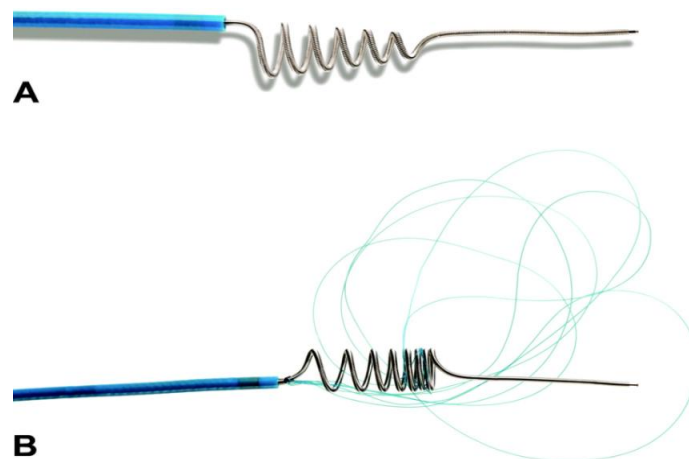


**Abbildung 1. Penumbra- Absaugsystem. Penumbra- Absaugkatheter in verschiedenen Größen mit den dazugehörigen Separatoren (Penumbra Inc.)**

Das Penumbra-System wurde prospektiv in einer Studie an 125 Patienten evaluiert (Penumbra Pivotal Stroke Trial). Bei 81,6% war die Rekanalisation erfolgreich, die Rate symptomatischer Blutungen lag bei 11,2% und 25% hatten ein gutes klinisches Outcome nach 90 Tagen. Die Mortalität betrug 33% und eine schwere Behinderung resultierte bei 42% der Patienten (The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009, S. 2762, 2764). Anhand der Ergebnisse dieser

Studie erteilte die FDA die Zulassung zur Revaskularisationstherapie bei akutem Schlaganfall im Jahre 2008.

Bei den distalen Thrombektomie-Systemen wird der Mikrokatheter durch den Thrombus geführt, die Entfaltung erfolgt distal vom Thrombus. Die distalen Systeme sind in elongierten und geschlängelten Gefäßsystemen technisch einfacher zu navigieren, gehen aber häufiger mit Gefäßspasmen und Verletzungen der Gefäßwand einher (Gralla u.a. 2012, S. 282). Verwendet wurden schlingen-, bürsten-, körbchen- oder zangenförmige Instrumente, mit denen der Thrombus mobilisiert und gefasst werden soll, um ihn dann zu entfernen. Der MERCI-Retriever ist ein korkenzieherartig gewundener Draht mit Form-Gedächtniseigenschaften, der so konzipiert wurde dass der gesamte Thrombus aus dem Gefäß herausgezogen werden kann (Gobin u.a. 2004, S. 2849).

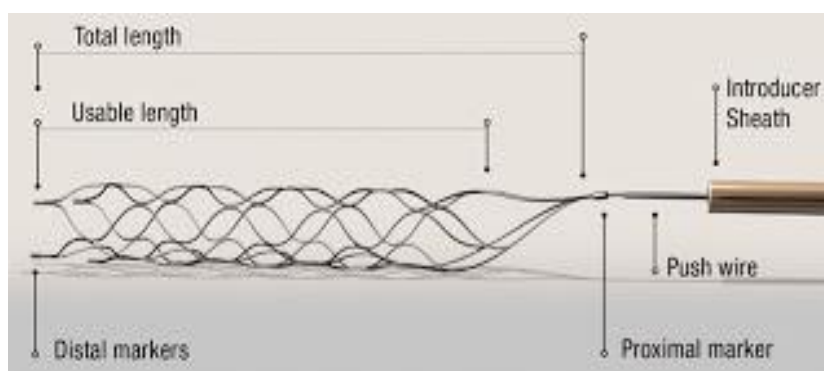


**Abbildung 2. Zwei Generationen des MERCI-Retrievers.**

In der initialen Studie (der MERCI Trial) mit 151 Patienten wurde in 48% der Fälle eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht. Die Rate klinisch relevanter Komplikationen lag bei 7,1%. Bei 7,8% der Patienten kam es zu einer symptomatischen Blutung. Die Mortalität betrug 43,5%. Ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0-2) war bei 27,7% aller Patienten zu verzeichnen (Smith u.a. 2005, S. 1434, 1435). Die Einführung des MERCI-Retrievers erfolgte nach Zulassung der FDA im Jahre 2004 als erstes Thrombektomie-System für die Behandlung des akuten Schlaganfalls.

Andere Systeme, konzipiert und verwendet als Instrumente für die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung, wurden nie in größeren Studien evaluiert. Hierunter sind körbchenartige Thrombusfänger („Catch“), Gefäßbürsten („phenox pCR und CRC“) und Werkzeuge, die ursprünglich zur Entfernung von Fremdkörpern gedacht waren („Snare“, „Alligator“) zu nennen (Kurre u.a. 2012, S. 531).

Die Stent-Retriever stellen die neueste Entwicklung in der endovaskulären Schlaganfalltherapie dar. Es handelt sich um selbstexpandierbare Stents, die fest auf einem Mikrodraht montiert sind, sodass sie wieder aus dem Gefäßsystem entfernt werden können. Mit den Stent-Retrievern soll, die hohe Rekanalisationsrate und die sofortige Wiederherstellung des Flußes im Rahmen der temporären Stentimplantation mit den Fähigkeiten eines Thrombektomie-devices, den Thrombus definitiv aus dem Gefäß zu entfernen, kombiniert werden. Der erste Stent-Retriever, der für die Akuttherapie des Schlaganfalls eingesetzt wurde, war der Solitaire-Stent. Im Jahre 2008 wurde zum ersten Mal der für die Aneurysmabehandlung konzipierte Stent, Solitaire, zur Thrombektomie eingesetzt.



**Abbildung 3. Solitaire-FR-Stent**

Der innovative Aspekt bestand darin, den Stent vor der Entfernung nicht im Mikrokatheter einzufangen, sondern im entfaltenen Zustand durch das Gefäßsystem in den Führungskatheter zurückzuziehen. Der Thrombus verfängt sich dabei in den Maschen des Stents und wird vollständig entfernt (Perez u.a 2011, S. 3). Diese Vorgehensweise erwies sich als zuverlässig, wirksam und sicher und führte im Jahr 2009 zur Zulassung für die akute Schlaganfallbehandlung. Nach der Zulassung wurde eine Vielzahl von Fallserien publiziert. Die Rekanalisationsraten lagen in diesen Fallserien zwischen 88% und 100%, die

Rekanalisationszeit betrug 47-96 Minuten und die Rate guten klinischen Outcomes (mRS 0-2) war zwischen 25%-54% ( Brekenfeld u.a. 2011 S. 1271, Castano u.a. 2010 S. 1837, Costalat u.a. 2011 S. 1932, Liebig u.a. 2010, Mittef u.a. 2011 S. 1081, Mpotsaris u.a. 2011 S.117, Wehrsuetz u.a. 2011 S. 236). Mehrere Studien wurden zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit von Stent-Retrievern in Vergleich zu älteren Systemen initiiert. Die SWIFT Studie („Solitaire With The Intention For Thrombectomy“) war eine prospektive randomisierte Multicenterstudie mit geblindeter Outcome-Analyse. Die Studie verglich den Stent-Retriever Solitaire mit dem Merci-Device. Insgesamt wurden 113 Patienten eingeschlossen. Eine erfolgreiche Rekanalisation ohne Einblutung fand sich in 61% vs. 24% zugunsten von Solitaire, was sich in einem guten Outcome von 58% mRS 0-2 (vs. 33% bei Merci) widerspiegelte (Saver u.a. 2012, S. 1245). Der Solitaire-Retriever wurde auch in einer internationalen und prospektiven Studie, „ Solitaire FR Thrombectomy for Acute Revascularisation“ mit guten technischen und klinischen Ergebnissen evaluiert (Pereira u.a. 2013, S. 2805).

Seit der Zulassung von Solitaire in Jahre 2009 sind sechs weitere Stent-Retriever unterschiedlicher Anbieter auf den Markt gekommen: Trevo (Concentric), 3-D-Separator (Penumbra), Capture (Mindframe), pREset (Phenox), Aperio (Acandis), Revive (Codman).

Die TREVO 2 Studie („Thrombectomy Revascularisation of Large Vessel Occlusions in acute ischemic stroke“) war eine randomisierte multizentrische Studie, die den Stent-Retriever „Trevo Pro“ (Stryker Neurovascular, Fremont, USA) mit dem MERCI-Device verglich. Bei 178 eingeschlossenen Patienten, wurde der primäre Endpunkt (Reperfusion  $TICI \geq 2$ ) signifikant häufiger mit TREVO als mit MERCI erreicht (86% vs. 60%). Das Outcome war auch günstiger in der TREVO-Gruppe (mRS 0-2: 40% vs. 22%) (Nogueira u.a. 2012, S. 1235).

Mit der mechanischen Thrombektomie können jene akuten Schlaganfallpatienten behandelt werden, die für eine intravenöse Thrombolyse nicht in Frage kommen oder bei denen es nach einer solchen zu keiner Rekanalisation gekommen ist. Das Behandlungszeitfenster liegt mit 8 Stunden deutlich über dem



der intravenösen Thrombolyse. Mit den neuen Stent-Retrievern werden Rekanalisationsraten von über 90% erreicht, wobei sich gleichzeitig die Rekanalisationszeit signifikant verkürzt hat (Brekenfeld u.a. 2011, S. 1271). Ein weiterer Therapieansatz in der Akutbehandlung des Schlaganfalls stellen die GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten dar. Die hier in Frage kommenden Wirkstoffe sind Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban. Nachdem die AbESTT-II Studie ("Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients with Acute Ischemic Stroke") aufgrund einer signifikant erhöhten Rate symptomatischer und fataler intracerebraler Blutungen und ungenügender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen wurde (Adams u.a. 2008, S. 94), wurde Tirofiban in einer prospektiven, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie untersucht. In „Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke“, der SaTIS Studie, zeigte Tirofiban ein ausreichendes Sicherheitsprofil (i.e. keine Erhöhung der Rate intrazerebraler Blutungen) und eine Reduktion der Mortalität nach 5 Monaten, so dass eine weitere Evaluation gerechtfertigt erschien (Siebler u.a. 2011, S. 2391).

#### **1. 4 Zielsetzung dieser Arbeit**

Erfahrungen der Neurologischen Klinik am Klinikum Ingolstadt in der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls hinsichtlich der lokalen Thrombolyse sollen im Weiteren dargestellt werden. Um die Frage zu beantworten, ob der kombinierte pharmako-mechanisch-endovaskuläre Therapieansatz zu einer Verbesserung des Outcomes führen kann, wurde eine retrospektive Analyse aller lokaler intraarterieller Lysen, die zwischen 1 Januar 2010 und 31 Dezember 2012 in unserer Klinik durchgeführt wurden, initiiert. Dabei untersuchten wir den Einfluss der Art der Intervention, der Verschlusslokalisation und des Retriever-Systems auf das Auftreten von intrazerebralen Blutungen bzw. auf das klinische Ergebnis.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Übersicht**

Den Patientenakten entnommene Daten, die sich unter anderem aus Anamnese, klinischem Untersuchungsbefund, Labordiagnostik, Ultraschalluntersuchung und Auswertung von CT- und MRT-Bilder zusammensetzten, wurden in prä-interventionelle und post-interventionelle Daten unterteilt. Der Verlauf und Erfolg der intraarteriellen Lyse wurde anhand der Angiogramme retrospektiv beurteilt. Der Lyseerfolg wurde mit Hilfe der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Skala beurteilt. Post-interventionell wurden Daten von folgenden Untersuchungszeitpunkten gesammelt:

- innerhalb der ersten 24 Stunden,
- zwischen dem dritten und dem siebten Tag,
- bei Entlassung des Patienten bzw. Verlegung (z.B. in eine Rehabilitationsklinik) und
- nach Abschluss der Rehabilitation.

Diese Daten wurden retrospektiv aus den zur Verfügung stehenden Datenbanken gewonnen. Um eine zuverlässige und vergleichbare Beurteilung des neurologischen Zustandes zu jedem dieser Zeitpunkte dokumentieren zu können, wurde auf standardisierte Skalen zurückgegriffen (NIHSS und mRS).

### **2. 2 Prä-interventionelle Datenerfassung**

Die prä-interventionelle Datenerfassung beinhaltet Informationen, die bei der Erstdiagnose gewonnen wurden. Bei dieser Untersuchung wurde die Indikation für eine interventionelle Therapie geprüft und letztlich gestellt. Von jedem Patienten wurden aktuelle und anamnestische Daten erhoben, darunter: Alter, Geschlecht, relevante Vorerkrankungen, Kontraindikationen für eine Fibrinolyse, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Informationen zum Zeitpunkt des Symptombeginns. Der klinische Zustand der Patienten wurde anhand der oben genannten standardisierten Skalen erfasst und dokumentiert. Die Messung von Blutzucker, Blutdruck, Puls und Temperatur erfolgte routinemäßig. Eine Computertomographie oder Kernspintomographie des Schädels wurde zum Aufnah-

mezeitpunkt zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zur Beurteilung von Infarktfrühzeichen durchgeführt. Anhand einer CT- oder MR-Angiographie wurde die Gefäßsituation beurteilt. Dazu wurden die unterschiedlichen Verschlusslokalisationen, das Vorhandensein von leptomeningealen Kollateralen und die Ausbildung des Circulus arteriosus Willisii bestimmt. Ergänzend wurden die Dauer vom Auftreten der Symptome bis zum Beginn der Angiographie sowie die Zeit von der Aufnahme bis zur Angiographie („Door to DSA“- Zeit) als wichtige Parameter errechnet. Der Beginn der DSA wurde anhand des elektronisch erfassten Zeitpunktes auf der ersten DSA- Aufnahme (Maskenbild), festgelegt. Die Entscheidung über die Einleitung einer Bridgingtherapie und die Wahl der zur Bridging verwendeten Medikamente (rt-PA oder Tirofiban) wurde individuell getroffen.

### **2. 3 Post-interventionelle Datenaufnahme**

Anhand der Angiogramme wurde bei der intraarteriellen Lyse der neuroradiologische Verlauf und Erfolg beurteilt. Der Lyseerfolg wurde anhand der TIMI Skala eingeschätzt. Die Zeit von Beginn der Angiographie bis zur Rekanalisation oder Abbruch der Prozedur (bei erfolglosem Rekanalisationsversuch), Art der endovaskulären Therapie, die verwendeten mechanischen Instrumente und die benötigte Zahl der Passage zur erfolgreichen Rekanalisation, das Auftreten von Gefäßspasmen oder von prozedurbedingten Komplikationen sowie die Anlage eines Stents wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurden, neben den klinischen Verlaufsparemtern, die Entwicklung der Infarktgröße und neu aufgetretene Blutungen mittels der im Verlauf erfolgten computer- oder kernspintomographischen Kontrollen, erfasst.

Zur Abklärung der Schlaganfallätiologie wurde bei allen Patienten eine Langzeit-EKG- und Langzeit-Blutdruckmessung, eine transthorakale Echokardiographie sowie Labordiagnostik veranlasst. Bei jungen Patienten und bei Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren wurden zusätzlich eine Gerinnungsdiagnostik und eine transösophageale Echokardiographie vorgenommen. Die Ätiologie wurde anhand der TOAST-Kriterien verschlüsselt (Adams Jr. u.a. 1993, S.

36). Hierbei handelt es sich um eine Klassifikation in 5 ätiologische Gruppen wie folgt:

- Makroangiopathie: die Ursache wird als Makroangiopathie klassifiziert, wenn eine über 50% Stenose oder ein Gefäßverschluss vorliegt und keine Hinweise auf eine kardiale Ursache bestehen
- Kardial embolisch: wenn eine kardiale Emboliequelle nachgewiesen wurde (Vorhofflimmern, offenes Foramen ovale, Mitralklappenstenose, kardiale Thromben, ein Sick-Sinus-Syndrom, Vorhofmyxom, künstliche oder biologische Herzklappen)
- Mikroangiopathie: subkortikale lakunäre Infarkte können unter Mikroangiopathie klassifiziert werden; Makroangiopathie und kardiale Ursachen sollten ausgeschlossen werden
- Andere Ätiologie: bei Nachweis einer Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörung oder anderen Bluterkrankungen
- Unklare Ätiologie: wenn keine Ursache oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden wurden

Alle Komplikationen, die durch die Behandlung oder im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes entstanden sind, wurden dokumentiert. Die Einleitung und die Art der Anschlussheilbehandlung wurden ebenso erfasst. Die Informationen über den klinischen Verlauf nach der Rehabilitation wurden anhand der uns zugewandten Abschlussberichte nach der Anschlussheilbehandlung ausgewertet. Dabei wurden der klinische Zustand, die Alltagsrelevanz der Defizite sowie aufgetretene Komplikationen aufgezeichnet.

#### **2.4 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv besteht aus allen Patienten, die zwischen 1. Januar 2010 und 31. Dezember 2012 mit einer intraarteriellen Rekanalisationsbehandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs therapiert wurden. Eingeschlossen wurden in dieser retrospektiven Analyse alle Patienten, die mit den Symptomen eines schweren, akuten Schlaganfalles in den ersten 8 Stunden nach Beginn der Symptome zur Aufnahme kamen, bei denen eine intracerebrale Blutung

mittels eines bildgebenden Verfahrens ausgeschlossen wurde, und bei denen ein Gefäßverschluss an einem Hauptstamm der hirnversorgenden Arterien gesichert wurde.

## **2. 4.1 Untersuchungsmethoden zur Beurteilung des Verlaufs**

### **2. 4.1.1 Klinische Verlaufsparemeter**

#### **NIHSS**

Für wissenschaftliche Fragestellungen und zum Vergleich der Ergebnisse werden häufig standardisierte Skalen zur klinischen Beurteilung eingesetzt. Die NIH-Stroke Skala (National Institute of Health Stroke Scala, NIHSS) ist ein gebräuchliches Messinstrument zur semiquantitativen Erfassung fokalneurologischer Defizite beim Schlaganfall. Die NIHSS dient somit der Einschätzung des Schweregrades eines ischämischen Insults. Dabei kann die Skala sowohl als Verlaufsparemeter, als auch zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie verwendet werden. Es wird die Summe der Punkte aus den Items 1 bis 13 (Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeld, Motorik des Gesichts und der Extremitäten, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Neglect) gebildet (siehe Anhang). Maximal sind 42 Punkte (Koma oder Tod) möglich. Je höher die Punktzahl, desto schwerwiegender ist die Symptomatik des Infarktes (Brott u.a. 1989, S. 865).

#### **Modifizierte Rankin Skala (mRS)**

Die modifizierte Rankin Skala (mRS) ist eine Funktionsskala zur Erfassung der Behinderung nach einem Schlaganfall. Die Fähigkeit Alltagsaktivitäten zu bewätigen und die Hilfsbedürftigkeit des Patienten nach einem Schlaganfall sind mit einem Punktsystem von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) bewertet. Die mRS ist schnell zu erfassen und bietet eine recht zuverlässige Reproduzierbarkeit in der Einschätzung der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und von unterschiedlichen Untersuchern (Wolfe u. a. 1991, S. 1244). Zur Beurteilung des Outcomes wurde mRS  $\leq 2$  als ein günstiges, mRS= 3 als ein mäßiges und mRS 4-5 als schlechtes Outcome definiert.

## **Barthel-Index (BI)**

Der Barthel-Index (BI) evaluiert die Selbständigkeit des Patienten. Es werden jeweils 0 bis 15 Punkte für jedes Item vergeben, maximal sind 100 Punkte möglich. Es werden folgende Bereiche beurteilt: Essen, Baden, Waschen, An- und Auskleiden, Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Bewegung, Treppensteigen, Transfer. Der Vorteil dieser Skala ist seine einfache Durchführbarkeit. Er kann vor Beginn einer Behandlung, während der Akutphase aber auch nach Erreichen des maximalen Benefits bestimmt werden (Mahoney und Barthel 1965, S. 57).

### **2. 4.1. 2 Apparative Diagnostik**

Bei Patienten, die innerhalb des 4,5-Stunden-Fensters nach Beginn der Symptomatik eintreffen, erfolgt die bildgebende Diagnostik in erster Linie zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung. Dies kann mit vergleichbarer Sensitivität sowohl mittels CT als auch mittels MRT geschehen (Latchaw u.a. 2009, S. 3650).

## **Computertomographie (CCT)**

In der Schlaganfalldiagnostik dient die CCT in erster Linie dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. In der Computertomographie sind in der Regel erst etwa 2 Stunden nach Symptombeginn typische Ischämiefrühzeichen zu erkennen: Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes, verstrichene Sulci oder ein hyperdenses Mediazeichen (Muir u.a. 2006, S. 757). Die Vorteile der Computertomographie in der Akutphase des Schlaganfalles sind: breite Verfügbarkeit, geringer Aufwand bei der Patientenlagerung, schnellere Durchführbarkeit, bessere Möglichkeiten zum Monitoring der Vitalparameter während der Untersuchung sowie die Möglichkeit auch Patienten mit MRT-Kontraindikationen zu untersuchen (Thomalla u.a. 2009, S. 360). Bei schweren klinischen Syndromen (vorderer Stromgebiet-NIHSS >10, Basilaristhrombose), kann eine CT-Angiographie (CTA) angeschlossen werden, indem per Druckinjektion jodhaltiges Kontrastmittel intravenös verabreicht wird. Gefäßverschlüsse und hochgradige Stenosen im

extrakraniellen Abschnitt und im proximalen Abschnitt der intrakraniellen Arterien können sehr zuverlässig erfasst werden. Die Perfusions-CT (CTP) beruht auf der Messung der Gewebsperfusion nach Gabe eines Kontrastmittelbolus und ermöglicht die Identifikation von potenziell rettbarem Gehirngewebe (Thomalla u.a. 2009, S. 359). Nachteile der CCT sind die Verwendung von ionisierender Strahlung und von jodhaltigem Kontrastmittel für die CTA sowie die eingeschränkte Beurteilbarkeit einer ischämischen Läsion im Bereich des Hirnstammes wegen häufiger Artefakte. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass mit den üblichen Scannern nur ein Ausschnitt des Gehirns in der Perfusionsuntersuchung darstellbar ist (Leiva-Salinas und Wintermark 2010, S. 463).

Die CCT dient, neben der Diagnostik in der Akutphase auch der Verlaufsbeurteilung. Hier kommt der CCT eine wichtige Rolle in der Beurteilung von Blutungen (Größe, Verteilung und Aspekt) zugeschrieben. Die hämorrhagische Transformation eines Hirninfarktes ist im Spontanverlauf nicht selten. Anhand der ECASS II-Definition werden folgende Typen der Einblutung unterschieden (Larrue u.a. 2001, S. 439):

- HT Typ I (hämorrhagische Transformation Typ I) – kleinste, punktförmige Einblutungen im Infarktareal
- HT Typ II (hämorrhagische Transformation Typ II) – konfluierende Blutungen innerhalb der Infarktbegrenzung ohne raumfordernde Wirkung
- PH Typ I (parenchymales Hämatom Typ I) – Parenchymblutung die 30% des Infarktareals nicht überschreitet mit leichter raumfordernder Wirkung
- PH Typ II (parenchymales Hämatom Typ II) – Ausgedehnte Blutung, die 30% des Infarktareales einnimmt mit erheblicher raumfordernder Wirkung

In der Regel sind HT Typ I und II sowie PH Typ I asymptotische Blutungen, das PH Typ II ist aufgrund der raumfordernden Wirkung in der Regel symptomatisch.

## **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Schlaganfall-MRT liefert in einem Untersuchungsgang von ca., 10-15 Minuten Informationen über Ausmaß und Lokalisation der Ischämie, über den Gefäßstatus und über den Anteil an potenziell rettbarem aber vom Untergang bedrohtem Risikogewebe (Muir u.a. 2006, S. 763). Eine Schlaganfall-MRT-Untersuchung besteht dabei aus einer Kombination verschiedener MRT-Sequenzen: einer diffusionsgewichteten Sequenz („diffusion weighted imaging“, DWI), einer Perfusionsuntersuchung, („perfusion weighted imaging“, PWI), einer MR-Angiografie (MRA), einer blutungssensitiven Sequenz (T2\*-gewichtete Gradientenechosequenz) sowie einer konventionellen fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) oder T2-gewichteten Sequenz (Röther 2001, S. 129). Die DWI erlaubt bereits wenige Minuten nach dem Ereignis den Nachweis der Ischämie (Muir u.a. 2006, S. 758). Die PWI gestattet die Darstellung minderperfundierter Hirnanteile. Über das Missverhältnis zwischen einer (großen) Perfusionsstörung und einer (kleinen) Diffusionsstörung („PWI-DWI-Mismatch“) lässt sich vom Untergang bedrohtes Risikogewebe („tissue at risk of infarction“) als Korrelat der Penumbra abbilden (Schellinger u.a. 2010, S.180). Die MRA kann entweder mittels fluss-sensitiver Sequenzen („time of flight“, TOF) oder über die Gabe von Kontrastmittel („contrast enhanced“, CE-MRA) die extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien darstellen und einen eventuellen Gefäßverschluss nachweisen (Muir u.a. 2006, S.759). Die MRT ist insbesondere bei infratentoriell gelegenen Ischämien oder kleinen Ischämien hoch sensitiv – vor allem im Vergleich mit der CCT. Ferner bei Symptombeginn vor mehr als 4,5 Stunden oder bei Patienten ohne eindeutige klinischen Symptomen ist die MRT hilfreich in der differentialdiagnostischen Einordnung (DD: epileptischer Anfälle mit Todd'scher Parese, psychogene Lähmungen etc.) (Förster u.a. 2012, S. 1352). Die Nachteile der Kernspintomographie liegen in der Komplexität der Bildanalyse, der Einschränkungen bei instabilen Patienten und bei Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen Metallimplantaten sowie in der längeren Untersuchungsdauer im Vergleich zur Computertomographie (Leiva-Salinas und Wintermark 2010, S. 463).



Unter Abwägung aller individuellen Umstände ist die Methode zu bevorzugen, die am raschesten und zu jeder Zeit dem Zustand des Patienten angemessen und kosteneffektiv durchgeführt werden kann und die notwendigen diagnostischen Hinweise liefert (Hennerici u.a. 2012, S.6).

### **Angiographie**

Die konventionelle intraarterielle Angiographie (digitale Subtraktionsangiographie, DSA) wird zur Darstellung der arteriellen und venösen Blutgefäße eingesetzt. Dabei wird über perkutan ein Katheter transfemorale eingesetzt. Vor der Einführung der CCT war dies die einzige Methode, direkt oder indirekt Rückschlüsse auf intracerebrale Durchblutung zu ziehen. Nach wie vor gilt die DSA als Goldstandard zur Darstellung pathologischer Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße. Durch die verbesserte Bildqualität in der CTA und MRA hat die konventionelle Angiographie in der akuten Schlaganfalldiagnostik an Bedeutung verloren. Der größte Nachteil der Katheterangiographie liegt naturgemäß in ihrem invasiven Charakter, dem Risiko (Blutung, Infektion, Perforation etc.) und dem höheren logistischen Aufwand im Vergleich zu den nicht invasiven Methoden. Besondere Bedeutung besitzt die Katheterangiographie bei akuten Verschlüssen im hinteren Kreislauf oder bei Verschlechterung nach einer intra-venösen Thrombolysen zur Vorbereitung der endovaskulären Therapie (intraarterielle Lyse, mechanische Rekanalisation, Stentanlage) (Thomalla u.a. 2009, S. 362).

Das Ergebnis der Rekanalisation korreliert stark mit dem Outcome, somit ist das Rekanalisationsergebnis von Interesse in der endovaskulären Therapie. Zur Beurteilung der Durchblutung der zerebralen Gefäße vor und nach einem Rekanalisationsversuch wurden angiographische Skalen entwickelt, teils aus anderen interventionellen Bereichen und in Studien vergleichend geprüft (z. B. Thrombolysis in Myocardial Infarction Skala-TIMI, Thrombolysis in Cerebral Infarction Skala-TICI, Arterial Occlusive Lesion Score-AOL). In den meisten klinischen Schlaganfallstudien werden die Skalen TIMI und TICI eingesetzt (Zaidat u.a. 2012, S. 113).

- **Thrombolysis in Myocardial Infarction Skala (TIMI)**

**TIMI 0** – keine Durchblutung

**TIMI 1** – Durchsickern des Kontrastmittels ohne relevante Durchblutung

**TIMI 2** – partielle Durchblutung

**TIMI 3** – vollständige Durchblutung.

- **Thrombolysis in Cerebral Infarction Skala (TICI)**

**TICI 0** – keine Durchblutung

**TICI 1** – Durchsickern des Kontrastmittels distal des Verschlusses ohne Kontrastierung des distalen Kreislaufes

**TICI 2** – partielle Durchblutung, das Kontrastmittel passiert den Verschluss und füllt das distale Gefäßbett

**2a** – partielle Durchblutung mit Füllung von 2/3 des distalen Gefäßterritoriums

**2b**– Komplette Füllung des gesamten erwarteten Gefäßterritoriums, aber die Füllung ist langsamer als normal

**TICI 3** – komplette Durchblutung.

Von diesen vier Kategorien werden TIMI 0 und 1 sowie TICI 0 und 1 als fehlende Rekanalisation betrachtet und TIMI 2 und 3 sowie TICI 2 und 3 als erfolgreiche Rekanalisation klassifiziert.

### **Ultraschalldiagnostik**

Die Doppler- und Duplexsonografie ist die Methode der Wahl zum Screening auf pathologische Veränderungen der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Die transkranielle Doppler- und Duplexsonografie kann weitere Informationen über den Status der intrakraniellen Gefäße liefern und eignet sich insbesondere zum Monitoring der Dynamik von Gefäßveränderungen. Die modernen Ultraschallverfahren sind in nahezu jeder neurologischen Klinik verfügbar und gehören zur neurologischen Standarddiagnostik. Die extra- und transkranielle Farbduplexsonografie ist in multizentrischen Studien umfassend validiert und liefert unabhängig von Gerätetyp, Hersteller und Einsatzort vergleichbare Befunde mit hoher Sensitivität und Spezifität (Gerriets u.a. 2002, S.19). In der Versorgungsrealität ist die Ultraschalluntersuchung der Hirngefäße das Verfahren, welches am häufigsten in der Frühphase (<24h) eines Schlaganfalles zur Eva-

luation der extra- und intrakraniellen Gefäße eingesetzt wird. Die Vorteile der Ultraschalldiagnostik in der Akutphase eines Schlaganfalles liegen in ihrer sehr breiten Verfügbarkeit, der gleichzeitigen Erfassung der Stenosen oder Verschlüsse und deren hämodynamischen Folgen und in der dynamischen Darstellung der Prozesse während der Thrombolyse, im Sinne von Rekanalisation oder Reokklusion und Möglichkeit der Korrelation dieser mit dem klinischen Zustand. Nachteilig wirken sich Schallpenetrationsprobleme aus, die auch mit Ultraschallkontrastmittel nicht immer komplett beseitigt werden können. Ferner ist die Zuverlässigkeit der Untersuchung in Abhängigkeit von der Entfernungen vom Schallkopf, z.B. im Bereich des Basilariskopfes, deutlich eingeschränkt (Thomalla u.a. 2009, S. 361).

## **2. 4. 2 Therapieverfahren**

Derzeit ist die einzige zugelassene Therapie des akuten Schlaganfalles die intravenöse Gabe von rt-PA. Bei Verschluss der proximalen Gefäße kommt als individueller Heilversuch die intraarterielle Rekanalisation mittels Fibrinolyse, mechanischer Thrombolyse oder kombinierter Therapie in Frage.

### **2. 4. 2. 1 Intravenöse Lysetherapie**

Die intravenöse Behandlung mit rt-PA wird innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters zur Behandlung ischämischer Hirninfarkte (0,9 mg/kg KG, Maximum 90 mg, 10 % der Gesamtdosis als Bolus, die restlichen 90 % im Anschluss als Infusion über 60 Minuten) empfohlen. Die ECASS-3-Studie belegte die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA in einem Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Die Chance auf einen guten klinischen Ausgang ist dabei umso größer, je früher die Thrombolyse begonnen wird (Hacke u.a 2008, S. 1324). Studien belegen, dass die Therapie mit rt-PA zu einem signifikant besseren Ergebnis nach einem ischämischen Schlaganfall führt (Less u.a. 2010, S.1700).

#### **2. 4. 2. 2 Intraarterielle Lysetherapie**

Die intraarterielle Behandlung bei akuten Verschlüssen der intrakraniellen A. carotis interna, der proximalen A. cerebri media und der A. basilaris mit rt-PA oder Urokinase und/oder die mechanische Thrombusextraktion bewirken eine signifikant bessere frühe Rekanalisation und können als individueller Heilversuch angeboten werden (Veltkamp u.a. 2012, S. 7). Bei proximalen intrakraniellen Arterienverschlüssen stellen mechanische Thrombektomieverfahren eine hinsichtlich der Rekanalisationsrate effektivere Therapie als die intravenöse Thrombolyse dar. Der klinische Nutzen dieser Interventionen ist bislang aber nicht bewiesen (Broderick u.a. 2013, S 900).

Im Falle einer Gefäßstenose kann zur Gefäßdilataion eine percutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Ballon-Dilatation und Einbringen eines Stents erfolgen.

#### **2. 4. 2. 3 Indikation für eineThrombolyse**

Die Indikation für die Thrombolyse ist gegeben, wenn:

- Ein akutes anhaltendes oder rasch progredientes ischämisch bedingtes, behinderndes neurologisches Defizit vorliegt
- Der Beginn der Symptome in einem 4,5 Stunden-Zeitfenster liegt
- Das Alter des Patienten zwischen 18-80 Jahre liegt
- Eine qualitativ gute Computertomographie keine relevanten Ischämiefrühzeichen und keine intracerebrale Blutung nachweist
- Kontraindikationen fehlen

#### **2. 4. 2. 4 Kontraindikationen für eineThrombolyse**

Eine intravenöse oder intraarterielle Lysetherapie ist üblicherweise kontraindiziert in den folgenden Fällen:

- Symptombeginn nicht eruierbar
- Rasche und spontane Regredienz der Symptome, so dass der Patient bei Behandlungsbeginn ohne Beeinträchtigung, Funktionsstörung oder neurologische Ausfälle ist

- Ischämischer Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
- klinisch (z.B. NIHSS >25) bzw. durch geeignete bildgebende Verfahren nachgewiesener schwerer Schlaganfall
- Frühere intrakranielle Blutung
- Symptome oder Zeichen einer Subarachnoidalblutung
- schwerwiegende Blutungen (akut oder innerhalb der vergangenen 6 Monate)
- bekannte hämorrhagische Diathese
- orale Antikoagulanzen-therapie
- Medikamentös nicht senk- und kontrollierbarer Blutdruck von >185/110 mm Hg bei Therapiebeginn
- Blutzucker von <50 oder von >400mg/dl
- Thrombozytopenie von <100.000/mm<sup>3</sup>
- INR von >1,7 oder aPTT über dem Normalbereich
- Infektiöse Endokarditis (in Einzelfällen kann eine intraarterielle Thrombolyse und eine mechanische Rekanalisation erwogen werden)
- Epileptischer Anfall bei Symptombeginn
- Schwangerschaft
- Intrakranielle Tumoren
- CT oder MRT: Zeichen einer ausgedehnten irreversiblen Ischämie
- CT oder MRT: Hinweis auf eine intrakranielle arteriovenöse Malformation oder ein Aneurysma
- Dringender Verdacht auf Aortenaneurysma oder Perikarditis
- Intestinale Blutung oder Harnwegsblutung in den letzten 21 Tagen
- Grössere Operationen in den letzten 14 Tagen
- Lumbalpunktion in den letzten 7 Tagen
- Traumatische oder länger als 10 min dauernde Reanimation in den letzten 21 Tagen
- Punktion einer nicht komprimierbaren Arterie in den letzten 7 Tagen
- Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko

- Schwere Lebererkrankung einschließlich Leberversagen, Zirrhose, Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen) und akuter Hepatitis
- akute Pankreatitis
- nachgewiesene ulcerative Erkrankungen im Gastrointestinaltrakt innerhalb der vergangenen 3 Monate, Ösophagusvarizen, arterielle Aneurysmata, arteriovenöse Missbildungen

Durch die Entwicklung neuer diagnostischen und therapeutischen Methoden, werden viele der oben genannten Kontraindikationen als relativ betrachtet. Wenn z.B. mittels einer kernspintomographischen Untersuchung bei einem Patienten mit „Wake-up Stroke“ ein Mismatch zwischen Perfusion und Diffusion nachgewiesen wird, kann im Rahmen von internen Protokollen eine Thrombolyse als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Ferner kann bei Schwangeren eine Therapie mittels intraarterieller mechanischer Thrombektomie als individueller Heilversuch in Erwägung gezogen werden. Erniedrigte oder erhöhte Blutzuckerwerte stellen auch relative Kontraindikationen dar, da diese in der Regel durch geeignete Therapie korrigierbar sind. Das Vorliegen eines schweren Schlaganfalles (NIHSS  $\geq 25$ ) kann bei jüngeren Patienten eine off-label intraarterielle Therapie gerechtfertigen. Als absolute Kontraindikationen gelten weiterhin eine akute Blutung oder Gerinnungstörung mit Thrombozytopenie oder unter oraler Antikoagulation mit einem INR  $>1,7$ , eine größere Verletzung oder Operation in den letzten 3 Monaten, Tumoren, dissezierende Aortenaneurismen, frühere oder der Verdacht auf akute Hirnblutungen, die Punktion einer großen Arterie oder Lumbalpunktion.

## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten zur intraarteriellen Thrombolyse erfolgte mit dem *Statistical Package for the Social Sciences 20* (SPSS; Chicago, IL, USA). Für die deskriptive Statistik wurden sowohl Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen ermittelt, als auch Diagramme berechnet. Eine Normalverteilung der Parameter wurde bei einer Stichprobengröße  $>$  als 50 angenommen. Der Vergleich bestimmter Mittelwerte erfolgte mithilfe des zweistich-

proben t-Tests für abhängige Variablen. Korrelationen zwischen ordinalskalierten Variablen ohne linearen Zusammenhang wurden mithilfe des Spearman Korrelationstests und zwischen nominalskalierten Variablen mithilfe der Chi-Quadrat- und Fischer-Tests berechnet. Definitionsgemäß ist  $p < 0,05$  (\*) schwach signifikant,  $p < 0,01$  (\*\*) signifikant und  $p < 0,001$  (\*\*\*) hoch signifikant. Um herauszufinden welche Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome in unserem Patientenkollektiv haben, kam eine multiple logistische Regression zum Tragen.

Die Literaturrecherche erfolgte unter Zuhilfenahme von PubMed.

## **2. 6 Ethik**

Diese Analyse ist eine retrospektive epidemiologische Studie ohne personenbezogene Daten. Das Forschungsziel dient der Qualitätssicherung und wurde ohne zusätzliche belastende Untersuchungen für die Patienten erreicht. Vor diesem Hintergrund musste kein Votum der Ethik-Kommission eingeholt werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Anhand der retrospektiven Datenerhebung wurden 66 Patienten (36m = 54,55%; 30w = 45,45%), die zwischen Januar 2010 und Dezember 2012 in unserer Klinik mit den Symptomen eines akuten Schlaganfalles zur Aufnahme kamen und einer intraarteriellen Therapie unterzogen wurden, identifiziert. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 61.5 Jahren (Median 63; Spannweite 23-86 Jahre). Hieraus wurden drei Altersgruppen gebildet: <49 Jahre, 50-69 Jahre und  $\geq 70$  Jahre, die sich wie folgt verteilten: Altersgruppe 50-69 Jahre (n=31, 47%), Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre (n=22, 33,3%). Die wenigsten Patienten (n=13, 19,7%) gehörten der Altersgruppe <49 Jahre.

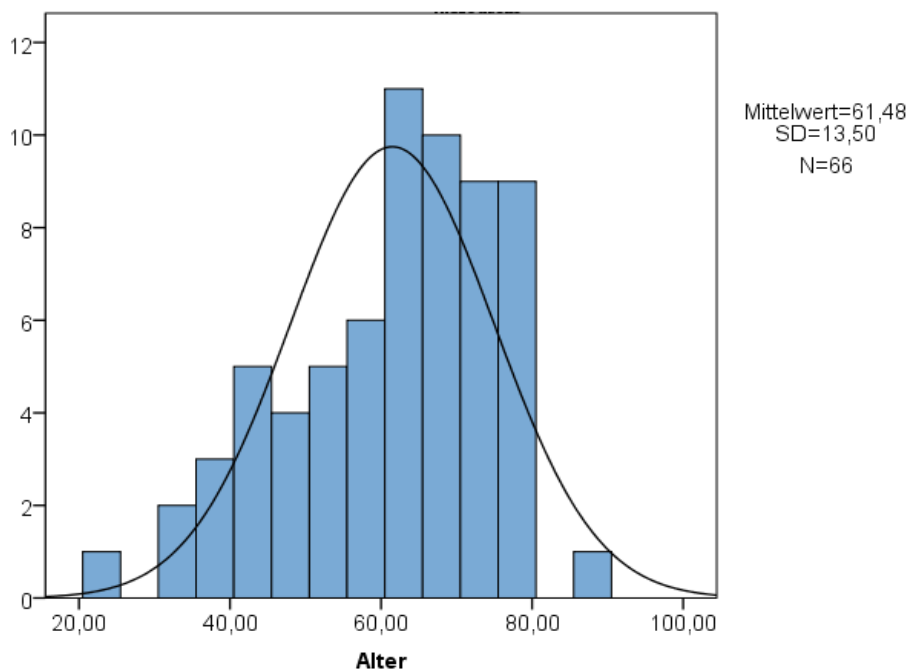


Abbildung 4. Altersverteilung der Patienten



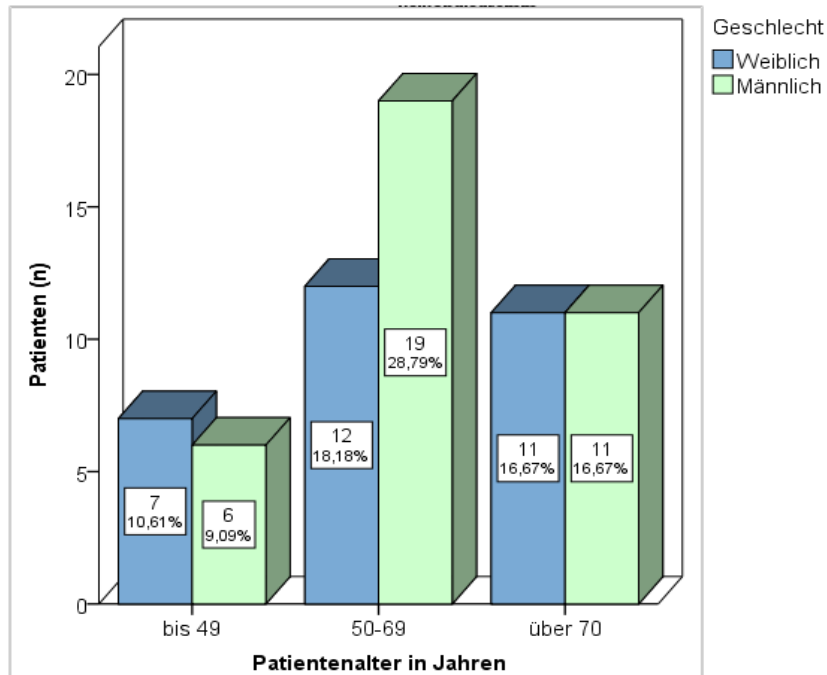


Abbildung 5. Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

### 3. 1. 2 Vorerkrankungen und Ätiologie der zerebralen Ischämie

Bei Aufnahme wurden die bekannten kardio-vaskulären Risikofaktoren und die relevanten Vorerkrankungen erfasst. Bei 16 Patienten (24,24%) waren keine Risikofaktoren bekannt. Bei allen anderen (75,76%) wurden ein (40%) oder mehrere (60%) Risikofaktoren oder relevante Vorerkrankungen diagnostiziert.

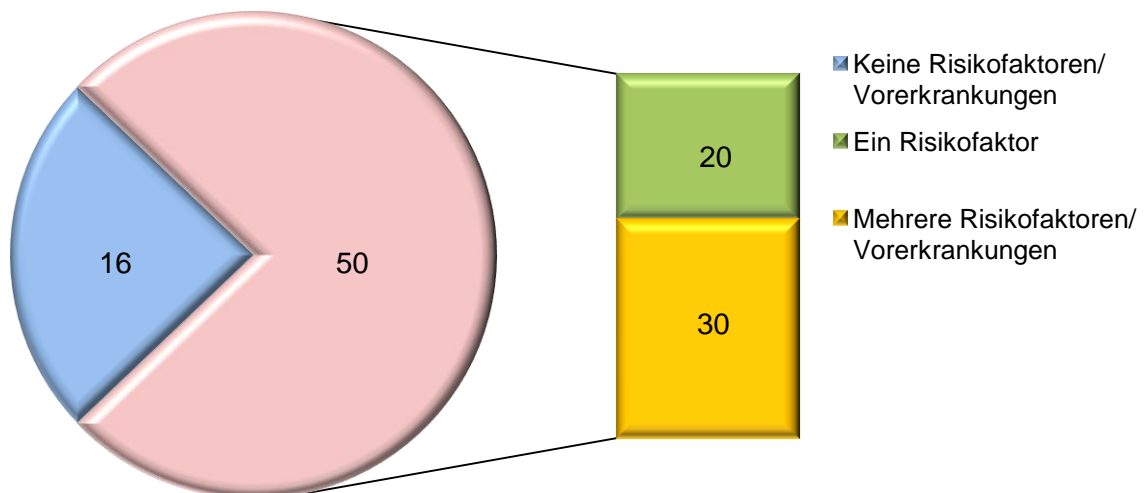


Abbildung 6. Patientenkollektiv nach relevanten Vorerkrankungen

Am häufigsten waren kardio-vaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum. An

relevanten Vorerkrankungen wurden unter anderem Herzrhythmusstörungen, vorausgegangene Schlaganfälle, eine koronare Herzerkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit dokumentiert. Mit 32 Patienten ist die arterielle Hypertonie der häufigste Risikofaktor in unserem Patientenkollektiv. Vorhofflimmern wurde bei 16 unserer Patienten als vorbekannt angegeben. Eine Kombination mehrerer Risikofaktoren und/oder relevanter Vorerkrankungen wurde bei 30 Patienten festgestellt. **Tabelle 1** stellt diese Ergebnisse als Übersicht dar.

		Patienten (N=50)
	Vorerkrankungen	n
<b>Kardio-Vaskuläre Risikofaktoren</b>	Arterielle Hypertonie	32
	Diabetes mellitus	12
	Nikotinkonsum	10
	Hypercholesterinämie	9
	Adipositas	9
<b>Relevante Vorerkrankungen</b>	KHK	9
	VHF	16
	Früherer Schlaganfall	2
	pAVK	4
<b>Mehrere Risikofaktoren/ Vorerkrankungen</b>	Gesamtzahl	30
	2 Risikofaktoren	13
	3 Risikofaktoren	9
	4 Risikofaktoren	8

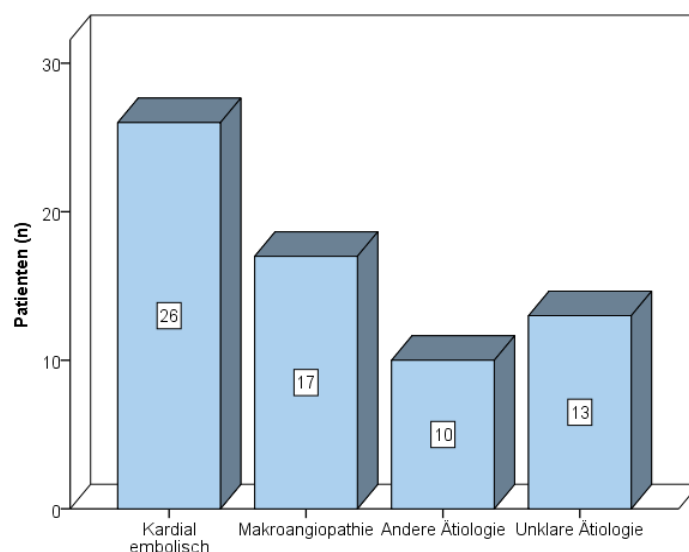
**Tabelle 1. Häufigkeit der relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles wurde in der Patientenpopulation anhand der bekannten Vorerkrankungen sowie der Ergebnisse der erfolgten Zusatzdiagnostik beurteilt. Die Klassifikation der Patienten nach der Ätiologie erfolgte anhand der TOAST-Kriterien in 4 Subgruppen:

- Makroangiopathie,
- kardial embolische Ursache,

- andere Ätiologie,
- unklare Ätiologie.

Die in den TOAST-Kriterien aufgeführte mögliche mikroangiopathische Ursache war in unserer Patientenpopulation nicht repräsentiert. Die am häufigsten dokumentierte Ätiologie war die kardial embolische (n=26, 39,4%), wobei das Vorhofflimmern bei 25 Patienten und ein persistierendes Foramen ovale mit Vorhofseptumaneurysma bei einem Patienten als Ursache nachgewiesen wurde. Bei 17 Patienten wurde eine Makroangiopathie und bei 10 Patienten eine andere Ätiologie (8 Patienten Dissektion, ein Patient mit einer Faktor II - Mutation und ein Patient mit einer Polycythemia vera) diagnostiziert. Die Ursache blieb bei 13 Patienten unklar (11 Patienten mit negativer Anamnese und Abklärung, ein Patient mit einer Krebserkrankung bei dem ein prothrombotischer Zustand vermutet werden kann und ein Patient mit mehreren konkurrierenden Ursachen).



**Abbildung 7. Ätiologie der zerebralen Ischämie im Patientenkollektiv**

### 3. 1. 3 Neurologischer Status bei Aufnahme

Bei der Aufnahme zeigten die Patienten in der initialen neurologischen Untersuchung einen mittleren NIHSS-Wert von 23,56 (SD± 6,58), während der mittlere mRS bei 4,63 (SD± 0,48) lag. Insgesamt hatten 47 Patienten (71,21%) bei der Aufnahme einen NIHSS-Wert  $\geq 20$  und die Zahl der Patienten mit einem mRS

von 5 war fast doppelt so hoch wie die der Patienten mit einem mRS von 4 (42 vs. 24 Patienten).

Betrachtet man die NIHSS-Werte bei Aufnahme nach Einteilung in Gruppen (NIHSS bis 14, NIHSS 15-29 und NIHSS über 30) wird deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten (n=59, 89,4%) einen schweren Schlaganfall erlitten hatten (NIHSS 15-29).

		mRS bei Aufnahme	NIHSS bei Aufnahme
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	66	66
	<b>Fehlend</b>	0	0
<b>Mittelwert</b>		4,6364	23,5606
<b>Standardfehler des Mittelwertes</b>		,05967	,81109
<b>Median</b>		5,0000	23,5000
<b>Standardabweichung</b>		,48473	6,58934
<b>Varianz</b>		,235	43,419
<b>Spannweite</b>		1,00	30,00
<b>Minimum</b>		4,00	12,00
<b>Maximum</b>		5,00	42,00

Tabelle 2. Häufigkeitsverteilung der klinischen Parameter bei der Aufnahme

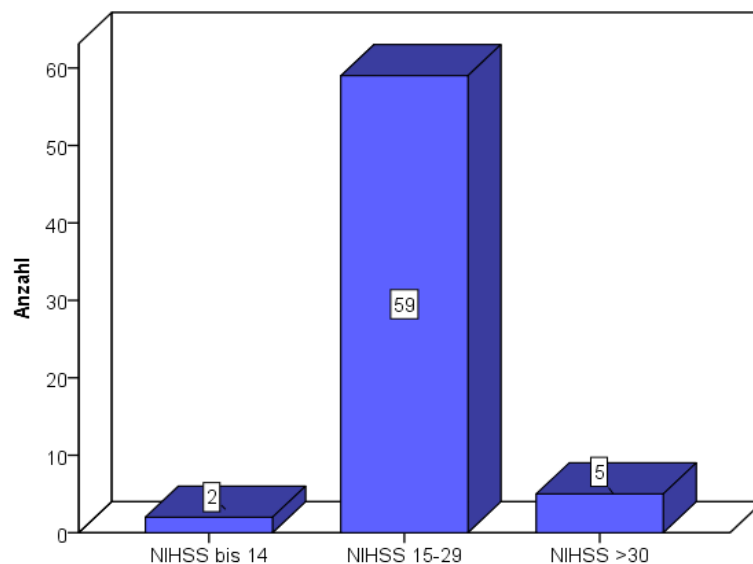


Abbildung 8. Klinischer Status nach NIHSS bei Aufnahme

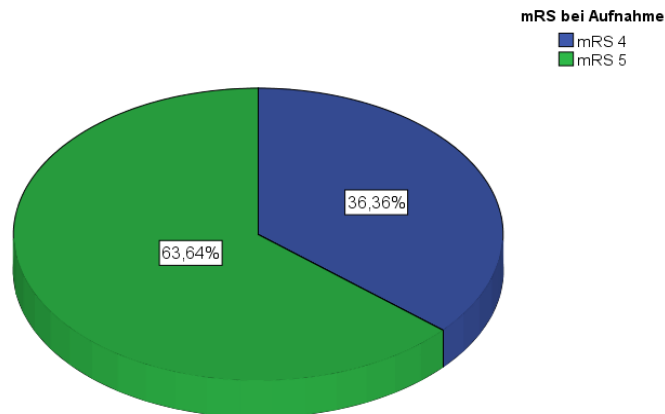


Abbildung 9. mRS bei Aufnahme

### 3. 1. 4 Prä-interventionelle Diagnostik

#### 3. 1. 4. 1 Bildgebende Diagnostik und Verschlusslokalisierung

Vor Einleitung einer Therapie erfolgte bei allen Patienten eine bildgebende Diagnostik des Schädels zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung. In jedem Falle wurde eine Gefäßdarstellung nach Ausschluss einer Blutung angefertigt. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine CCT mit CTA (95,5%), bei jungen Patienten und in unklaren Fällen wurde ein kraniales MRT durchgeführt (4,5%). Die Verschlusslokalisierung war bei 55 Patienten im vorderen Kreislauf (83,3%), wobei 31 (47%) kombinierte ACI und ACM- und 23 (34,8%) ACM-Verschlüsse den Hauptanteil darstellten (ein Verschluss der ACC - 1,5%). Bei einer Patientin wurde ein Verschluss der ACI beidseits und der ACM links festgestellt. Lediglich bei 11 Patienten wurde ein Verschluss in der hinteren Zirkulation diagnostiziert (16,7%), in allen Fällen handelte es sich dabei um einen Basilaris-Verschluss.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>ACI/M1 re</b>	18	27,3	27,3	27,3
<b>ACI/M1 li</b>	13	19,7	19,7	47,0
<b>AB</b>	11	16,7	16,7	63,6
<b>Gültig ACC</b>	1	1,5	1,5	65,2
<b>M1 re</b>	9	13,6	13,6	78,8
<b>M1 li</b>	14	21,2	21,2	100,0
<b>Gesamt</b>	66	100,0	100,0	

Tabelle 3. Verschlusslokalisierung im Patientenkollektiv

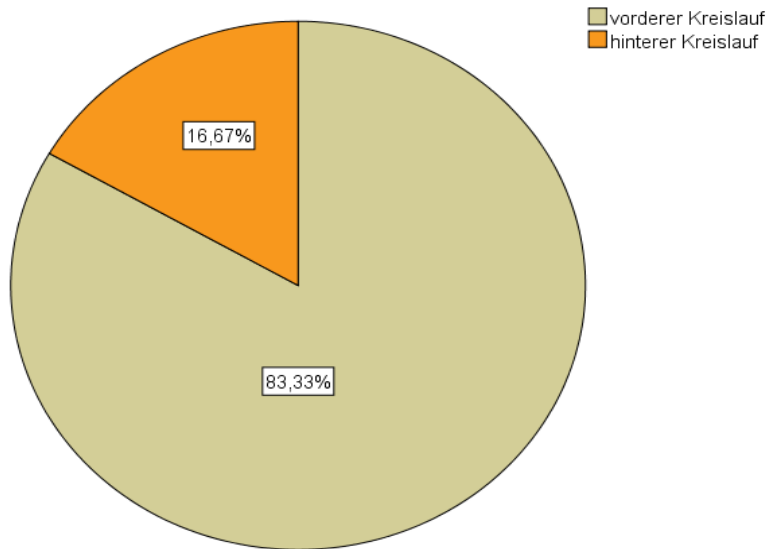
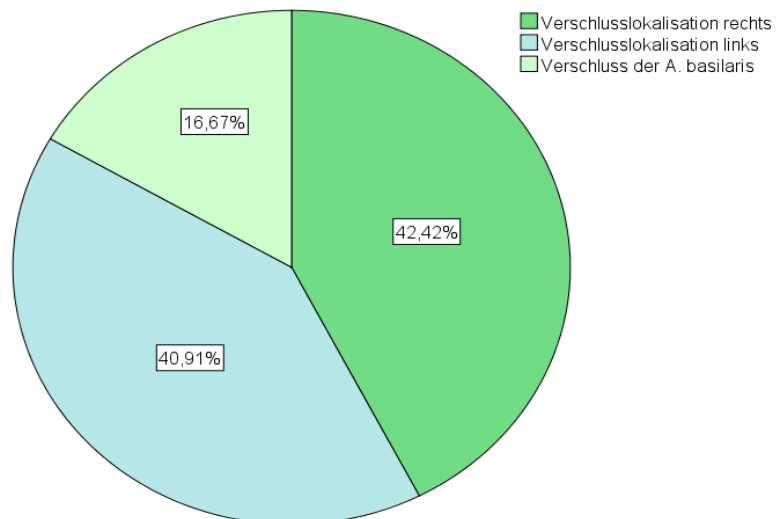
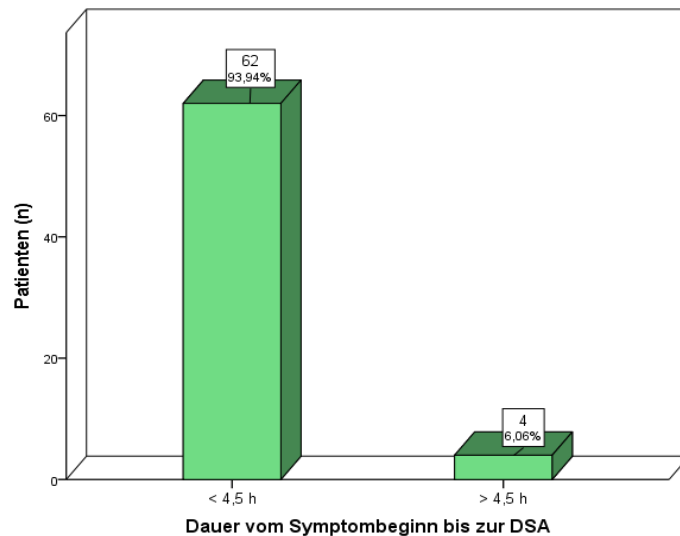


Abbildung 10. (oben) und 11. (unten) Darstellung der Gefäßpathologie nach Lokalisation



### 3. 1. 4. 2 Zeitverlauf

Durchschnittlich vergingen vom Symptombeginn bis zur Aufnahme ins Krankenhaus  $87 \pm 79$  Minuten mit einem Median von 66 Minuten und einer Spannweite von 0–417 Minuten. Nach der Aufnahme dauerte es durchschnittlich  $26 \pm 21$  Minuten bis zum Beginn der CCT- oder MRT-Untersuchung. Die mittlere „Door-to-DSA“-Zeit lag bei  $72 \pm 39$  Minuten und der Median bei 63 Minuten. So vergingen durchschnittlich vom Symptombeginn bis zur DSA  $159 \pm 92$  Minuten (Median 137 Minuten). Die Mehrheit der Patienten (93,94%) wurde innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn einer DSA unterzogen (**Abb. 12**).



**Abbildung 12. Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs nach der Zeit bis zur DSA**

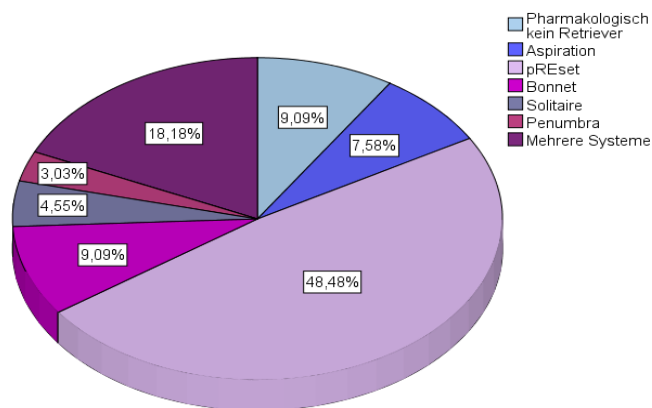
### **3. 2 Endovaskuläre Therapie**

Im beschriebenen Patientenkollektiv von 66 Patienten wurden unterschiedliche Verfahren der endovaskulären Therapie eingesetzt, von einer rein mechanischen Thrombektomie bis zu einer Kombination aus intravenöser, intraarterieller und mechanischer Rekanalisation. Der Eingriff erfolgte in der Regel in Vollnarkose (64 Patienten), lediglich bei 2 Patienten wurde eine Lokalanästhesie eingesetzt (3,03%). Bei 61 Patienten wurde primär eine endovaskuläre Behandlung festgelegt, lediglich bei 5 Patienten wurde im Vorfeld eine intravenöse Lyse durchgeführt und wegen fehlender Besserung des klinischen Zustandes oder bei Verschlechterung erfolgte im Anschluss die endovaskuläre Rekanalisation.

#### **3. 2. 1 Mechanische Rekanalisation und eingesetzte Werkzeuge**

Bei 6 Patienten wurde die Wiederherstellung der Durchblutung in den verschlossenen zerebralen Gefäßen mittels intraarterieller pharmakologischer Therapie und ohne Einsatz von mechanischen Werkzeugen, erreicht. Einer rein mechanischen Rekanalisation wurden nur drei Patienten unterzogen (4,55%). In allen anderen Fällen kam es zu einer kombinierten, pharmako-mechanischen Rekanalisation. Die zur Rekanalisation der Hirngefäße eingesetzten Systeme

waren sehr verschieden. Es wurden proximale Aspirationssysteme (z.B. Penumbra), distale Systeme (MERCİ) und Stent-Retriever (Solitaire, pREset) verwendet. Am häufigsten zum Einsatz kam der Stent-Retriever pREset (32 Patienten, 48,48%), gefolgt von einer Kombination aus mehreren Systemen bei 12 Patienten (18,18%). Die am häufigsten verwendeten Kombinationen bestanden aus den Bonnet-Katheter, Phenox CRC- Katheter, Solitaire-Stent-Retriever und Penumbra- Absaugsystem.



**Abbildung 13. Anwendung intraarterieller Therapieoptionen**

Bei den mit pREset behandelten Patienten wurde auch die Zahl der Passagen, die bis zum Erreichen einer vollständigen Rekanalisation oder bei fehlender Rekanalisation, die bis zum Abbruch der Prozedur erfolgten, dokumentiert. Von den 32 Patienten lagen diese Angaben bei 29 Patienten vor (90,63%). Bei 12 Patienten wurde das Rekanalisationsergebnis nach einer Passage (41,38%), bei weiteren 5 Patienten nach 2 Passagen (17,24%) und bei allen anderen nach mehreren Passagen erreicht.

Bei insgesamt 19 Patienten wurden zusätzlich Stents (n=25) zur Wiederherstellung des Flusses verwendet. Zur Herstellung eines Zugangswegs aufgrund abgangsnaher Stenosen der hirnversorgenden Arterien wurden in 14 Fällen Stents eingesetzt. In weiteren 3 Fällen kamen Stents zur Behandlung primärer Dissektionen zum Einsatz. Bei einem Patienten erfolgte mithilfe eines Stents die Fixierung von Restthromben an der Gefäßwand, um distale Embolien zu vermeiden. Bei einem weiteren Patienten wurde mit einem Stent ein durch distale Embolien verschlossenes Gefäß wieder eröffnet. Bei vier Patienten wurde die Implantation von 2 Stents und bei einem Patienten die Implantation von 3 Stents



notwendig, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen. Zur Anwendung kam 7 Mal der *Carotid Wall Stent* des Herstellers Boston Scientific in verschiedenen Größen (8x29 mm, 9x30 mm, 9x40 mm, 2,5x20mm, 7x40 mm, 9x40 mm), 6 Mal der *Solitaire Stent* des Herstellers Covidien (Größe 4x20 mm), 5 Mal der *Adapt Monorail Carotid Stent System* des Herstellers Boston Scientific (Größe 4-9x40 mm), 4 Mal der *Coroflex Blue Stent* des Herstellers B. Braun Melsungen AG (Größen 4x30 mm und 9x40 mm) und 3 Mal der *Acculink Stent* des Herstellers Abbott Vascular in verschiedenen Größen (5x40 mm, 6x40 mm, 7x40 mm).

### 3. 2. 2 Pharmakologischer Ansatz und Kombinationstherapie

In unserer Patientenpopulation wurde eine Kombinationstherapie bei 57 Patienten durchgeführt (3 Patienten wurden rein mechanisch und 6 Patienten wurden nur mittels einer pharmakologischen intraarteriellen Therapie rekanalisiert). Das Fibrinolytikum rt-PA und der GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Tirofiban kamen für die Kombinationstherapie mit der mechanischen Thrombektomie zur Anwendung. Bei 46 Patienten wurde rt-PA verabreicht, wobei 17 Patienten intravenös (36,96%), 17 Patienten intraarteriell (36,96%) und 12 Patienten kombiniert intravenös und intraarteriell (26,09%) rt-PA erhielten.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
<b>Kein rt-PA</b>	20	30,3	30,3	30,3
<b>Gültig</b>				
i.a	17	25,8	25,8	56,1
i.v	17	25,8	25,8	81,8
i.a+i.v	12	18,2	18,2	100,0
<b>Gesamt</b>	66	100,0	100,0	

Tabelle 4. rt-PA Einsatz im Patientenkollektiv

Intravenös wurden durchschnittlich  $29,82 \pm 21,28$  mg rt-PA (Median: 20 mg, Spannweite: 10-70 mg) pro Patient eingesetzt. Intraarteriell wurden durchschnittlich  $17,68 \pm 13,24$  mg rt-PA (Median: 18 mg, Spannweite: 2-50 mg) appliziert. Bei dem intravenös und intraarteriell eingesetzten rt-PA lag der Mittelwert

für die intravenös applizierte Dosierung bei  $17,5 \pm 17,12$  mg (Median: 10mg, Spannweite: 10-70 mg) und bei intraarteriell eingesetztem rt-PA  $16,66 \pm 7,78$  mg (Median: 15 mg, Spannweite: 10-30 mg).

Bei 32 Patienten (48,48%) erfolgte eine intravenöse Applikation von Tirofiban, beginnend als Bridgingverfahren vor der DSA. Bei 31 Patienten wurde Tirofiban während der DSA fortgeführt und danach für 48 Stunden verabreicht. Bei einem Patienten erfolgte die Gabe als Einmalbolus. Bei einem anderen Patienten wurde Tirofiban auch intraarteriell eingesetzt. 15 Patienten wurde sowohl mit rt-PA als auch mit Tirofiban behandelt.

### 3. 2. 3 Dauer der Intervention

Die Dauer des Eingriffes wurde in Minuten von dem Zeitpunkt der ersten DSA-Aufnahme (Maskenbild) bis zu dem Zeitpunkt der Wiederherstellung der Zirkulation im verschlossenen Gefäß oder bis zum Zeitpunkt des Abbruches der Prozedur (aufgrund fehlender Rekanalisation, aufgetretener Komplikationen oder technischer Einschränkungen), berechnet. Die Zeiten wurden elektronisch auf den DSA-Aufnahmen erfasst. Durchschnittlich vergingen vom Beginn der DSA bis zur Rekanalisation 96 Minuten mit einer Standardabweichung von 6 Minuten, einem Median bei 84 Minuten und einer Spannweite von 17-241 Minuten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde die Rekanalisation in weniger als 90 Minuten erreicht (35 Patienten, 53,03%).

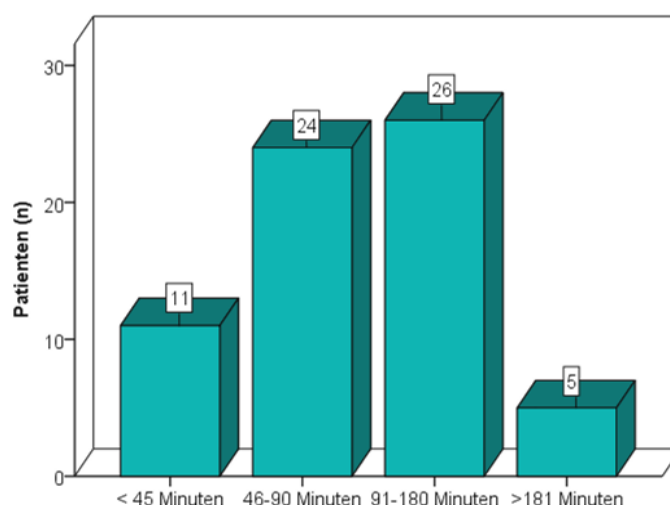


Abbildung 14. Dauer der Intervention in Minuten

Wenn die Patienten, die mit den Stent-Retrievern Solitaire und pREset behandelt wurden, analysiert werden, betrug die mittlere Eingriffsdauer 90 Minuten mit einer Standardabweichung von 52 Minuten und einem Median bei 75 Minuten. Im Vergleich dazu vergingen bei Patienten, die mit anderen Systemen behandelt wurden, im Durchschnitt 104 Minuten, mit einer Standardabweichung von 52 Minuten und einem Median bei 102 Minuten.

Um die Frage zu beantworten, ob die Lokalisation des Gefäßverschlusses, die Gabe von rt-PA und/oder von Tirofiban und das eingesetzte Retriever-System einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Dauer der Intervention aufwiesen, führten wir einen Korrelationstest nach Spearman durch. Als einzig statistisch signifikant (schwacher bis mäßiger Zusammenhang bei einem  $r = 0,364$ ,  $p < 0,01$ ) erwies sich das Retriever-System.

### **3. 2. 4 Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation**

Die Dauer vom Symptombeginn bis zur Wiedereröffnung der Zirkulation setzt sich wie folgt zusammen: Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Einlieferung, die „Door to DSA“ - Zeit und die Dauer der Prozedur. Im Mittel vergingen vom Symptombeginn bis zur kompletten Rekanalisation (oder bis zum Abbruch der Prozedur) 256 Minuten mit einer Standardabweichung von 101 Minuten (Median 224 Minuten; Spannweite 123-563 Minuten). Betrachtet man die Zeiten bis zur Rekanalisation nach den Kategorien  $\leq 4,5$  h und  $>4,5$ h wurde bei 68,2% der Patienten eine Rekanalisation in weniger als 4,5h nach Symptombeginn erreicht. Werden die Patienten, die mit den Stent-Retrievern pREset oder Solitaire behandelt wurden, untersucht ( $n=35$ ), ergibt sich bei 68,6% der Fälle eine Rekanalisation in in weniger als 4,5 h. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch mit den nicht-Stent-Retriever basierten Ansätzen (67,7% der Fälle  $\leq 4,5$  h) erzielt.

### **3. 2. 5 Prozedurale Komplikationen**

Bei 20 Patienten (30,30%) traten während des Eingriffes hämodynamisch relevante Vasospasmen auf. Bei 19 Patienten konnten diese durch medikamentö-

se Therapie mit Nitroglyzerin in einer Dosierung von bis zu 2 mg und bei einem Patienten mit Nimodipin erfolgreich behandelt werden. Bei zwei Patienten traten kleine Gefäßdissektionen auf (ein Patient mit Dissektion der A. vertebralis und ein Patient mit Dissektion der ACI), diese benötigten keine spezifische Therapie. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Perforation der A. cerebri media. Intraprozedural kam es im beschriebenen Patientenkollektiv zu keinem Todesfall. In der direkt post-interventionell durchgeführten Computertomographie des Schädels wurde bei 8 Patienten eine Subarachnoidalblutung festgestellt. Bei fehlenden Hinweisen auf ausgeprägte Vasospasmen war keine weitere spezifische Therapie im Verlauf notwendig.

### 3. 2. 6 Post-interventioneller Gefäßstatus

Alle Patienten unseres Kollektivs zeigten zu Beginn der Prozedur einen kompletten Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie (TIMI 0-1). Das Gefäß konnte durch die eingesetzten Methoden bei 7 Patienten (TIMI 0-1, 10,6%) nicht eröffnet werden. Bei 13 Patienten (19,7%) wurde eine partielle (TIMI 2) und bei 46 Patienten (69,7%) eine vollständige (TIMI 3) Rekanalisation erreicht. Somit kann bei 59 Patienten (89,4%) von einer erfolgreichen Rekanalisation gesprochen werden.

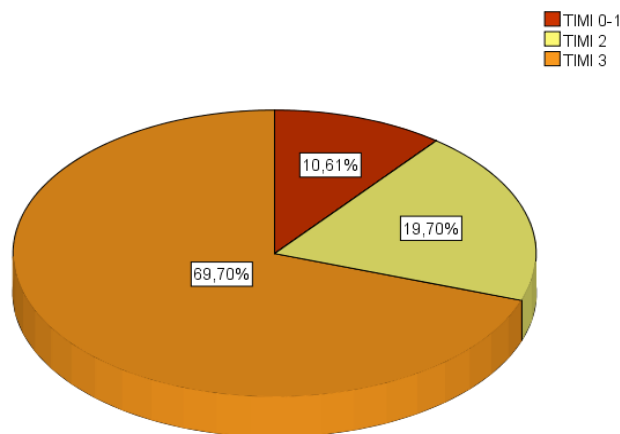


Abbildung 15. Post-interventioneller Gefäßstatus (Wiedereröffnungsgrad)

Betrachtet man die Rekanalisationsergebnisse anhand der Verschlusslokalisierung, wurde eine partielle oder vollständige Rekanalisation mit folgender Häufigkeit erzielt: 96,77% (30/31) der Tandem-Verschlüsse, 91,30% (21/23) der ACM-

Verschlüsse und 72,73% (8/11) der Basilarisverschlüsse. Somit wurde bei 92,73% (51/55) der Patienten mit einem Verschluss im vorderen Kreislauf eine erfolgreiche Rekanalisation erzielt.

		Rekanalisationsergebnis			Gesamt
		TIMI 0-1	TIMI 2	TIMI 3	
Gefäß	ACI/M1 re	1	1	16	18
	ACI/M1 li	0	5	8	13
	AB	3	2	6	11
	ACC	1	0	0	1
	M1 re	1	0	8	9
	M1 li	1	5	8	14
<b>Gesamt</b>		7	13	46	66

Tabelle 5. Kreuztabelle Rekanalisationsergebnis und Verschlusslokalisation

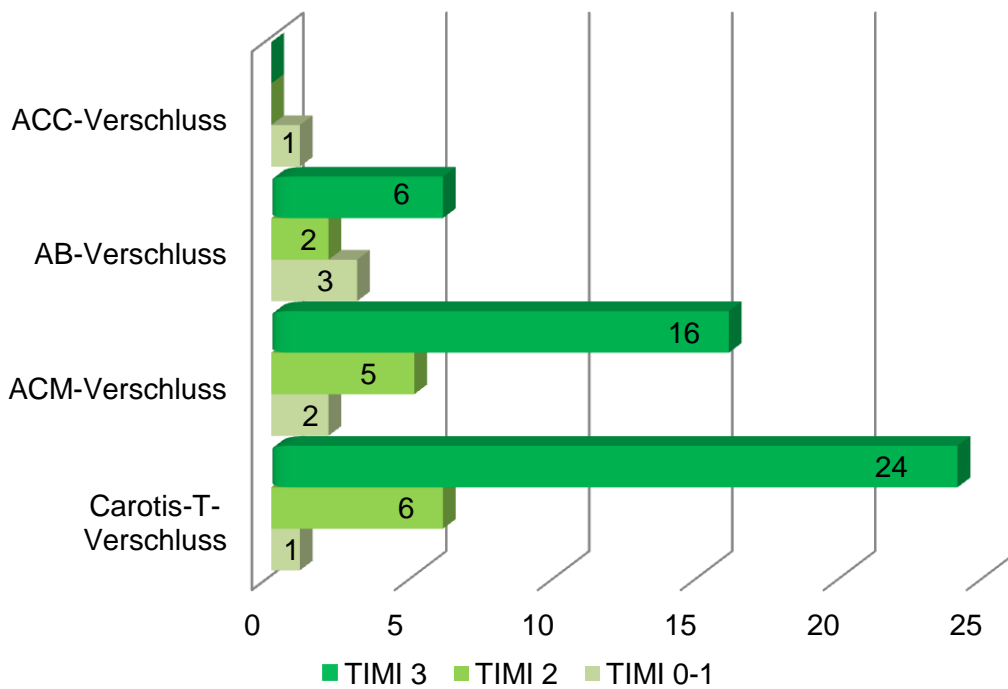


Abbildung 16. Rekanalisationsergebnis nach Verschlusslokalisation

In Abhängigkeit vom verwendeten Werkzeug, wurde eine Wiedereröffnung (TIMI 2 und 3) mit folgender Häufigkeit beobachtet: 100% (5/5) der mit Aspirationsthorombektomie, 90,63% (29/32) der mit pREset, 66,67% (4/6) der mit Bonnet, 100% (2/2) der mit Penumbra, 100% (3/3) der mit Solitaire und

100% (12/12) der mit mehreren Systemen behandelten Patienten.

Betrachtet man die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Gabe von rt-PA, wurde bei allen Patienten (100%, 20/20) die kein rt-PA erhielten und bei 84,78% (39/46) der Patienten, die mit rt-PA behandelt wurden, eine vollständige Rekanalisation erreicht. Der Unterschied war nicht signifikant.

Ferner untersuchten wir, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rekanalisationsergebnis und verschiedenen Faktoren (Verschlusslokalisation im vorderen oder hinteren Kreislauf, Verschlusslokalisation rechts oder links hämispherisch, Retriever-System, die Gabe von rt-PA, Gabe von Tirofiban und die Dauer der Intervention) besteht. Wir fanden eine statistisch signifikante Korrelation des Rekanalisationsergebnisses mit der rechts oder linkshemisphärischen Lokalisation des Verschlusses, mit der Gabe von rt-PA und mit der Dauer der Intervention.

### **3. 2. 7 Post-interventionelle Neuroprotektion durch Hypothermie**

Es spricht einiges dafür dass die Hypothermie eine Sonderstellung unter neuroprotektiven Methoden einnimmt und somit besonders Erfolg versprechend für den Einsatz beim Schlaganfall ist. Die therapeutische Hypothermie stellt eine physikalische Methode zur Neuroprotektion dar, die im Gegensatz zu den meisten neuroprotektiven Substanzen auf nahezu alle Elemente der pathophysiologischen Kaskade nach fokaler Ischämie wirkt (Worp u.a. 2010, S. 1080). Die Hypothermie dürfte nicht nur durch zerebrale Stoffwechselreduktion (6-7% Reduktion der Stoffwechselrate mit jeder 1° Senkung der Körpertemperatur) neuroprotektiv sich auswirken, es gibt auch Hinweise auf eine verbesserte zerebrale Glukoseanwendung unter Hypothermie. Der wichtigste neuroprotektive Effekt der Hypothermie liegt in der Reduktion der nach der Reperfusion aufgetretenen Hyperemie. Zudem kann die Hypothermie die Ausschüttung excitatorischer Aminosäuren reduzieren und die vermehrte, glutamat induzierte Bildung von NO vorbeugen (Karnatovskaia u.a. 2014, S.155f). In einem systematischen Review tierexperimenteller Studien (n=227, 3353 Versuchstiere) zur therapeutischer Hypothermie, reduzierte diese im Mittel die Infarktgröße um 44% (Worp u.a 2007, S. 3065). Im Gegensatz zu experimentellen Studien, ist

die Datenlage klinisch-randomisierter Schlaganfallstudien begrenzt. In kleinen Studien zeigte die Hypothermie günstige Effekte in Hinblick auf Mortalität und Outcome. Daher wurde die therapeutische Hypothermie auch bei einigen Patienten aus unserem Kollektiv zum Zweck der Neuroprotektion experimentell eingesetzt. Dabei wurde eine milde Hypothermie von 34-35°C für 24 Stunden bei 37 Patienten (56,1%) unseren Patientenkollektives induziert. Mehr als ein Drittel dieser Patienten (n=14, 40%) erreichten einen günstigen Behandlungsergebnis (mRS ≤ 2). Die Zahl der Patienten mit einem mäßigen und schlechten Behandlungsergebnis oder Tod war, bei den Patienten, die mit Hypothermie behandelt wurden und bei denen die dieser Therapie nicht unterzogen wurden, etwa gleich. Die **Tabelle 6** und die **Abbildung 17** verdeutlichen diese Ergebnisse. Die Behandlung verlief in allen Fällen komplikationslos.

		Behandlungsergebnis nach Rehabilitation				Gesamt
		mRS 0-2	mRS 3	mRS 4-5	Tod	
<b>Hypothermie</b>	Anzahl	10	6	6	6	28
	<b>nein</b>					
	% innerhalb von Hypothermie ja/nein	35,7%	21,4%	21,4%	21,4%	100,0%
	% der Gesamtzahl	15,9%	9,5%	9,5%	9,5%	44,4%
	Anzahl	14	6	8	7	35
	<b>ja</b>					
% innerhalb von Hypothermie ja/nein	40,0%	17,1%	22,9%	20,0%	100,0%	
% der Gesamtzahl	22,2%	9,5%	12,7%	11,1%	55,6%	
<b>Gesamt</b>	Anzahl	24	12	14	13	63
	% innerhalb von Hypothermie ja/nein	38,1%	19,0%	22,2%	20,6%	100,0%
	% der Gesamtzahl	38,1%	19,0%	22,2%	20,6%	100,0%

**Tabelle 6. Kreuztabelle Hypothermiebehandlung ja/nein und Behandlungsergebnis nach Rehabilitation**

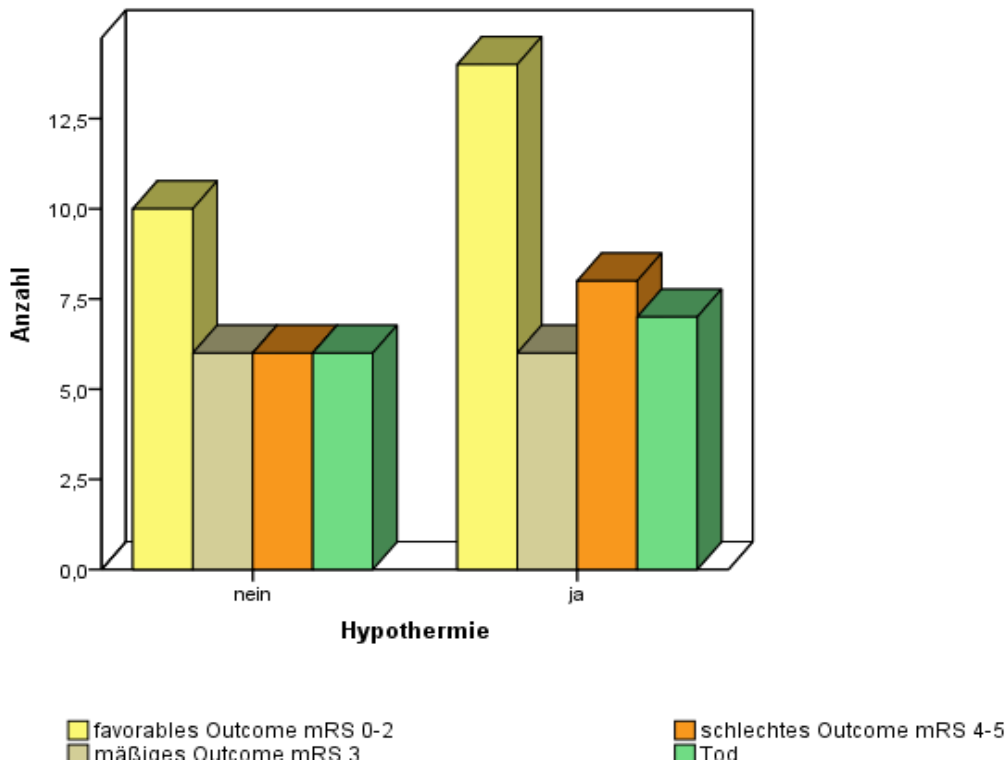


Abbildung 17. Behandlungsergebnis mit oder ohne Hypothermie

### 3. 3 Beschreibung des Outcomes

#### 3. 3. 1 Mortalität

Die Gesamtmortalität im Patientenkollektiv lag bei 19,7% (13/66). Alle Todesfälle ereigneten sich während des Klinikaufenthaltes. Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag bei 66 Jahren und war somit etwas höher als das durchschnittliche Alter des Gesamtkollektives (61 Jahre). Der mittlere NIHSS-Wert der verstorbenen Patienten lag bei 26,76 und somit deutlich (mehr als 3 Punkte) über den mittleren NIHSS-Wert der Überlebenden (22,77). Anhand der Verschlusslokalisierung fanden wir eine erhöhte Mortalität bei Verschlüssen in der vorderen Zirkulation (15,15%, 10 Patienten) im Vergleich zur hinteren Zirkulation (4,55%, 3 Patienten). Die Mehrzahl der Verschlüsse, die fatal ausgingen, waren rechts hemisphärisch lokalisiert (6/13), gefolgt von links hemisphärischen Okklusionen (4/13) und schließlich von Verschlüssen der Arteria basilaris (3/13). Am häufigsten handelte es sich um Tandem-Verschlüsse (5/13), gefolgt von Hauptstammverschlüssen der ACM (4/13) und Basilaristhrombosen (3/13).



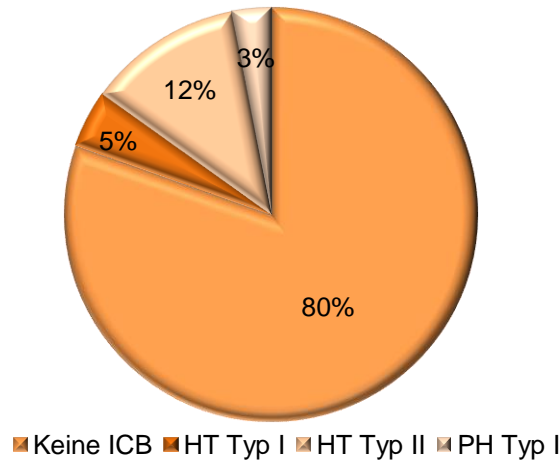
Das Rekanalisationsergebnis der verstorbenen Patienten war wie folgt: 4 Patienten mit fehlender Rekanalisation (TIMI 0-1), 3 Patienten mit partieller Rekanalisation (TIMI 2) und 6 Patienten mit vollständiger Wiedereröffnung der Zirkulation (TIMI 3).

Die Verstorbenen mit der partieller Rekanalisation wiesen alle nach wenigen Tagen einen komplett demarkierten Infarkt mit malignem Ödem auf und es wurde dem mutmaßlichen Willen des jeweiligen Patienten entsprechend von einer Therapieeskalation (osteoklastische Trepanation) abgesehen. Die vollständig rekanalisierten Patienten zeigten ebenfalls trotz Wiedereröffnung des Kreislaufs große Infarkte mit malignem Ödem und schließlich Einklemmung. Als mögliche Erklärung kommt in Frage, dass in vier dieser Fälle die Rekanalisation erst sehr spät erfolgen konnte (Beginn der Intervention nach 175-239 Minuten). Hinzu kam die Dauer des Eingriffes selbst bis zur Rekanalisation, die zwischen 53-137 Minuten lag. Weiter war die Ausdehnung der Ischämie (Schweregrad des Schlaganfalls) maßgebend, mit NIHSS-Graden von 20-42 (Mittelwert 26,66).

### **3. 3. 2 Blutungskomplikationen**

Bei allen Patienten wurden unmittelbar post-interventionell und 24 Stunden danach routinemäßig und bei Verschlechterung im Rahmen des akut stationären Aufenthaltes eine CCT durchgeführt. Bei 18/66 Patienten (27,27%) zeigte sich dabei intrazerebral Blut. Bei 8 Patienten wurde eine Subarachnoidalblutung nachgewiesen, wobei 5 Patienten ausschließlich kleine Subarachnoidalblutungen aufwiesen und bei 3 Patienten trat die Subarachnoidalblutung vergesellschaftet mit weiteren Blutungen auf. 3 der insgesamt detektierten Blutungen (3/18, 4,55%) wurden als symptomatisch eingestuft, eine ging mit einem Einbruch ins Ventrikelsystem einher.

Anhand der ECASS-Kriterien wurden 3 Fälle (4,5%) als HT Typ I, 8 Fälle (12,1%) als HT Typ II und weitere 2 Fälle (3%) als PH Typ I bewertet.



**Abbildung 18. Blutungskomplikationen im Patientenkollektiv**

Alle Blutungen wurden bei Patienten mit Verschluss des Mediahauptstammes oder des Carotis-T beobachtet.

Bei der weiterführenden Analyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intrazerebralen Blutung und der Zeit bis zur DSA gefunden werden ( $p=0,19$ ). Des Weiteren war die aufgetretene intrazerebrale Blutung unabhängig vom Rekanalisationsergebnis. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Applikation von rt-PA oder Tirofiban beobachtet werden ( $p=0,078$ ,  $p=0,129$ ).

**Tabelle 7** zeigt die Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit weiteren Parametern.

Intrazerebrale Blutungen nach ECASS-Klassifikation	Verschlusslokalisation	NIHSS bei Aufnahme	Rekanalisationsergebnis (TIMI)	Applikation von rtPA	NIHSS nach Rehabilitation
HT Typ I	ACI/M1 li	26	2	Ja	17
	M1 re	15	3	Ja	3
	M1 li	26	3	Nein	8
HT Typ II	ACI/M1 li	24	2	Ja	†
	ACI/M1 re	21	3	Nein	2
	M1 re	20	0-1	Ja	5
	ACI/M1 re	25	3	Ja	†

	M1 li	26	2	Ja	16
	ACI/M1 re	22	3	Ja	†
	M1 li	24	3	Ja	12
	M1 re	20	3	Nein	†
<b>PH Typ I</b>	ACI/M1 re	21	3	Ja	6
	M1 li	27	3	Ja	12

**Tabelle 7. Blutungskomplikationen im Patientenkollektiv. †, verstorbene Patienten.**

### 3. 3. 3 Klinisches Behandlungsergebnis im Verlauf

Im Patientenkollektiv aus 66 Patienten überlebten 53 Patienten die Akutphase. Von diesen traten 50 Personen eine Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationseinrichtung an<sup>1</sup>. Von diesen liegen uns Nacherhebungs- und Verlaufsdaten vor. Aufgrund der residualen Defizite erfolgte nach der Akutphase eine Rehabilitationsmaßnahme in der entsprechenden Phase (Phase B, Phase C oder Phase D). 33 Patienten (33/50, 66%) wurden in eine Rehabilitationseinrichtung der Phase B verlegt, was den Schweregrad der Ausfälle im Patientenkollektiv unterstreicht. Falls indiziert, erfolgte, nach der Phase B, die weiterführende Rehabilitation in Phase C oder gegebenenfalls Phase D. Die Rehabilitationsergebnisse der zunächst in der Frührehabilitation behandelten Patienten spiegeln den klinischen Zustand nach etwa 3 Monate (90 Tagen) nach dem Akutereignis wider. Bei den Patienten, die vom Anfang an eine Phase C oder Phase D Rehabilitation absolvierten, standen die Rehabilitationsergebnisse etwa einen Monat nach dem Akutereignis zur Verfügung.

#### 3. 3. 3. 1 Klinisches Ergebnis nach der Akutphase

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder Verlegung in eine Rehabilitationsklinik lag der mittlere NIHSS-Score bei 11,83 (SD ±6,42) und war damit, verglichen mit dem Wert von den Überlebenden bei der Aufnahme (22,77) um 10,94 Punkte gebessert (Median 12 Punkte, gegenüber 23 Punkte bei Aufnahme). Im

<sup>1</sup> Von den überlebenden 53 Patienten, stehen bei der Entlassung nach der Akutphase oder Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung 53 Ergebnisse und nach Rehabilitation 50 Ergebnisse zur Beurteilung des klinischen Verlaufes zur Verfügung. Von einem Patienten wurde die angebotene Rehabilitation abgelehnt, bei einem weiteren Patienten wurde bei gutem Ergebnis nach der Akutphase und Komorbiditäten (u.a. Demenz) von einer Rehabilitation abgesehen und eine weitere Patientin willigte einer Rehabilitationsbehandlung ein, trat diese jedoch nicht an.

Vergleich zur Aufnahme (wenn man nur die NIHSS Werte von der Aufnahme der Überlebenden betrachtet) wurde bei 45 Patienten (45/53, 84,91%) eine Besserung des klinischen Zustandes um mehr als 4 Punkten und bei 33 Patienten (33/53, 62,26%) eine Besserung um  $\geq 10$  Punkten beobachtet. Die Zahl der Patienten, die bei der Aufnahme einen schweren Schlaganfall (NIHSS 15-29 Punkten bei 59 Patienten, 89,4%) zeigten, konnte mittels Therapie gesenkt werden (NIHSS 15-29 Punkten bei 17 Patienten, 32,1%).

		Anzahl	Anzahl (%)	Zeilen (%)	Gesamtanzahl %
<b>NIHSS bei Aufnahme</b>	<b>NIHSS bis 14</b>	3	5,7%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS 15-29</b>	47	88,7%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS &gt;30</b>	3	5,7%	100,0%	100,0%
<b>NIHSS bei Entlassung</b>	<b>NIHSS bis 14</b>	36	67,9%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS 15-29</b>	17	32,1%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS &gt;30</b>	0	0,0%	0,0%	0,0%
<b>NIHSS nach Rehabilitation</b>	<b>NIHSS bis 14</b>	43	86,0%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS 15-29</b>	7	14,0%	100,0%	100,0%
	<b>NIHSS &gt;30</b>	0	0,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 8. Verlauf der NIHSS Werte von der Aufnahme bis nach der Rehabilitation

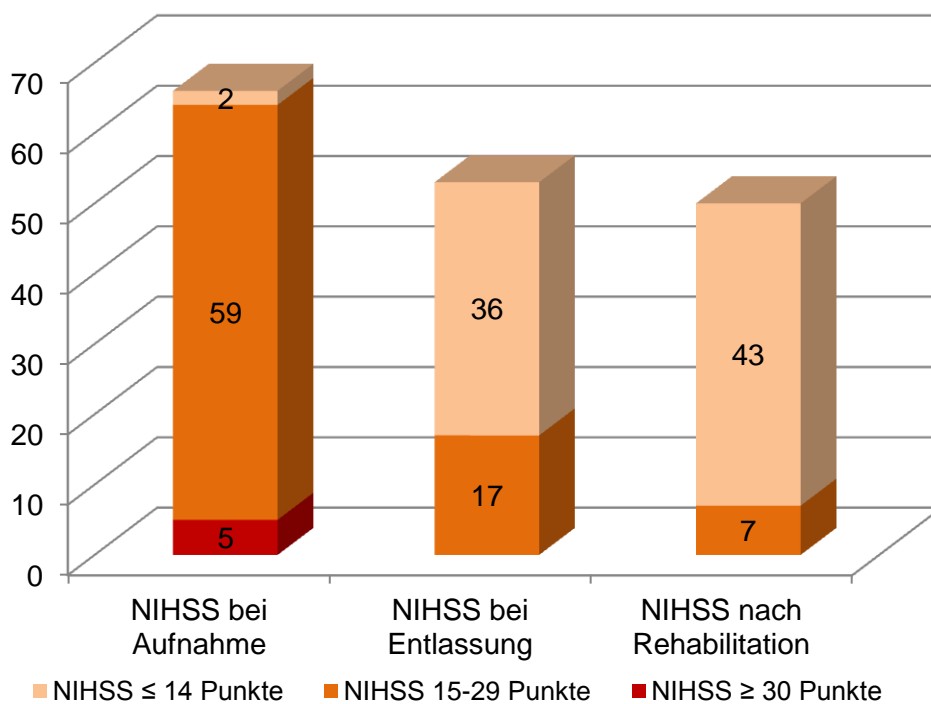


Abbildung 19. Entwicklung der NIHSS Werte im Beobachtungszeitraum

Während bei Klinikaufnahme der mittlere mRS Wert bei 4,63 lag, konnte bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus ein mRS Mittelwert von 3,56 und dadurch eine Verbesserung um 1,07 Punkten erzielt werden. Der Vergleich der Mediane ergab auch eine Verbesserung um einen Punkt (Aufnahme 5, Entlassung 4). Bei Entlassung zeigten 7 der Überlebenden (7/53) ein favorables Outcome gemessen an einem mRS Wert 0-2 (13,21%) und 46 Patienten (86,79%) wiesen mRS Werte von 3 bis 5 auf (mRS 3 n=12, mRS 4 n=26, mRS 5 n=8). In der weiterführenden statistischen Analyse zeigte sich der Mittelwertunterschied der NIHSS und mRS Werte hoch signifikant.

### 3. 3. 3. 2 Klinisches Ergebnis nach Rehabilitation

Im Verlauf der Rehabilitation verbesserte sich der mittlere NIHSS Score von 11,83 auf 7,32 (SD  $\pm$ 5,11) (Median nach der Rehabilitation - 6,50 Punkte), so dass im Vergleich zur Aufnahme (Median 23 Punkte) und zur Entlassung (Median 12 Punkte) eine Reduzierung um 15,45 respektive 4,51 Punkten erzielt wurde. Während der Rehabilitation stieg die Anzahl der Patienten mit einer NIHSS-Verbesserung um mehr als 4 Punkten von 45 auf 50 (50/50, 100%) und insgesamt 42 Patienten (42/50, 84%) hatten eine Verbesserung um mehr als 10 Punkte auf der NIHSS Skala (siehe **Tabelle 9**, Seite 46 und **Abbildung 20**, Seite 46). Die Zahl der Patienten mit einem schweren Schlaganfall (NIHSS 15-29 Punkten) konnte, im Vergleich zur Aufnahme (59 Patienten, 89,4%) und zur Entlassung (17 Patienten, 32,1%) weiter reduziert werden (7 Patienten, 14%). 24 Patienten (24/50, 48%) hatten nach der Rehabilitation ein gutes klinisches Ergebnis definiert als mRS Wert  $\leq$  2. Ein mäßiges Outcome (mRS=3) wurde bei 12 Patienten (18,2%) erreicht. Bei weiteren 14 Patienten (21,2%) wurde ein schlechtes Outcome mit mRS Werten von 4-5 dokumentiert (mRS 4, n=13; mRS 5, n=1). Der Median lag nach Rehabilitation bei 3. **Tabelle 10** (Seite 47) und **Abbildung 21** (Seite 47) stellen die Entwicklung dieser Parameter im zeitlichen Verlauf dar.

Im Verlauf der Rehabilitation blieb der Mittelwertunterschied in den NIHSS und mRS Werten in der statistischen Analyse hoch signifikant. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufes stand nach der Rehabilitation auch der Barthel Index

(n=50) zur Verfügung. Der Mittelwert lag bei  $68,8 \pm 34,47$  bei einer Spannweite von 0-100 Punkten (Median 85 Punkte). Bei 30 Patienten (60%) wurde auf Grundlage des Barthel Index (Werte über 85 Punkten) ein günstiges Behandlungsergebnis erreicht.

	N	Gültig Fehlend	NIHSS	NIHSS	NIHSS nach
			Aufnahme	Entlassung	Rehabilitation
			66	53	50
			0	13	16
Mittelwert			23,56	11,83	7,32
Standardfehler des Mittelwertes			,81	,88	,723
Median			23,50	12,00	6,50
Standardabweichung			6,58	6,42	5,11
Varianz			43,41	41,29	26,14
Schiefe			1,35	,11	,67
Standardfehler der Schiefe			,29	,32	,33
Kurtosis			2,61	-,69	-,41
Standardfehler der Kurtosis			,58	,64	,66
Spannweite			30,00	26,00	19,00
Minimum			12,00	,00	,00
Maximum			42,00	26,00	19,00

Tabelle 9. Deskriptive Statistik der NIHSS Werte über den Untersuchungszeitraum

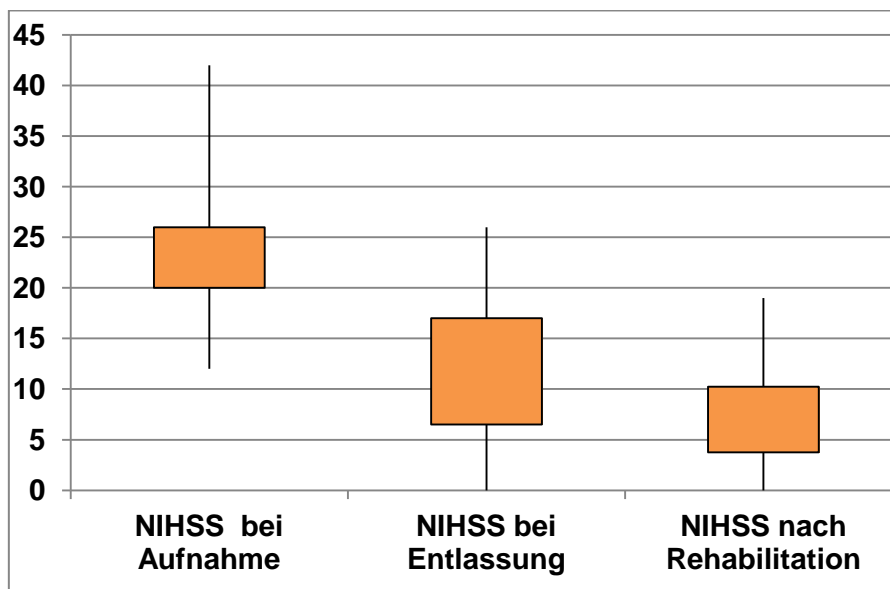


Abbildung 20. NIHSS im zeitlichen Verlauf von der Aufnahme bis nach dem Rehabilitationsaufenthalt

		mRS Aufnahme	mRS Entlassung	mRS nach Rehabilitation
N	Gültig	66	53	50
	Fehlend	0	13	16
Mittelwert		4,63	3,56	2,66
Standardfehler des Mittelwertes		,05	,15	,16
Median		5,00	4,00	3,00
Standardabweichung		,48	1,13	1,15
Varianz		,23	1,28	1,33
Schiefe		-,58	-1,35	-,36
Standardfehler der Schiefe		,29	,32	,33
Kurtosis		-1,71	2,36	-,05
Standardfehler der Kurtosis		,58	,64	,66
Spannweite		1,00	5,00	5,00
Minimum		4,00	,00	,00
Maximum		5,00	5,00	5,00

Tabelle 10. Deskriptive Statistik der mRS Werte im zeitlichen Verlauf

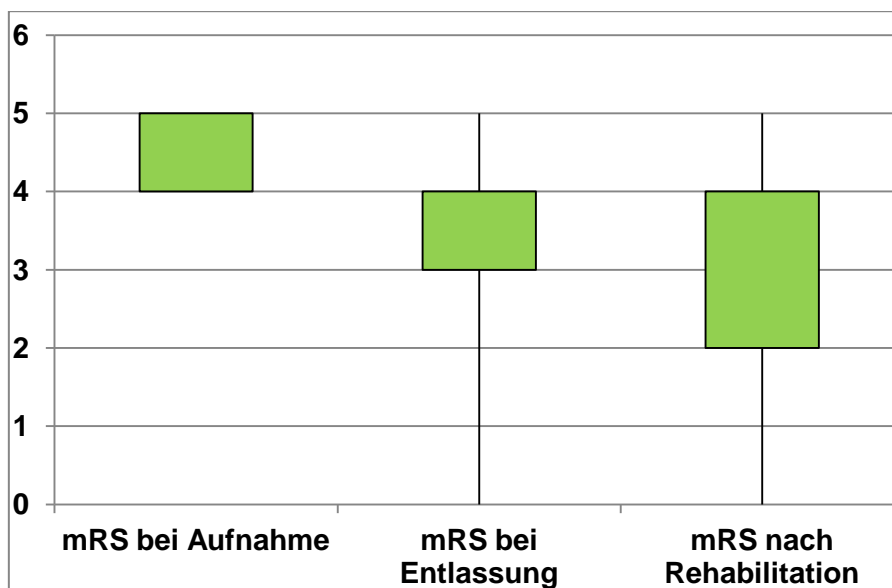


Abbildung 21. Vergleich der mRS Werte bei Aufnahme, Entlassung und nach der Rehabilitation

### 3. 3. 3. 3 Klinisches Ergebnis nach Subgruppen (Subgruppenanalyse)

#### Outcome nach Alter

Es wurden drei Altersgruppen gebildet: Patienten bis 49 Jahre, Patienten 50-69 Jahren und Patienten über 70 Jahre.

Die Altersgruppe 50-69 Jahren war die größte (31 Patienten) und auch die Gruppe mit den meisten Patienten mit günstigem (mRS  $\leq 2$ ) Behandlungserfolg (12 Patienten). Ein schlechteres Ergebnis ergab sich in der Altersgruppe der über 70 Jährigen mit 6 verstorbenen Patienten in der Post-Akutphase, 6 Patienten mit schlechtem Outcome und 2 Patienten mit mäßig-gutem Outcome. Lediglich 6 Patienten im Alter über 70 Jahre erreichten ein günstiges Outcome. In der Altersgruppe der Patienten bis 49 Jahre (12 Patienten) erreichten 50% ein günstiges Ergebnis, 3 Patienten (25%) ein mäßiges Outcome, 2 Patienten verstarben in der Akutphase und ein Patient zeigte einen ungünstigen Behandlungserfolg. Betrachtet man die Ergebnisse der Patienten im Alter unter 70 Jahre und der Patienten über 70 Jahre (die ersten 2 Altersgruppen der dritten gegenüber gestellt) werden die Unterschiede noch deutlicher. Die **Tabelle 11** verdeutlicht diese Beobachtungen.

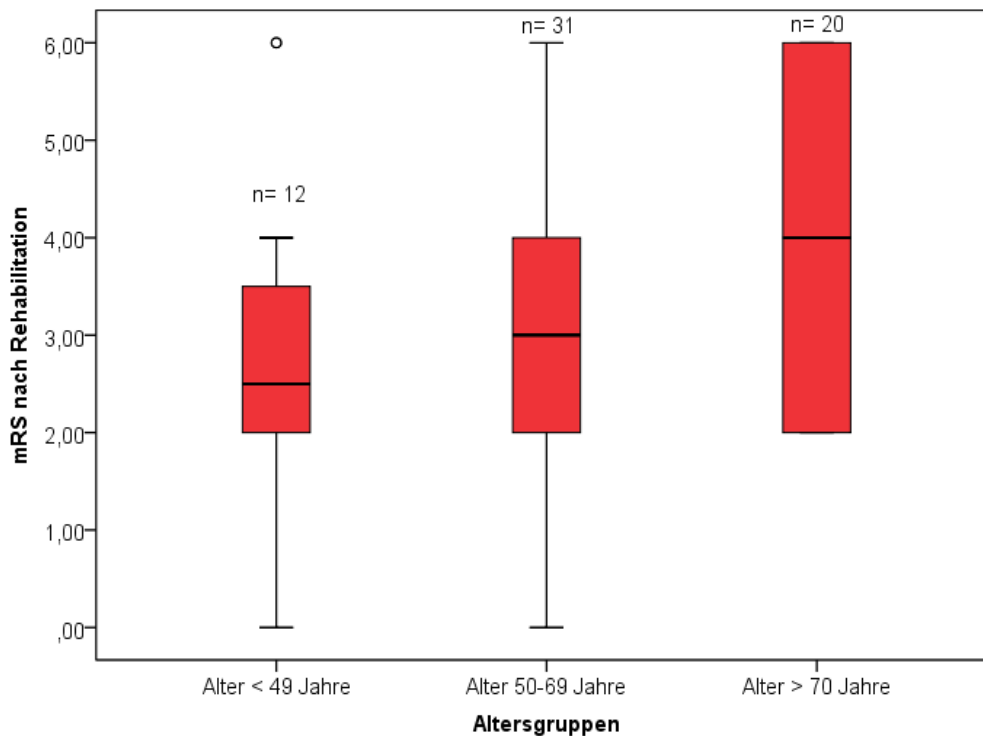
Outcome Indikatoren		Altersgruppen				
		Alter $\leq 49$ Jahre	Alter 50-69 Jahre	Alter $\geq 70$ Jahre	Alter $\leq 69$ Jahre	Alter $\geq 70$ Jahre
		Anzahl			Anzahl	
NIHSS nach Rehabilitation n= 50*	NIHSS $\leq 14$ NIHSS 15-29 NIHSS $\geq 30$	9 1 0	21 5 0	13 1 0	30 6 0	13 1 0
mRS nach Rehabilitation n=63	favorables Outcome mäßiges Outcome schlechtes Outcome Tod	6 3 1 2	12 7 7 5	6 2 6 6	18 10 8 7	6 2 6 6
Barthel Index nach Rehabilita- tion n= 50*	BI $\leq 84$ Punkte BI $\geq 85$ Punkte	2 8	11 15	7 7	13 23	7 7

**Tabelle 11. Outcome Indikatoren nach Alter.**

\* Die n=50 resultiert durch die fehlende Werte auf der NIHSS und im Barthel Index bei den verstorbenen Patienten in der Akutphase (13 Pat.) und bei fehlender Rehabilitation bei weiteren 3 Pat.



Zusammenfassend fand sich in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem klinischen Endergebnis. **Abbildung 22** stellt die Behandlungsergebnisse der Altersgruppen anhand der mRS graphisch dar.



**Abbildung 22. Outcome nach Alter. ○, 2 verstorbene Patienten.**

### Initialer Schweregrad des Schlaganfalles vs. Therapieerfolg

Die initiale Schwere des neurologischen Defizites (vor Einleitung der interventionellen Therapie) wirkt sich erheblich auf das klinische Behandlungsergebnis aus. Die für den Vergleich Vorher- Nachher zur Verfügung stehende Indikatoren sind die NIHSS und die mRS.

Vergleiche des Schweregrades anhand der mRS bei Aufnahme und nach Rehabilitation sind aussagefähiger. Eine Kategorisierung der Defizite anhand der mRS bei der Aufnahme ergab lediglich zwei Dimensionen: mRS 4 wurde als mäßig bis schwerwiegendes Defizit und mRS 5 als schwerwiegendes Defizit klassifiziert. Anhand dieser Unterteilung wurden 24 Patienten (36,6%) mit einem mäßig bis schwerwiegenden und 42 Patienten mit einem schwerwiegenden Defizit (63,64%) identifiziert. Die weiterführende statistische Analyse ergab einen

statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Defizit bei Aufnahme und somit dem Schweregrad des Schlaganfalles und dem Outcome nach Rehabilitation.

**Tabelle 12** fasst diese Erkenntnisse zusammen.

mRS nach Rehabilitation	Defizit bei Aufnahme (mRS)		Gesamt
	Mäßig bis schwerwiegendes Defizit mRS 4	Schwerwiegendes Defizit mRS 5	
<b>günstiges Outcome mRS 0-2</b>	13	11	24
<b>mäßiges Outcome mRS 3</b>	6	6	12
<b>schlechtes Outcome mRS 4-5</b>	1	13	14
<b>Tod</b>	2	11	13
<b>Gesamt</b>	22	41	63

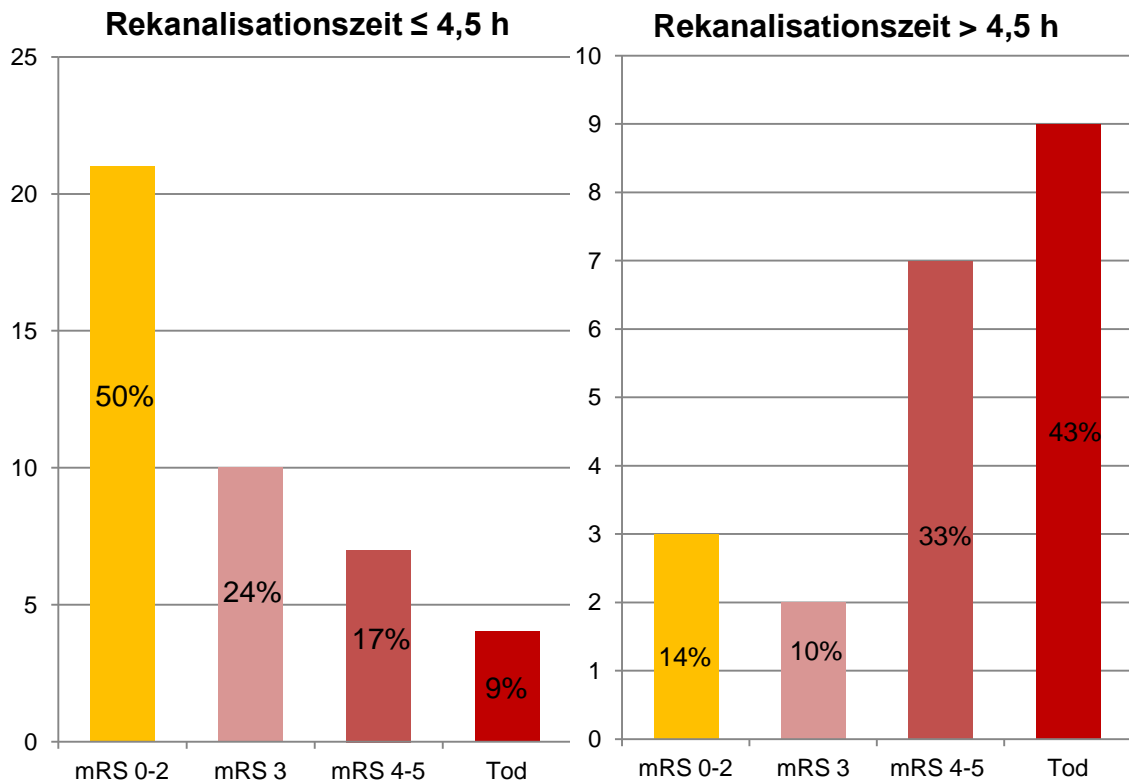
Tabelle 12. Kreuztabelle Defizit bei Aufnahme und Outcome

### Outcome nach der Zeit bis zur Rekanalisation

Der Vergleich der Rehabilitationsergebnisse anhand der Zeit bis zur Rekanalisation ergab deutliche Unterschiede zwischen den früh ( $\leq 270$  Minuten) und spät ( $> 270$  Minuten) rekanalisierten Patienten.

Während die früh rekanalisierten Patienten in 50% der Fälle (21/42) ein favorables Outcome und nur in 16,67% (7/42) der Fälle ein schlechtes Outcome erreichten, wurde bei den Patienten bei denen nach 4,5 Stunden die Wiedereröffnung der Zirkulation gelang, ein favorables Outcome in 14,28% (3/21) der Fälle und ein schlechtes Outcome in 33,3% (7/21) der Fälle beobachtet. Die Mortalität der früh rekanalisierten Patienten lag bei 9,52% (4/42) und die der spät rekanalisierten Patienten bei 42,85% (9/21) und lag damit um mehr als das Vierfache höher.

In der statistischen Analyse war der Zusammenhang zwischen der Zeit bis zur Rekanalisation und dem Outcome hoch signifikant.



**Abbildung 23. Outcome nach früher Rekonalisation (links) und Outcome nach später Rekonalisation (rechts)**

### Outcome nach Verschlusslokalisierung

Betrachtet man die klinischen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Verschlusslokalisierung, ergeben sich interessante Ergebnisse. Im vorderen Stromgebiet erzielten 35,85% der Patienten (19/53) mit einem Verschluss im Carotis-Versorgungsgebiet ein günstiges Outcome. Die Mortalität betrug in dieser Subgruppe 18,87% (10/53).

Die Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris zeigten in 50% der Fälle (5/10) ein favorables Outcome und damit in einem höheren Anteil als bei Verschlüssen in der vorderen Zirkulation. Die Mortalität betrug hier allerdings 30% (3/10).

Bei differenzierter Untersuchung der Verschlussorte erreichten 40% (12/30) der Patienten mit einem kombinierten ACI/M1-Verschluss ein favorables Outcome. 7 der 22 Patienten mit einem Verschluss des M1-Segmentes wiesen ein favorables Outcome auf (31,82%).

Im Gegensatz dazu zeigten jeweils 7 Patienten mit einem Tandemverschluss der ACI/M1 und respektive M1-Verschluss ein schlechtes Outcome (23,33% respektive 31,82%). Die Mortalität der Patienten mit einem Tandemverschluss lag bei 16,67% (5/30), die der Patienten mit M1-Verschluss bei 18,18% (4/22) und die der Patienten mit Basilarisverschluss bei 30% (3/10). **Abbildung 24** (Seite 53) stellt diese Ergebnisse graphisch dar.

Statistisch wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verschlusslokalisation und dem Outcome festgestellt.

### **Outcome nach Rekanalisationsergebnis**

Der Vergleich der Rehabilitationsergebnisse in Abhängigkeit von dem interventionell erzielten Gefäßresultat erlaubt folgende Aussagen:

In der Kohorte der vollständig rekanalisierten Gefäße (TIMI 3) hatten 45,45% (20/44) ein favorables Outcome (mRS  $\leq$  2), 13,64% (6/44) ein mäßiges Outcome (mRS 3) und 27,27% ein schlechtes Outcome (mRS 4-5). Die Mortalität lag bei 13,64% (6/44).

Die Patienten, die partiell rekanalisiert wurden, erreichten in 33,3% der Fälle ein favorables Outcome. Die Mortalität der partiell rekanalisierten Patienten betrug 25%. Im Gegensatz dazu zeigte keiner der nicht rekanalisierten Patienten ein favorables Outcome. Es wurde lediglich bei 3 Patienten (3/7, 42,86%) ein mäßiges Outcome beobachtet. Vier Patienten dieser Gruppe (4/7, 14%) verstarben. Der Zusammenhang zwischen dem Rekanalisationsergebnis und dem Outcome zeigte sich in der statistischen Analyse signifikant.

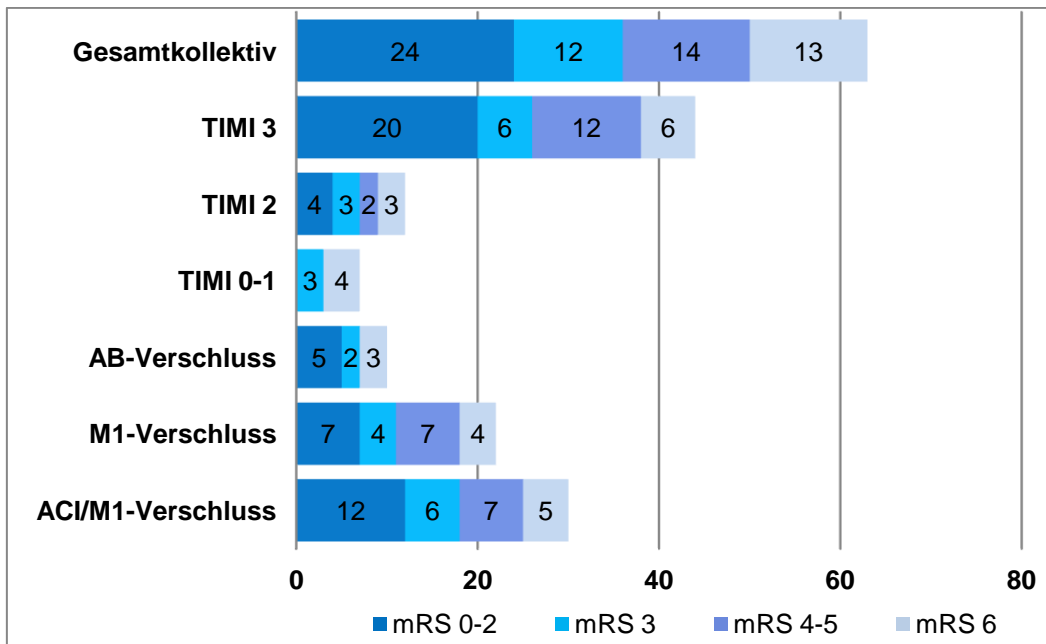


Abbildung 24: Kombinierte Darstellung des Outcomes im Gesamtkollektiv und nach Subgruppen: Verschlusslokalisierung (ein Ergebnis fehlend: ACC-Verschluss, TIMI 0-1, mRS 6) und Rekanalisationsergebnis.

### Outcome nach Art der endovaskulären Therapie

Im beschriebenen Patientenkollektiv wurde eine endovaskuläre Therapie, bestehend aus rein mechanischen Methoden, rein pharmakologischen Methoden und aus einer Kombination der mechanischen und pharmakologischen Ansätze angewandt.

Eine rein mechanische Thrombektomie erfolgte bei 3 Patienten (3/66, 4,55%), bei 2 Patienten wurde das Stent-Retriever-System pREset und bei einem Patienten das Bonnet-System eingesetzt. Bei einem dieser Patienten erfolgte keine Rehabilitation, die klinischen Ergebnisse bei Entlassung attestierten mit einem mRS 1 ein favorables Outcome. Ein weiterer mechanisch rekanalisierter Patient wies ein favorables Outcome und der dritte ein schlechtes Outcome (mRS 4) nach Rehabilitation auf. Eine rein pharmakologische Thrombolyse wurde bei 6 Patienten verwendet, wobei 3 Patienten (50%) ein favorables und 3 Patienten (50%) ein mäßiges Outcome erzielten. In allen anderen Fällen erfolgte eine Kombinationstherapie. Die mit einer Aspirationstherapie rekanalisierten Patienten erreichten in 50% (2/4) der Fälle ein favorables Outcome. Ein favorables Outcome durch Einsatz der Stent-Retriever pREset und Solitaire konnte

bei 45,45% (15/33, n=35 aber 2 Ergebnisse fehlend, da bei 2 mit pREset behandelte Patienten keine Rehabilitation erfolgte) der Patienten dokumentiert werden. Die mit mehreren mechanischen Systemen behandelten Patienten hatten in 25% der Fälle (3/12) ein favorables Outcome. **Tabelle 13** fasst diese Ergebnisse zusammen.

Outcome	Endovaskuläre Therapie						
	Pharmakologisch	Aspiration	pREset	Bonnet	Solitäre	Pe-numbra	mehrere Systeme
mRS 0-2	3	2	14	1	1	0	3
mRS 3	3	1	3	1	1	2	1
mRS 4-5	0	1	5	2	0	0	6
mRS 6	0	0	8	2	1	0	2
Gesamt n=63	6	4	30	6	3	2	12

**Tabelle 13. Kreuztabelle endovaskuläre Therapie und Outcome**

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Art der endovaskulären Therapie und dem Outcome bestand nicht.

### 3. 3. 3. 4 Prädiktoren des klinischen Behandlungsergebnisses

In dieser Arbeit soll vor allem versucht werden, prädiktive Faktoren für das Outcome zu identifizieren. Um diese Frage zu beantworten, führten wir eine multivariate logistische Regressionsanalyse durch. Als binäre abhängige Variable wurde das Favorable Outcome Ja/Nein definiert mit den anderen klinischen und paraklinischen Variablen als unabhängige Einflussgrößen. Aufgrund der Vielzahl der erhobenen Parameter würde ein umfangreiches und komplexes Modell entstehen. Daher erfolgte eine Vorselektion der Variablen mit univariaten logistischen Analysen und als Signifikanzniveau zum Einschluss in das multiple logistische Regressionsmodell wurde ein p-Wert von kleiner als 0,20 festgelegt. Als Methode wurde ein schrittweiser bedingter Vorwärtseinschluss gewählt. Von einer Signifikanz wurde bei  $p \leq 0,05$  ausgegangen. **Tabelle 14** stellt die Ergebnisse der univariaten Analyse dar.

<b>Parameter</b>	<b>Odd's Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	1,031	0,990-1,073	0,136*
<b>Geschlecht</b>	2,976	1,037-8,539	0,043*
<b>Dauer von Symptombeginn bis zur DSA</b>	1,000	0,995-1,006	0,864
<b>NIHSS bei Aufnahme</b>	1,117	1,003-1,243	0,043*
<b>Glukose bei Aufnahme</b>	1,013	0,997-1,029	0,109*
<b>Glukose bei Aufnahme ≤ 140 mg/dl Ja/Nein</b>	2,375	0,635-8,878	0,199*
<b>Rekanalisationsergebnis</b>	0,335	0,120-0,937	0,037*
<b>Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation</b>	1,004	0,998-1,010	0,145*
<b>Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation ≤ 4,5h oder &gt; 4,5h</b>	6,000	1,534-23,464	0,010*
<b>Verschlusslokalisierung nach Gefäßterritorien</b>	1,016	0,531-1,942	0,962
<b>Verschlusslokalisierung vorderer oder hinterer Kreislauf</b>	0,559	0,143-2,179	0,402
<b>Art der intraarteriellen Intervention</b>	1,238	0,958-1,600	0,103*
<b>Gabe von rtPA Ja/Nein</b>	4,571	1,456-14,353	0,009*
<b>Gabe von Tirofiban Ja/Nein</b>	0,313	0,108-0,907	0,032*
<b>Blutungskomplikationen Ja/Nein</b>	4,321	0,867-21,550	0,074*
<b>Hypothermiebehandlung Ja/Nein</b>	0,833	0,298-2,327	0,728
<b>Vorhofflimmern Ja/Nein</b>	0,307	0,095-0,988	0,048*
<b>Spasmolyse Ja/Nein</b>	0,595	0,192-1,847	0,369
<b>Charlson Comorbidity In-</b>	1,391	0,481-4,023	0,542

<b>dex ≤ 3 oder &gt; 4</b>			
<b>Stentanlage Ja/Nein</b>	4,571	1,456-14,353	0,009*

**Tabelle 14. Univariate Regressionsanalyse der untersuchten Parameter. Mit \* sind die Parameter die eine Signifikanz mit einem  $p < 0,20$  erreichten, gekennzeichnet.**

P-Werte unter 0,20 fanden sich bei folgenden Parametern:

- Alter (OR 1,031),
- Geschlecht (OR 2,976),
- NIHSS bei Aufnahme (OR 1,117),
- Glukose bei Aufnahme (OR 1,013),
- Glukose bei Aufnahme ≤ 140 mg/dl Ja/Nein (OR 2,375),
- Rekanalisationsergebnis (OR 0,335),
- Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation (OR 1,004),
- Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation ≤ 4,5 h oder > 4,5h (OR 6,000),
- Art der intraarteriellen Intervention (OR 1,238),
- Gabe von rtPA Ja/Nein (OR 4,571),
- Gabe von Tirofiban Ja/Nein (OR 0,313),
- Blutungskomplikationen Ja/Nein (OR 4,321),
- Vorhofflimmern Ja/Nein (OR 0,307),
- Stentanlage Ja/Nein (OR 4,571).

Diese Parameter wurden in das multiple Regressionsmodell mit schrittweisem Vorwärtseinschluss übernommen. In diesem angepasstem Modell fanden sich die Parameter Glukose bei Aufnahme (OR 1,026,  $p = 0,027$ ), Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation ≤ 4,5 h oder > 4,5 h (OR 9,355,  $p = 0,025$ ) und Gabe von rtPA Ja/Nein (OR 18,126,  $p = 0,004$ ) als signifikant für ein favorables Outcome.

Nach demselben Prinzip erfolgte zur Beurteilung der Prädiktoren für die Mortalität die Vorselektion der Parameter mit einer univariaten logistischen Methode. Als binäre abhängige Variable wurde Tod Ja/Nein definiert. Die Parameter, die einen  $p < 0,20$  erreichten, waren: NIHSS bei Aufnahme, NIHSS bei Aufnahme kategorisiert, Rekanalisationsergebnis, Dauer vom Symptombeginn bis zur



Rekanalisation, Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation  $\leq 4,5$  h oder  $>4,5$  h, Verschlusslokalisierung nach Gefäßterritorien, Gabe von Tirofiban Ja/Nein und Spasmolyse Ja/Nein. Diese Parameter wurden in das multiple Regressionsmodell mit schrittweisem Vorwärtseinschluss übernommen. In diesem Modell zeigte sich als einzig statistisch signifikant für die Mortalität der Parameter: Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation  $\leq 4,5$  h oder  $>4,5$ h.

#### 4. Diskussion

Die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalles hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die Einführung der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA und den nachfolgenden Weiterentwicklungen der Therapie mit immer mehr in Vordergrund geratenen intraarteriellen Ansätzen grundlegend verändert. Trotz der hierdurch erzielten Reduktion der Mortalität und der schwerwiegenden Behinderung bleibt der Schlaganfall weltweit die zweit-häufigste und in Deutschland die dritt-häufigste Todesursache bei Erwachsenen. Diese einzig zugelassene und Evidenz basierte Therapie hat gleichwohl Limitationen: die Zulassung der Therapie und ihre Wirksamkeit beschränkt sich auf die ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn (Hacke u.a. 2008, S. 1324) und bei langstreckigen Gefäßverschlüssen über 8 mm ist die Erfolgsrate sehr gering (Riedel u.a. 2011, S. 1776). Der natürliche, i.e. unbehandelte Verlauf einer zerebralen Ischämie wurde von Matsumoto (Matsumoto u.a. 1973, S. 24) systematisch in einer retrospektiven Schlaganfallstudie einer Population von Rochester, Minnesota, im Zeitraum vom 1955 bis 1969 untersucht. Die Mortalität lag bei 31,68%<sup>2</sup>, es gab einen Anteil an bettlägerigen Patienten von 2,82%<sup>3</sup>, einen Anteil an Selbstversorger von 18,69%<sup>4</sup>, einen Anteil an arbeitsfähigen Überlebenden von 36,50% und 27,86% der Patienten hatten einen unauffälligen klinischen Status 6 Monate nach dem Schlaganfall. Die Anforderung an eine neue Schlaganfalltherapie besteht darin eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes mit einem angemessenen Behandlungsrisiko zu verbinden.

---

<sup>2</sup> 830 Patienten mit zerebraler Ischämie, 567 Überlebende nach 6 Monaten und 263 Patienten verstorben

<sup>3</sup> 567 Überlebende, 16 Patienten bettlägerig

<sup>4</sup> 106 Patienten

## 4.1 Ergebnisdiskussion

Die Diskussion der Ergebnisse orientiert sich primär an den untersuchten Parameter, um leichter und übersichtlicher einen Vergleich mit den bisherigen Studien ziehen zu können.

### 4. 1.1 Rekanalisationsergebnisse

In dieser Analyse wurden retrospektiv die angiographischen Bilderserien von 66 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall ausgewertet. Es kam bei 59 Patienten (89,4%) zu einer erfolgreichen Rekanalisation (19,7% TIMI 2, 69,7% TIMI 3). Die Dauer des Eingriffes lag im Mittel bei 96 Minuten, der Median lag bei 84 Minuten. Vergleichbare Rekanalisationsraten über 80% wurden in mehreren Fallserien und Studien nachgewiesen.

Ottomeyer et al. (Ottomeyer u.a. 2012, S. 2132) berichten über eine Rekanalisationsrate von 89% bei einer Kohorte von 91 Patienten mit Verschluss der Arteria basilaris, behandelt mit einer multimodalen Rekanalisationstherapie, bestehend aus intraarteriell verabreichtem rt-PA und verschiedenen Rekanalisationssystemen (AngioJet, Penumbra, Phenox, Merci, GNS). Jankowitz et al. fanden in einer retrospektiven Studie über 191 Patienten, behandelt für Verschlüsse der ACI, ACM und im vertebrobasilärem Versorgungsgebiet mit dem Merci Retriever und dem Penumbra System sowie intraarterieller Gabe von rt-PA, eine Rekanalisationsrate von 92,6%. Die Prozedurzeit lag im Median bei 90 Minuten (Jankowitz u.a. 2012, S. 1410). In dem Penumbra Pivotal Stroke Trial wurde eine Rekanalisationsrate von 81,6% mit dem Penumbra Aspirationssystem bei einer aus 125 Patienten bestehenden Kohorte erreicht (The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009, S. 2764).

Eine Reihe von Fallserien und Studien untersuchte das Solitaire Stentriever in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles. Die erzielten Rekanalisationsergebnisse reichten von 85-100% (Davalos u.a. 2012 S. 2702, Brekenfeld u.a. 2011 S. 1271, Castano u.a. 2010 S. 1837, Costalat u.a. 2011 S. 1932, Mitfey u.a. 2011 S. 1081, Mpotsaris u.a. 2011 S. 117, Möhlenbruch u.a. 2012 S. 144, Fesl u.a. 2012, S. 1329). Der erste randomisierte Trial, der den

Solitaire Stent Retriever mit dem Merci Device verglichen (SWIFT Trial) zeigte eine Rekanalisationsrate von 61% mit Solitaire, während mit dem Merci Device eine Rekanalisationsrate von nur 24% erreicht wurde (Saver u.a. 2012, S. 1245).

In unserer Analyse hatten die Patienten, die mit Solitaire behandelt wurden, eine Wiedereröffnungsrate von 100% (3/3 Patienten).

Nogueira et al. vergleichen in der TREVO 2 Studie das Trevo Stent-Retriever mit dem Merci Retriever und finden eine Rekanalisationsrate mit Trevo von 86% (Nogueira u.a. 2012, S. 1235). Im Mittel dauerte es 47,8 Minuten bis zur Flusswiederherstellung. Eine weitere Fallserie mit 10 Patienten, die mit dem Stent-Retriever Revive behandelt und erfolgreich in 100% der Fälle rekanalisiert wurden, wurde von Rohde beschrieben. Die mittlere Dauer der Intervention lag bei 88,7 Minuten (Rohde u.a. 2011, S. 2955).

Mordasini berichtet über komplette Flusswiederherstellung (TICI 3) in 93,8% der experimentell erzeugten und mit dem pREset Stent-Retriever behandelten Okklusionen in einem Schweinemodel (Mordasini u.a. 2013, S. 155). In unserer Kohorte wurde eine erfolgreiche Rekanalisation in 90,63% (29/32 Patienten) mit pREset und somit eine vergleichbare Effektivität des Stent-Retrievers erreicht. Die IMS III Studie liefert vergleichbare Rekanalisationsergebnisse in allen Gefäßterritorien bei den Patienten, die einer mechanischen Thrombektomie unterzogen wurden. Rekanalisationsraten von TICI 2b und 3 wurden bei 38% der ACI-Verschlüsse, bei 44% der M1-Segment-Verschlüsse und bei 44% der M2-Segment-Verschlüsse erreicht. Bei der Okklusion mehrerer M2-Segmente lag die Rekanalisationsrate bei 23%. Verschlüsse der Arteria basilaris lagen nur bei 4 Patienten vor, die TICI Skala wurde zur Beurteilung der Flusswiederherstellung in diesem Gefäßterritorium nicht angewandt (Broderick u.a. 2013, S. 899). Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie nach Verschlusslokalisierung, wurde eine erfolgreiche Rekanalisation bei 96,77% der ACI-, bei 91,30% der M1- und bei 72,73% der Basilarisverschlüsse erreicht.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der wichtigsten Studien und ein Vergleich mit dieser Arbeit gibt die **Abbildung 25**, Seite 63.

#### **4. 1. 2 Outcome**

Die Darstellung der Ergebnisse bezüglich des Outcomes und der Vergleich mit der Literatur orientiert sich an den wichtigsten Outcome Parametern: klinisches Ergebnis, Mortalität und Häufigkeit der symptomatischen intrazerebralen Blutungen.

##### **4. 1. 2. 1 Rehabilitationsergebnis**

Studien die den Spontanverlauf einer schweren zerebralen Ischämie noch vor der Ära der Schlaganfallbehandlung untersuchten, berichten über schwere Verläufe. Haferkamp stellte in seiner im Jahre 1975 publizierten Analyse über den Spontanverlauf einseitiger Carotisverschlüsse bei 80 untersuchten Patienten folgende Ergebnisse vor: 17,5 % der Patienten verstarben innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem Ereignis, weitere 13% innerhalb der ersten 6 Monate, 3,8% erreichten eine volle Rehabilitation und damit ihre frühere Leistungsfähigkeit, 19% waren in der Lage sich selbst zu versorgen und 56,3% blieben nach Entlassung pflegeabhängig. Die Lebenserwartung dieser Patienten war auch deutlich verkürzt (Haferkamp 1975, S. 181 und 183). Die Patienten unseren Kollektives erreichten ein gutes funktionelles Endergebnis in 48% der Fälle ( $mRS \leq 2$ ). Weitere 18,2% der Patienten hatten nach der Rehabilitation ein mRS von 3, sodass insgesamt 66,2% unserer Patienten in der Lage waren, alleine und ohne Hilfe zu gehen. Diese Ergebnisse wurden bei einem Patientenkollektiv mit einem mittleren NIHSS- Wert bei Aufnahme von 23,56 erreicht (Median 23,5 Punkte). 89,4% aller unserer Patienten hatten einen schweren Schlaganfall bei der Aufnahme (NIHSS 15-29), ein NIHSS-Wert von  $\geq 20$  wurde bei 71,21% der Patienten dokumentiert. 93,94% der Patienten wurden innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn einer DSA zugefügt.

Vergleichbare klinische Ergebnisse mit einem  $mRS \leq 2$  in über 40% der untersuchten Fälle wurden von mehreren Autoren in Rahmen von Fallserien oder Studien berichtet. In der PROACT II Studie wurde durch Einsatz intraarterieller pro-Urokinase ein günstiges ( $mRS \leq 2$ ) Outcome in 40% der Fälle erreicht, dies in Anbetracht der NIHSS-Werte bei der Aufnahme mit einem Median von 17

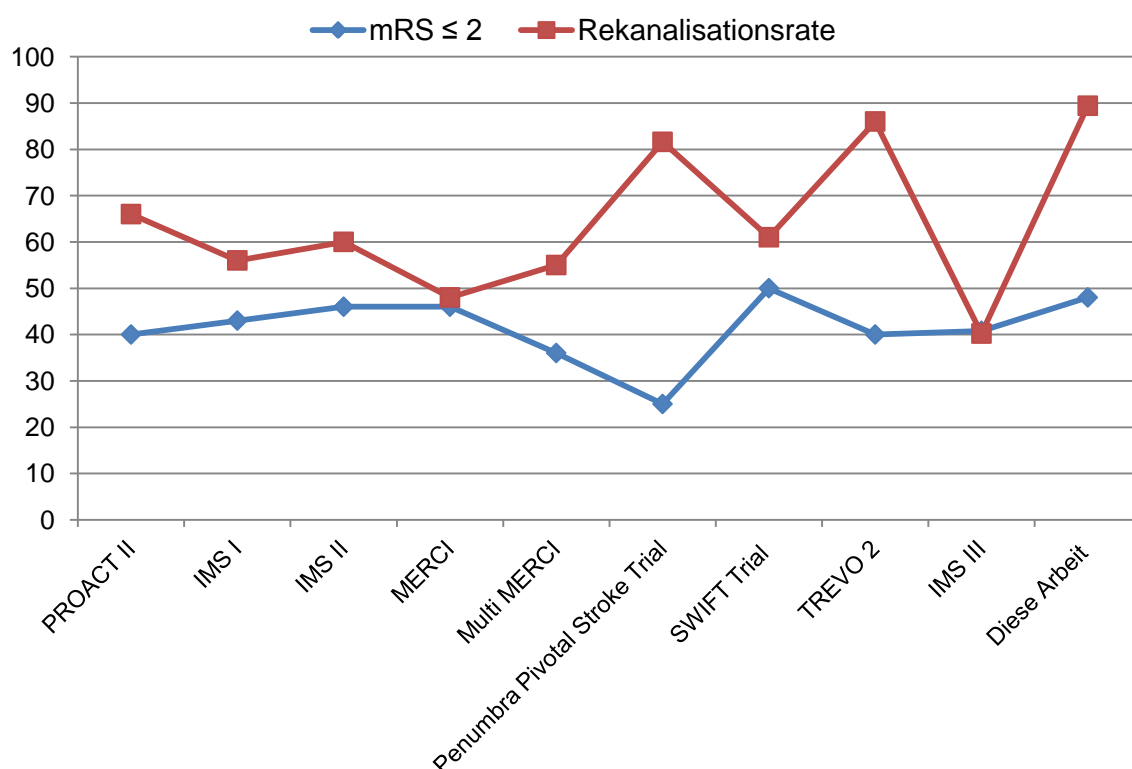
Punkten (Furlan u.a. 1999, S. 2007). Fischer et al. untersuchten im Rahmen des Berner Stroke Projektes das Outcome von 481 Patienten 3 Monate nach einem Index- Schlaganfall (eingeschlossene Patienten: 807, für 3 Monate Outcome jedoch nur Daten von 481 Patienten verfügbar) und fanden ein favorables Outcome bei 48,2% der Patienten. Der mittlere NIHSS bei Aufnahme lag bei 5 (Fischer u.a. 2012, S. 1041). Malik et al. beschrieben 77 Patienten mit einem Tandem-Verschluss (mittlere NIHSS bei Aufnahme 14,8) die in 41,6 % der Fälle ein favorables Outcome erreichten (Malik u.a. 2011, S. 1655). In einer prospektiven Studie untersuchten Galimanis et al. 623 Patienten mit einem Schlaganfall im Carotis-Versorgungsgebiet (mittlere NIHSS bei Aufnahme 15) und berichteten über ein gutes Behandlungsergebnis (mRS<2) in 48,9% der Fälle (Galimanis u.a. 2012, S. 1054). Jankowitz et al. fanden in ihrer aus 191 Patienten (medianer NIHSS 16) bestehenden Kohorte eine Rate an favorablen Outcome von 54% (Jankowitz u.a. 2012, S. 1409). Im MERCI Trial (141 Patienten, mittlere NIHSS 20,1) lag der Prozentsatz der Patienten, die ein favorables Outcome erreichten bei 48,1%, während der Multi MERCI Trial (164 Patienten, medianer NIHSS 19) eine Rate von 36% aufwies (Smith u.a. 2005, S. 1435, Smith u.a. 2008, S. 1207). Eine gepoolte Analyse der MERCI und Multi MERCI Trials zeigte, dass die Rate an Patienten, die ein favorables Outcome erzielten, bei 48,1% lag (Nogueira u.a. 2011, S. 3145). In der Penumbra Pivotal Stroke Trial konnten trotz sehr guter Rekanalisationsergebnisse keine vergleichbar guten klinischen Erfolge erreicht werden. Ein mRS 0-2 konnte in 25% der untersuchten Fälle beobachtet werden (The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009, S. 2764). Die IMS II Studie im Jahre 2007 konnte mit einer Rate favorablen Outcomes von 46% bessere Ergebnisse vorweisen. Das in zahlreichen Publikationen beschriebene relativ hohe Rate an favorablen Outcome erzielt bei Patienten, die mit dem Stent Retriever Solitaire behandelt wurden, reicht von 38% - 72,72% (Davalos u.a. 2012 S. 2702, Brekenfeld u.a. 2011 S. 1271, Castano u.a. 2010 S. 1837, Costalat u.a. 2011 S. 1932, Mitfess u.a. 2011 S. 1081, Mpotsaris u.a. 2011 S. 117, Möhlenbruch u.a. 2012 S. 144, Fesl u.a. 2012, S. 1329, Wehrschütz u.a. 2011, S. 236). Saver et al. geben im SWIFT Trial 58% an (Saver u.a. 2012, S. 1245).

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 35 Patienten ausschließlich mit einem Stent-Retriever (3 Patienten mit Solitaire und 32 Patienten mit pREset) behandelt. Untersucht man nur diese Patienten bezüglich des Outcomes nach der Rehabilitation (Ergebnisse von 2 Patienten, die mit pREset behandelt wurden nicht vorhanden, da keine Rehabilitation erfolgte) ergibt sich mRS 0-2 in 45,45% der Fälle (15/33).

In einer weiteren Fallserie (60 Patienten) wurde bei einem initialen medianen NIHSS von 18 durch Einsatz des Trevo Stent-Retrievers mRS 0-2 in 45% der Fälle erreicht (San Roman u.a. 2012, S. 1658). Die randomisierte und Placebo kontrollierte Studie mit dem Trevo Retriever System (TREVO 2 Studie) fand vergleichbare klinische Resultate mit mRS 0-2 bei 40% der Patienten (Nogueira u.a. 2012, S. 1235). Die IMS III Studie konnte keinen Unterschied bezüglich des Outcomes zwischen den endovaskulär und den intravenös behandelten Patienten mit einem mRS 0-2 in 40,8%, respektive 38,7% der Fälle nachweisen (Broderick u.a. 2013, S. 898).

In der multivariaten Regressionsanalyse erwiesen sich in unserem Patientenkollektiv die Glukose bei der Aufnahme, eine Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation  $\leq 4,5$ h und die Gabe von rtPA als statistisch signifikant für ein günstiges Ergebnis. In der Penumbra Pivotal Stroke Trial wurden der NIHSS bei der Aufnahme und die Dauer des Eingriffes als prädiktiv für ein günstiges Ergebnis gefunden. Im MERCI Trial war das Rekanalisationsergebnis statistisch signifikant. Castano et al. fanden das jüngere Alter, den Schweregrad des Schlaganfalles bei Aufnahme und die Behandlung mit rt-PA vor der intraarteriellen Therapie als statistisch signifikant für ein gutes klinisches Resultat (Castano u.a. 2010 S. 1838). Ottomeyer et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie bei 91 Patienten mit Basilarisverschluss, die Bridging-Therapie mit rt-PA und weibliches Geschlecht als Prädiktoren für ein favorables Outcome in ihrer Kohorte (Ottomeyer u.a. 2012, S. 2133). In der prospektiv untersuchten Kohorte (623 Patienten) beschrieben Galimanis et al. den Grad der Rekanalisation, das Vorliegen einer Hypercholesterinämie, die gute Kollateralversorgung, niedrigere NIHSS Werte bei Aufnahme, das jüngere Alter und normale Blutglukose (das Fehlen einer Zuckerkrankheit) und eine vorangegangene antithrombotische

Therapie als prädiktiv für ein gutes Outcome nach 3 Monaten (Galimanis u.a. 2012, S. 1055). Die gepoolte Analyse der MERCI und Multi MERCI Trials ergab die Glukosewerte bei Aufnahme, NIHSS bei Aufnahme und das Alter als signifikante Prädiktoren für ein gutes Outcome (Nogueira u.a. 2011, S. 3146). Zusammenfassend kann bei unserer Studie festgehalten werden, dass die erzielten klinischen Ergebnisse sich nicht wesentlich von der Datenlage in der Literatur unterscheiden. Die **Abbildung 25** stellt die Outcomedaten in Korrelation mit den Rekanalisationsraten graphisch dar.



**Abbildung 25. Vergleich unserer Ergebnisse mit den wichtigsten Studien zur endovaskulären Therapie in zeitlicher Reihenfolge der Durchführung.**

#### **4. 1. 2. 2 Mortalität**

Die Gesamtmortalität in unserem Patientenkollektiv liegt mit 19,7% unter den Mortalitätsraten anderer Studien. In der PROACT II Studie wird eine Gesamtmortalität von 25% nach intraarterieller Therapie mit pro-Urokinase genannt. Die im Penumbra Pivotal Stroke Trial beschriebene Mortalität von 33% liegt um mehr als 13% höher als in unserer Fallserie. In den MERCI Trials (MERCI 1,

MERCI und Multi MERCI) wurde eine Mortalitätsrate zwischen 32% und 36% genannt. Saver et al. fanden im SWIFT Trial eine niedrigere Mortalität als in den oben beschriebenen Studien und als in unserer Fallserie. Die Mortalität lag bei 17%. Im Gegensatz dazu lag in der anderen großen Studie mit einem Stent Retriever (TREVO 2) von Nogueira et al die Mortalität bei 33%. Unsere Mortalitätsrate liegt in der gleichen Größenordnung wie diejenige in der IMS III Studie (19,1%).

#### **4. 1. 2. 3 Intrazerebrale Blutung**

Bei 18 unserer Patienten lag post-interventionell eine intrazerebrale Blutung (27,27%) vor, wobei nur 3 Patienten eine symptomatische intrazerebrale Blutung (4,55%) aufwiesen. Die Häufigkeit dieser Komplikation liegt in der aus der Literatur erwarteten Größenordnung und ist vergleichbar mit historischen Werten aus anderen Studien zur mechanischen Thrombektomie und zur medikamentösen Fibrinolyse. In der TREVO 2 Studie wurde eine Rate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen (sICB) von 4% festgestellt. In der IMS III Studie werden 6,2% sICH berichtet. Eine sehr niedrige Rate symptomatischer Blutungen (2%) fand sich im SWIFT Trial. Eine etwas höhere Blutungsrate wurde in den bekannten MERCI und Multi MERCI Studien festgestellt (7,8% und 9,8%). In Penumbra Pivotal Stroke Trial wurden in 11,2% der Fälle symptomatische Blutungen nachgewiesen.

Die Mehrzahl der post-prozedural aufgetretenen Blutungen in unserem Patientenkollektiv waren hämorrhagische Transformationen ischämischer Infarkte, ein sehr häufig beobachtetes Phänomen nach Gefäßwiedereröffnung. Es wurde vielfach vermutet, dass die Rekanalisation einen Einfluss auf die Entwicklung einer hämorrhagischen Transformation haben könnte. In einer Metaanalyse untersuchten Rha und Saver den Zusammenhang zwischen dem Auftreten symptomatischer intrazerebraler Blutungen und dem Rekanalisationsergebnis. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich symptomatischer intrazerebraler Hämorrhagien zwischen rekanalisierten und nicht-rekanalisierten Patienten festgestellt (Rha und Saver 2007, S. 970). In unserer Studie wurden 12 der 18 nach den ECASS-II-Kriterien klassifizierten Blutungen bei Patienten be-



obachtet, die erfolgreich rekanalisiert werden konnten. In der Korrelationsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der intrazerebralen Blutung und dem Rekanalisationsergebnis.

## **4.2 Methodendiskussion**

### **4. 2. 1 Studiendesign**

Die vorliegende Untersuchung wurde retrospektiv und ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse können daher nur mit historischen Kontrollserien verglichen werden. Die Ergebnisse einer relativ großen Fallserie behandelt von einem eingespielten Team liefern dagegen Anhaltspunkte für die Perspektive der interventionellen Behandlungsmethoden im klinischen Routinesetting. Andererseits sind nicht alle Beobachtungen ohne Weiteres auf andere Arbeitsumgebungen übertragbar, da alle Interventionen von äußerst routinierten interventionellen Radiologen<sup>5</sup> durchgeführt wurden und die weitere Versorgung der Patienten auf eine intermediate care unit (stroke unit) mit Erfahrung in der Schlaganfallbehandlung stattfand.

### **4. 2. 2 Patienten- und Parameterselektion**

Diese Arbeit schließt 66 zufällig eingetroffene Patienten ein, welche mit einem akuten Schlaganfall zur Aufnahme kamen und bei nachgewiesenem Verschluss einer proximalen Hirnarterie einer intraarteriellen Therapie unterzogen wurden. Die Verschlusslokalisation in dieser Population war sehr uneinheitlich. Von drei Patienten konnte keine Daten für die Analyse des klinischen Verlaufes gewonnen werden, da keine Rehabilitation in Anspruch genommen wurde. Die zur Auswertung herangezogenen Parameter orientieren sich an den üblichen Standards zur Durchführung von Schlaganfallstudien und zur einheitlichen Datenvorstellung (Higashida u.a. 2003, S. 25). Aufgrund der unterschiedlichen Funktionseinschränkungen in der Post-Akutphase benötigten die Patienten angepasste Rehabilitationsprogramme in unterschiedlichen Kliniken und von unter-

---

<sup>5</sup> ausschließlich von Direktor der Abteilung für Interventionelle und diagnostische Radiologie, Prof. Dr. Dierk Vorwerk

schiedlicher Dauer. Vor diesem Hintergrund lagen uns die klinischen Ergebnisse zur Beurteilung des Verlaufes nicht standardisiert, z.B. nach 90 Tagen, sondern nach einem Zeitraum zwischen 30 und 90 Tagen, vor.

Einschränkend sei festgestellt, dass die angiographische Bewertung nach Gefäßrekanalisation oft vage nach der TIMI Skala eingeschätzt werden musste, zumeist aufgrund der fehlenden objektiven Trennung zwischen Rekanalisation des verschlossenen Gefäßabschnittes und der Reperfusion des distal gelegenen Gefäßbettes. Die Rekanalisation bezieht sich auf die Wiederherstellung des Flusses am Ort der Okklusion, während die Reperfusion die Flusswiederherstellung zu dem vom verschlossenen Gefäß versorgten Gewebe definiert (Tomsick T. 2007, S. 382). In vielen Studien wurde die TIMI Skala zur Beurteilung der Flusswiederherstellung am Ort der Okklusion verwendet (Soares u.a 2009, S. S26). In unserer Studie diente die TIMI Skala auch zur Beurteilung des Rekanalisationsergebnisses.

#### **4. 3 Ausblick**

Die intravenöse Thrombolyse ist die einzig zugelassene spezifische Therapie zur Behandlung des akuten Schlaganfalls. Aktuell laufen vielversprechende klinische Studien, wobei der Schwerpunkt auf Rekanalisationsverfahren liegt. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse der derzeit laufenden oder geplanten Studien die akute Schlaganfallbehandlung beeinflussen werden. Im Folgenden werden aktuelle Studien vorgestellt, die das Potenzial haben, die Praxis der Akuttherapie des Schlaganfalls zu verändern. Die vorgestellten Studien umfassen dabei unterschiedliche Ansätze: systemische Thrombolyse, endovaskuläre Behandlung, Neuroprotektion und hämodynamische Augmentation (Thomalla u.a. 2013, S. 29).

##### **4. 3. 1 Systemische Thrombolyse**

Aktuelle Studien zur Thrombolyse befassen sich mit der Effektivität und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten außerhalb der bisherigen Zulassungskriterien auf der Basis erweiterter Bildgebungsansätze zur Pa-

tientenauswahl. Der klassischen Patientenauswahl für eine Thrombolyse mit rt-PA im erweiterten Zeitfenster anhand des Nachweises von Risikogewebe folgen die bereits laufende EXTEND Studie (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits) sowie die ECASS 4/EXTEND Studie (European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits). EXTEND ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3- Studie, welche den Einschluss von 400 Patienten mit akutem Schlaganfall plant. Patienten werden im Zeitfenster zwischen 3 bzw. 4,5 und 9 Stunden nach Symptombeginn zu einer Behandlung mit rt-PA oder Placebo randomisiert, wenn im MRT oder CT der Infarktkern kleiner ist als 70 ml. Der Einschluss von Patienten mit einem nächtlichen Schlaganfall ist möglich und die Behandlung mit rt-PA erfolgt in der üblichen Dosierung. Der primäre Endpunkt ist ein mRS von 0-1 nach 90 Tagen (Ma u.a. 2012, S.76f). Der Einschluss für die ECASS 4/EXTEND begann in September 2013 und ist im Design weitgehend deckungsgleich mit der EXTEND Studie. Der Patienteneinschluss ist allerdings nur mit MRT erlaubt (controlled-trials.com, ISRCTN71616222).

Die WAKE-UP Studie (Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial) ist eine multizentrische Studie. Ziel der WAKE-UP Studie ist der Nachweis der Effektivität und Sicherheit der MRT-basierten Thrombolyse mit rt-PA bei Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Der Einschluss erfolgt nach den bekannten Zulassungskriterien für eine Thrombolyse und mit dem Nachweis eines „DWI-FLAIR-mismatch“ in der MRT-Untersuchung. Der primäre Endpunkt ist ein Wert von 0-1 auf der mRS Skala nach 90 Tagen. Die Rekrutierung wurde im Oktober 2012 begonnen (Thomalla u.a. 2012, S. 1246).

Mit dem genetisch hergestelltem Gewebsplasminogenaktivator, Tenecteplase, der eine höhere Fibrinspezifität als rt-PA aufweist und in der Kardiologie bessere klinische Ergebnisse mit einer geringeren Rate an Blutungen im Vergleich zur rt-PA in der Behandlung des Herzinfarktes gezeigt hat, wurden Studien zur Ermittlung des Potentials von Tenecteplase in der Schlaganfalltherapie initiiert. Eine Phase-2-Studie, welche rt-PA mit Tenecteplase (TNK) vergleicht

(Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis- ATTEST) startete im Dezember 2011. In dieser Studie werden Patienten mit akutem Schlaganfall zu einer Behandlung mit TNK 0,25 mg/Kg oder rt-PA 0,9 mg/Kg randomisiert. Die Auswahl der Patienten erfolgt in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn mittels Perfusions-CT und CT-Angiographie. Der primäre Endpunkt ist der Prozentsatz der geretteten Penumbra nach 24-48 Stunden, indem das initiale Penumbra-Volumen mit dem Infarkt-Volumen nach 24-48 Stunden verglichen wird. Sekundäre Endpunkte sind Rekanalisation nach 24-48 Stunden, klinische Verbesserung gemessen an der NIHSS nach 24 Stunden, die Rate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen in der nach 24-48 Stunden durchgeführten Computertomographie und das Outcome gemessen mit der mRS (ClinicalTrials.gov, NCT01472926).

Unbefriedigende Rekanalisationsraten bei den proximalen Gefäßverschlüssen mit rt-PA stellen den Motor für die Entwicklung neuer Thrombolytika dar. Desmoteplase ist ein fibrinspezifischer Plasminogenaktivator, der in früheren Phase-II- Studien (DIAS-Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke und DEDAS-Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) bei akzeptablem Sicherheitsprofil zu höheren Reperfusionen im Vergleich zu Placebo führte. Im Desmoteplase-Studienprogramm laufen die derzeit rekrutierenden DIAS-3- und DIAS-4-Studien, die Patienten in einem Zeitfenster von 3-9 (bzw. 4,5-9) Stunden nach Symptombeginn zu einer Behandlung mit 90 µg/Kg Desmoteplase oder Placebo randomisieren. Voraussetzung ist die Durchführung einer CT oder MRT mit CT- oder MR-Angiographie und Nachweis eines Gefäßverschlusses oder einer hochgradigen Stenose. Damit vollführen DIAS-3 und DIAS-4 einen Paradigmenwechsel von der Patientenauswahl anhand von Risikogewebe zur Patientenauswahl anhand einer Gefäßpathologie. Der primäre Endpunkt ist ein gutes Outcome nach 90 Tagen (ClinicalTrials.gov, NCT00790920 und NCT00856661). Eine Zusammenfassung wichtigster zurzeit laufender Studien zur Akuttherapie des Schlaganfalles ist in Tabellenform im Anhang zu finden.

### 4. 3. 2 Endovaskuläre Rekanalisationsbehandlung

Eine der Kernfragen der modernen Schlaganfallbehandlung ist ob ein kombinierter Ansatz aus systemischer Thrombolyse und mechanischer Rekanalisation einer alleinigen intravenösen Lyse überlegen sein könnte. Derzeit laufen verschiedene nationale oder regionale randomisierte Studien, die die mechanische Thrombektomie unter Verwendung verschiedener Devices mit der systemischen Thrombolyse vergleichen.

Eine industriegeförderte Studie, die SWIFT-PRIME Studie (Solitaire FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke), welche die mechanische Thrombektomie unter Verwendung des am weitesten verbreiteten Stent-Retrievers Solitaire mit intravenöser Thrombolyse vergleicht, wurde im November 2012 gestartet. Eingeschlossen werden Patienten die sich in einem Zeitfenster unter 4,5 Stunden nach Symptombeginn befinden, einen mittelschweren bis schweren Schlaganfall (NIHSS 8-30 Punkten) aufweisen und einen proximalen Gefäßverschluss zeigen. Als primärer Endpunkt wird das Outcome der Patienten nach 90 Tagen untersucht (ClinicalTrials.gov, NCT01657461). Ein zweiter industriegeförderter Trial, der die mechanische Thrombektomie mit einem Stent-Retriever (ReVive SE, Codman) untersucht (RIVER RCT), befindet sich zurzeit in Planung. Der Studienstart wird demnächst erwartet. Die THRACE Studie (Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke) untersucht ob eine kombinierte Behandlung mit intravenöser Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie mit einem der 4 Instrumente (Catch, Merci, Penumbra, Solitaire) einer alleinigen intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit Verschluss einer proximalen Hirnarterie überlegen ist. Die Studie wurde in Juni 2010 gestartet und als primärer Endpunkt wird das Outcome nach 90 Tagen analysiert (ClinicalTrials.gov, NCT01062698). Eine ähnliche Studie, die THERAPY Studie (Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke) vergleicht die intravenöse Fibrinolyse mit der Kombination aus intravenöser Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie mit dem Penumbra System. Eingeschlossen werden alle Patienten die nach den rt-PA Zulassungskriterien für eine intravenöse Thrombolyse in Frage kommen, einen Verschluss einer proximalen Hirnarterie mit einer Thrombuslänge  $\geq 8$  mm

aufweisen und einen NIHSS Wert  $\geq 8$  zeigen. Ein favorables Outcome nach 90 Tagen gemessen anhand der mRS 0-2 wird als primärer Endpunkt untersucht (ClinicalTrials.gov, NCT01429350). Analog zur oben dargestellten EXTEND Studie, wurde eine auf der intraarteriellen Therapie ausgelegte Studie, die EXTEND-IA Studie (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial) initiiert. Diese Studie untersucht die alleinige intravenöse Thrombolyse mit rt-PA im Vergleich zur intravenösen Thrombolyse mit rt-PA kombiniert mit endovaskulärer Therapie mit Solitaire in einem Zeitfenster für den Beginn der intravenösen Thrombolyse  $\leq 4,5$  Stunden und für den Beginn der intraarteriellen Therapie  $\leq 6$  Stunden bei Patienten mit einem Schlaganfall in vorderen Kreislauf. Die primären Endpunkte sind die Reperfusion nach 24 Stunden und eine klinische Verbesserung anhand einer Reduktion des NIHSS- Wertes um mehr als 8 Punkte oder anhand eines NIHSS-Wertes von 0-1. Die sekundären Endpunkte sind die Rekanalisation nach 24 Stunden und ein favorables Outcome (mRS 0-1) nach 90 Tagen (ClinicalTrials.gov, NCT01492725).

Einen Baustein bei der Etablierung neuer Therapien stellen die prospektiven, nichtkontrollierten, multizentrischen Beobachtungsstudien, die Registerstudien dar. Die Registerstudien bieten den Vorteil, die reale Situation der Patientenbehandlung in der Praxis besser abbilden zu können. Mit dem ENDOSTROKE Register existiert auch in Deutschland ein multizentrisches Register für endovaskuläre Revaskularisationsverfahren, in das 500 Patienten eingeschlossen werden sollen. Ein spezielles Device ist nicht vorgeschrieben, eingeschlossen werden alle Patienten die bei einem Verschluss einer proximalen Hirnarterie endovaskulär behandelt werden. Der primäre Endpunkt ist die Rate von Patienten mit einem guten 90-Tages-Outcome (mRS 0-2). Die Studie rekrutiert Patienten seit November 2011 (ClinicalTrials.gov, NCT01399762).

Eine weitere potenzielle Möglichkeit die Rekanalisationsraten bei proximalen Gefäßverschlüssen zu verbessern ist die Sonothrombolyse. Größere klinische Studien konnten bereits zeigen, dass die Kombination aus intravenöser Thrombolyse mit rt-PA mit konventionellen kontinuierlichen 2 MHz Ultraschall sicher ist und die Rekanalisation unterstützt. In der Clotbust-ER Studie (Trial of

the Combined Lysis of Thrombus With Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke) wird ein neuartiges Untersucher-unabhängiges Ultraschall-Gerät verwendet, welches nur einmal an den Kopf des Patienten angepasst werden muss, während die Therapie dann automatisch erfolgt. Es ist geplant 830 Patienten einzuschließen. Alle Patienten werden mittels intravenöser Thrombolyse behandelt und zu einer zusätzlichen Behandlung mit Ultraschall oder einer Scheinbehandlung randomisiert. Erste Ergebnisse werden 2015 erwartet (ClinicalTrials.gov, NCT01098981).

#### **4. 3. 3 Neuroprotektive Ansätze**

Trotz zahlreicher positiver Signale aus tierexperimentellen Studien konnte bisher für keinen medikamentösen neuroprotektiven Ansatz (Citicolin, G-CSF, DP-99b Chelatbildner) in klinischen Studien ein positiver Effekt beim Schlaganfall nachgewiesen werden. Zurzeit wird in einer Studie, Pass Studie (PG2 Injection 500 mg in Acute Stroke Study) die Effektivität von PG2 (Polysacchariden von *Astragalus membranaceus*) untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Effektivität von PG2 gemessen an einem mRS 0-2 nach 90 Tagen. Die Studie schließt seit Juni 2012 Patienten mit einem akuten Schlaganfall in einem Zeitfenster von 3-6 Stunden nach Symptombeginn und mit einem NIHSS 7-24 ein. Erste Ergebnisse werden frühestens im Jahre 2016 erwartet (ClinicalTrials.gov, NCT01603667).

Aus vielen tierexperimentellen Daten und kleinen klinischen Studien wurde der Nutzen einer milden Hypothermie beim Schlaganfall nahegelegt. Die erste große klinische Studie, die EuroHYP-1 Studie, wurde mithilfe einer Förderung der Europäischen Union aufgelegt. Im Rahmen dieser Studie werden Patienten mit einem NIHSS von 6-18 in 6 Stunden-Zeitfenster zwischen einer milden Hypothermie (34-35°C) für 24h und einer Standard-Therapie ohne Kühlung 1:1 randomisiert. Die Studie ist für 1500 Patienten geplant und startete im Juli 2013. Der primäre Endpunkt ist das Outcome nach 90 Tagen (ClinicalTrials.gov, NCT01833312).

#### **4. 3. 4 Hämodynamische Augmentation und biophysikalische Ansätze**

Für die Patienten, die für eine intravenöse Thrombolyse aufgrund einer verspäteten Vorstellung ins Krankenhaus nicht mehr in Frage kommen, besteht die Möglichkeit einer Augmentation des intrazerebralen Blutflusses mithilfe von speziellen Systemen. In der Vergangenheit wurden Verfahren zur extra- und intracorporalen Gegenpulsation in der Therapie des akuten Schlaganfalles erprobt. Die SENTIS Studie (Safety and Efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke Trial) prüfte die hämodynamische Augmentation durch partielle Okklusion der abdominalen Aorta durch das NeuroFlow Device bei 515 Patienten im Zeitfenster von 14 Stunden und konnte keinen signifikanten Effekt durch die Therapie zeigen (Shuaib u.a. 2011, S. 1685). Zurzeit wird in der CUFFS Studie (Safety Study of External Counterpulsation as a Treatment for Acute Ischemic Stroke) die technische Praktikabilität, die Tolerabilität und die Sicherheit einer externen Gegenpulsation mit einem Druck der zu einer Augmentation des zerebralen Blutflusses führen sollte, untersucht. Eingeschlossen werden alle Patienten mit einem Alter zwischen 18-85 Jahren, mit den Symptomen eines akuten ischämischen Schlaganfalles im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und bei denen eine externe Gegenpulsation innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn initiiert werden kann. Als primäre Endpunkte werden die Praktikabilität, Tolerabilität und Sicherheit der Prozedur untersucht. Die Studie ist aktiv, die Rekrutierung ist jedoch abgeschlossen (ClinicalTrials.gov, NCT00983749).

Eine sehr unterschiedliche Technik, jedoch mit dem gleichen Ziel der hämodynamischen Augmentation, wird zurzeit in den ImpACT-24 Studien (Implant for Augmentation of Cerebral Blood Flow Trial, Effectiveness and Safety in a 24 Hour Window) untersucht. Im Rahmen der ImpACT-24 wird eine elektrische Stimulation des Ganglion Sphenopalatinum durchgeführt. Hierdurch soll es über eine parasympathische Regulation zu einer Vasodilatation und somit vermehrten Perfusion der betroffenen Hirnhälfte kommen. Ein im Canalis palatinum implantiertes und bis zum Ganglion reichendes Stimulationsdevice wird mit einem Stimulator von außen gesteuert. Die Evaluation der Therapie erfolgt in einer zweiteiligen Studie (ImpACT-24 und ImpACT-24b). Eingeschlossen werden Pa-



tienten zwischen 40-80 Jahren mit einem nachgewiesenen ischämischen Schlaganfall in der vorderen Zirkulation, mit einem NIHSS von 7-18 und in einem Zeitfenster von 8-24 Stunden. Der primäre Endpunkt ist das Outcome nach 90 Tagen anhand der mRS. Erste Ergebnisse werden im Jahre 2014 erwartet (ClinicalTrials.gov, NCT00826059).

Zusammenfassend ist festzustellen dass nach zwei Jahrzehnten nach der Zulassung der intravenösen Thrombolyse weiterhin erfreulich große Interesse und sehr rege Aktivitäten auf dem Gebiet der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles zu verzeichnen sind. Eine beeindruckende Dynamik entwickelte die endovaskuläre Rekanalisationstherapie mittels mechanischer Thrombektomie durch die neuen Stent-Retriever-Systeme. Beim Blick auf die zahlreiche durchgeführte Studien bleiben wichtige Fragen, hauptsächlich die erweiterte bildgebende Verfahren (Patientenauswahl zur sicheren und effektive Thrombolyse ausserhalb der Zulassungskriterien), die mechanische Thrombektomie (Effektivität im Hinblick auf die klinische Endpunkte, Überlegenheit gegenüber der intravenösen Thrombolyse, sichere und effektive Durchführung bei Patienten mit oraler Antikoagulation) und die Neuroprotektion mittels Hypothermie betreffend, offen.

Es bleibt zu hoffen dass es den derzeit laufenden Studien gelingt, durch Rekrutierung ausreichend großer Patientenzahlen, die drängenden und zurzeit ungeklärten Fragen zu beantworten.

## 5. Zusammenfassung

Das unmittelbare Ziel der akuten Schlaganfalltherapie besteht darin, das verschlossene Gefäß wieder zu eröffnen und die Perfusion in ischämisch betroffenem Gebiet wieder herzustellen. Die Behandlung des ischämischen Schlaganfalles hat sich in Ingolstadt stets in den letzten 3 Jahren weiter entwickelt. In den letzten Jahren kamen zunehmend mechanische Verfahren allein oder in Kombination mit der Fibrinolyse zum Einsatz. Gleichzeitig zu den neuen Behandlungskonzepten wurde das Schlaganfallmanagement logistisch und diagnostisch optimiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden die aktuellen Aspekte der pharmakomechanischen Therapie beim akuten Schlaganfall unter besonderer Berücksichtigung der interventionellen Aspekte und der erzielten klinischen Ergebnisse vorgestellt. Es wurden 66 Patienten mit einem kompletten Verschluss einer proximalen Hirnarterie und mit einer endovaskulären Therapie behandelt, untersucht. Die erzielten Rekanalisationsraten (89,4%) und die klinischen Ergebnisse (mRS $\leq$  2 bei 48% der Patienten) sind vergleichbar mit denen in Publikationen über den aktuellen Stand der Akuttherapie des Schlaganfalles weltweit. Ein gutes Outcome in 48% der Fälle wurde bei einem mittleren Ausgangs-NIHSS-Wert von 23,56, bei einer Rate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen von 4,55% und einer Mortalität von 19,7% erreicht. Die Auswertung der Regressionsanalyse ergab die Parameter: Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation  $\leq$ 4,5h oder  $>$ 4,5 h und die Gabe von rtPA als modifizierbare Faktoren für ein günstiges Outcome. Gleichzeitig zeigte sich die Dauer vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation  $\leq$ 4,5 h oder  $>$ 4,5 h als einzig statistisch signifikanter Faktor für die Mortalität.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse einer retrospektiven Single-Center-Studie bestätigen die Effektivität der kombinierten pharmakomechanischen Therapie für die Rekanalisation bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Eine erfolgreiche und schnelle Rekanalisation ist dabei mit einer signifikanten Besserung des klinisch-funktionellen Endergebnisses bei Patienten mit Verschluss proximaler Hirnarterien assoziiert.

Die Erfahrungen unserer Klinik unterstreichen das Potential der kombinierten pharmaco-mechanischen Rekanalisation in der Behandlung der proximalen Gefäßverschlüsse. Mit einem guten Sicherheitsprofil kann eine hohe Rate an gutem klinischem Ergebnis erreicht werden. Unsere Ergebnisse ermutigen zum Einsatz der pharmako-mechanischen Rekanalisation bei Patienten mit Verschlechterung oder fehlender Besserung der Ausfälle nach der standardisierten intravenösen Therapie und als primäre Behandlungsoption im Rahmen eines individuellen Heilversuches bei Patienten mit Verschluss der großen hirnversorgenden Arterien.

Der erweiterte klinische Nutzen der endovaskulären Rekanalisationstherapie in Vergleich zur intravenösen Standardtherapie muss in der Zukunft durch prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien belegt werden.

## 6. Anhang

### 1. National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS)

NIHSS-National Institute of Health Stroke Skala (0-42)		
Klinische Parameter	NIHSS-Punkte	
1a	<b>Bewusstseinslage (Vigilanz)</b>	0 = wach (unmittelbar antwortend) 1 = benommen (aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen) 2 = somnolent (bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein) oder soporös (bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen) 3 = Koma (antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe)
1b	<b>Orientierung</b>	Frage nach Monat und Alter 0 = beide Fragen richtig beantwortet 1 = eine Frage richtig beantwortet 2 = keine Frage richtig beantwortet
1c	<b>Befolgung von Aufforderungen</b>	Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen 0 = beide Aufforderungen richtig befolgt 1 = eine Aufforderung richtig befolgt 2 = keine Aufforderung richtig befolgt
2	<b>Blickbewegungen (Oculomotorik)</b>	0 = normal 1 = partielle Blickparese (wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht, e. g. Augenmuskelparese), <i>Anmerkung: auch bei unzureichender Kooperation 1 Punkt</i> 2 = forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese (die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes z. B. auch bei komaösen Patienten nicht überwunden werden kann)
3	<b>Gesichtsfeld</b>	0 = keine Einschränkung 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit); bei Koma, falls beidseits keine Schreckreaktion auslösbar <i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>
4	<b>Facialisparese</b>	0 = normal 1 = gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) 2 = partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) 3 = vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts)

5	Motorik Arme	<p>0 = kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>1 = Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sekunden ab)</p> <p>2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>3 = kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft (der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche)</p> <p>4 = keine Bewegung</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifg. 0 Punkte</i></p>	re
			li
6	Motorik Beine	<p>0 = kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position)</p> <p>1 = Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht)</p> <p>2 = aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden)</p> <p>3 = kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft (das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche)</p> <p>4 = keine Bewegung</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteifg. 0 Punkte</i></p>	re
			li
7	Extremitätenataxie	<p>0 = fehlend</p> <p>1 = in einer Extremität vorhanden</p> <p>2 = in zwei Extremitäten vorhanden</p> <p><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkte) gewertet, wird bei Angabe von Koma (siehe Skala 1a) als fehlend (0 Punkte) gewertet</i></p>	
8	Sensibilität	<p>0 = normal (kein Sensibilitätsverlust)</p> <p>1 = leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust (Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf oder er nimmt diese nur als Berührung wahr)</p> <p>2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust (Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm u. Bein nicht wahr; auch bei Koma)</p>	
9	Sprache	<p>0 = normal (keine Aphasie)</p> <p>1 = leichte bis mittelschwere Aphasie (deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes, die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich)</p> <p>2 = schwere Aphasie (die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt, der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten, der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation)</p> <p>3 = stumm, globale Aphasie (Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar, auch bei Koma)</p>	

<b>10</b>	<b>Dysarthrie</b>	<p>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></p>	
<b>11</b>	<b>Neglect</b>	<p>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></p>	

## 2. Modified Rankin Skala (mRS)

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

### 3. Barthel Index (BI)

<b>Barthel Index</b>		
<b>Kategorien</b>	<b>Fähigkeitsbeschreibung</b>	<b>Punktzahl</b>
<b>Essen und Trinken</b>	Hilfsbedürftig	0
	Braucht Hilfe, z.B. bei Schneiden	5
	Unabhängig, benutzt Geschirr und Besteck	10
<b>Transfer Rollstuhl/Bett</b>	Bettlägerig	0
	Kann sitzen, braucht jedoch Hilfe für den Transfer	5
	Minimale Hilfe oder Supervision	10
	Unabhängig	15
<b>Persönliche Pflege</b> Gesichtwaschen, Kämmen, Rasieren, Zähneputzen	Nur mit Unterstützung möglich	0
	Selbständig möglich	5
<b>Benutzung der Toilette</b> An-/Auskleiden, Körperreinigung, Wasserspülung	Kann nicht auf Toilette/Nachtstuhl	0
	Braucht Hilfe für z.B. Gleichgewicht, Kleidung aus-/anziehen, Toilettenpapier	5
	Unabhängig bei Benutzung der Toilette/des Nachtstuhls	10
<b>Baden, Duschen</b>	Nur mit Unterstützung möglich	0
	Selbständig möglich	5
<b>Gehen/Rollstuhlfahren</b>	Kann sich nicht mindestens 50 m fortbewegen	0
	<i>Für Rollstuhlfahrer:</i> unabhängig für mindestens 50 m	5
	Mindestens 50 m Gehen, jedoch mit Unterstützung	10
	Unabhängiges Gehen (auch mit Gehhilfe) für mindestens 50 m	15
<b>Treppen auf-/absteigen</b>	Kann nicht Treppensteigen	0
	Braucht Hilfe oder Supervision	5
	Unabhängig (auch mit Gehhilfe)	10
<b>An-/ Ausziehen</b>	Total hilfsbedürftig	0
	Hilfsbedürftig, kleidet sich teilweise selbst an/aus	5
	Unabhängig, inkl. Schuhe anziehen	10
<b>Stuhlkontrolle</b>	Inkontinent	0
	Teilweise inkontinent	5
	Kontinent	10
<b>Harnkontrolle</b>	Inkontinent	0
	Teilweise inkontinent	5
	Kontinent	10

#### **4. Thrombolysis In Myocardial Infarction Skala (TIMI)**

<b>Thrombolysis in Myocardial Infarction-TIMI Skala</b>	
<b>TIMI-Fluss</b>	<b>Beschreibung</b>
0	kein antegrader Fluss distal des Verschlusses
1	Kontrastmittel lässt sich distal darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gefäßbett
2	Kontrastmittel füllt distal das gesamte Gefäß aus, An- und Abstrom sind jedoch verzögert
3	normaler Fluss

#### **5. Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Skala**

<b>Thrombolysis in Cerebral Infarction-TICI Skala</b>	
<b>TICI Grad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>0</b>	Keine Perfusion. Kein antegrader Fluss hinter dem Verschlussort
<b>1</b>	Penetration mit minimaler Perfusion. Das Kontrastmittel passiert den Verschlussort, füllt aber nicht das gesamte zerebrale Gefäßbett distal des Verschlusses für die Dauer der angiografischen Serie aus
<b>2</b>	Partielle Perfusion. Das Kontrastmittel passiert den Verschlussort und füllt das arterielle Gefäßbett distal des Verschlusses aus; jedoch ist der Kontrastmittelzufluss in das Gefäß distal des Verschlusses und / oder der Kontrastmittelabfluss aus dem distalen Gefäß merklich langsamer als der Kontrastmittelzu- oder -abfluss aus vergleichbaren Gebieten, die nicht durch das verschlossene Gefäß perfundiert werden, z. B. die kontralaterale Hirnarterie oder das Gefäßbett proximal des Gefäßverschlusses
<b>a</b>	Nur teilweise Füllung (< 2/3) des gesamten Gefäßterritoriums
<b>b</b>	Komplette Füllung des gesamten erwarteten Gefäßterritoriums, aber die Füllung ist langsamer als normal
<b>3</b>	Komplette Perfusion. Anterograder Fluss im Gefäßbett distal des Verschlusses erfolgt so rasch wie am Verschlussort, und der Kontrastmittelabfluss aus dem betroffenen Gefäßterritorium ist so schnell wie aus einem unbeteiligten Gefäßterritorium desselben Gefäßes oder der kontralateralen Hirnarterie



## **6. ECASS-Klassifikation der intrakraniellen Hämorrhagien**

<b>ICH-Klassifikation nach ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study)</b>		
<b>Grad</b>		<b>Beschreibung</b>
<b>Hämorrhagische Transformation (HT)</b>	HT I	Kleine Petechien entlang der Infarktgrenzen
	HT II	mehr konfluierende Petechien (HI-2) innerhalb des Infarktgebietes ohne Verdrängungseffekt
<b>Parenchymale Hämatom (PH)</b>	PH I	Hämatom in 30 % des infarzierten Areals mit geringem Verdrängungseffekt
	PH II	Hämatom in > 30 % des infarzierten Areals mit signifikantem Verdrängungseffekt oder hämorrhagische Läsion außerhalb des infarzierten Areals

## 7. Wichtigste Studien und Fallserien zur intraarteriellen Therapie

Erstautor, Jahr Studienname	Patienten N	Mittlere NIHSS	Ver- schluss- lokalisa- tion	IV/IA Thrombolyse %	Retriever System	Dauer des Ein- griffs Min () Spann- weite	Rekanalisatio nsergebniss (TIMI 2-3/ TICI 2b-3) %	sICH %	Mor- talität %	mRS ≤2 nach 90 Tagen %
<b>Fischer et al 2012</b> The Bern Stroke Projekt	807	5	-	33* IV rt-PA 48* IA rt-PA	-	-	-	-	20,6	48,2
<b>Nogueira et al 2011</b> Pooled Analysis Merci and Multi Merci Trial	175**	-	ACI M1 M2	-	Merci	-	100	-	25,9	48,1
<b>Mokin et al 2012</b> Review	969 385 IVT 584 EMT	-	ACI	39,73 IV rt-PA IA rt-PA /UK (keine Prozentan- gabe)	-	-	-	4,9 11,1	27,3 32,0	24,9 33,6
<b>Jung et al 2011</b>	106	18,5***	AB	85,8 IA UK	-	-	69,8	0,9	40,6	33
<b>Ottomeyer et al 2012</b>	91	21,7	AB	35,16 IV rt-PA 58,53 IA rt-PA	AngioJet Penumbra Merci Phenox GNS (Goose Neck Snare)	-	89	-	42	21
<b>Malik et al 2011</b>	77	14,8	ACI M1 M2	nein	Merci Penumbra	-	75,3	10,4 <sup>†</sup>	24,7	41,6

<b>Galimanis et al 2012</b>	623	15***	ACI M1 M2 M3/4 ACA	85,39 IA UK	Keine Angaben	-	70,3	5,5	19,5	48,9
<b>Jankowitz et al 2012</b>	191	16***	ACI M1 M2 Vertebro basilär	32,11 IV rt-PA 48,4 IA rt-PA	Merci Penumbra	90*** (60-120)	92,6	13,6 <sup>†</sup>	25	54
<b>Möhlenbruch et al 2012</b>	25	14***	ACI M1 M1/M2	52 IV rt-PA	Solitaire Penumbra (3 Pat )	54***	88 <sup>‡</sup>	12	8	60
<b>Fesl et al 2012</b>	Gr. S 14 Gr. C 16	16,5 17,6	ACI M1	100 IV rt-PA	Solitaire vs. Penumbra, Gooseneck	29 33	93 56	0 18,75 <sup>†</sup>	8,33 20	45 33
<b>Furlan et al 1999 PROACT II</b>	180 pUK: 121 Kontrolgr. :59	17***	M1 M2	67,22 IA pUK	keine	-	66 18	10 2	25 27	40 25
<b>IMS II 2007</b>	81	19	ACI M1 M2 AV AB	32 IV rt-PA 67,90 IV+IA rt- PA	EKOS	-	60	9,9	16	46
<b>Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009</b>	125	17,6	ACI ACM Vertebro basilär "Andere"	9,91 IA rt-PA 9,91 IA+IV rt-PA	Penumbra	-	81,6	11,2	33	25

<b>Gobin et al 2004 MERC1 1</b>	28	22***	ACI ACM AV AB	IA rt-PA (ver- fügbare Daten nur bei 8 Pat, keine Prozent- angabe)	Merci	-	43 (nur mit MERC1) 64 (nach IA rt-PA)	0	36	32,14 <sup>§</sup>
<b>Smith et al 2005 MERC1 Trial</b>	141	20,1	ACI ACM AV AB	21,98 IA rt-PA	Merci	126 (18-354)	48	7,8	32	46
<b>Smith et al 2008 Multi MERC1 Trial</b>	164	19***	ACI ACM AV AB/P1	29 IV rt-PA	Merci	96*** (72-138)	55 (nur mit MERC1) 68 (nach IA rt- PA)	9,8	34	36
<b>Brekenfeld et al 2011</b>	40 Gr. A 17 Gr. B 23	Gr. A 19*** Gr. B 12,5***	ACI M1 M2 AB	53 IA UK 35 IV rt-PA 87 IA UK 22 IV rt-PA	Solitaire vs. Penumbra	52.2*** 90***	94,1 78,3	0	-	43 52
<b>Castano et al 2010</b>	20	19***	ACI M1 M2	10 IA rt-PA 50 IV rt-PA	Solitaire	70*** (45-112)	90	10	20	45
<b>Costalat et al 2011 RECOSt Study</b>	50	14,7	ACI ACM AB	80 IV rt-PA	Solitaire	54 (15-243)	88	2	12	54
<b>Mittef et al 2011</b>	26 16 10	-	ACI M1 M2 AB	15,38 IA UK	Solitaire alleine vs. Solitaire+ Penumbra, Merci	-	100 90	7,69 0	12,5 30	43,75 40
<b>Mpotsaris et al 2011</b>	26	16	ACI M1 AV AB	73 IV rt-PA	Solitaire	-	88	-	7,69	38

<b>Wehrschütz et al 2011</b>	11	16,09	ACI M1 AB	100 IV rt-PA	Solitaire	-	72,72	-	9,09	72,72
<b>Saver et al SWIFT Trial 2012</b>	144: 31 58 55	17,5 17,3 17,4	ACI M1 M2 Vertebro basilär "Andere"	74 IV rt-PA 33 IV rt-PA 47 IV rt-PA	Solitaire (roll-in), Solitaire(rando misiert), Merci	36*** 52***	55 61 24	0 2 11	16 17 38	63 58 33
<b>Aleu et al 2011</b>	89	18	ACI M1 AV	48 IV rt-PA	Solitaire+ Trevø	45 (27-60)	91	9	20	47
<b>Nogueira et al 2012 TREVO 2</b>	178: 88 90	18,3 17,9	ACI M1 M2 Vertebro basilär	51 IV rt-PA 45 IV rt-PA	Trevø vs. Merci	47,8 47,3	86 60	4 2	33 24	40 22
<b>Broderick et al 2013 IMS III</b>	656: 434 222	17*** 16***	ACI M1 M2 AB	100 IV rt-PA	Solitaire Penumbra Merci EKOS vs. IV rt-PA	-	ACI: 38 M1: 44 M2: 44 Multiple M2: 23	6,2 5,9	19,1 21,6	40,8 38,7
<b>Davalos et al 2012</b>	141	18***	ACI M1 M2 AB AV PCA SCA	52, 48 IV rt-PA	Solitaire	40 (30-54)	85 <sup>j</sup>	4	20	55
<b>Rohde et al 2011</b>	10	19	ACI ACM AB	90 IV rt-PA 20 IA rt-PA	Revive	88,7	100	20	30	60 <sup>¶</sup>

<b>San Roman et al 2012</b>	60	18***	ACI M1 M2 AB	55 IV rt-PA	Trevo	80*** (45-114)	73,3	11,7	28,3	45
---------------------------------	----	-------	-----------------------	-------------	-------	-------------------	------	------	------	----

ACI: Arteria carotis interna; ACM: Arteria cerebri media; M1: Hauptstamm der ACM; M2: M2-Segmente der ACM; AB: Arteria basilaris; ACP: Arteria cerebri posterior; P1: Hauptstamm der ACP; ACA: Arteria cerebri anterior; SCA: Arteria superior cerebelli; IV: intravenös; IA: intraarteriell; pUK: Pro-Urokinase; UK: Urokinase; rt-PA: rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator; EKOS: EndoWave Infusion Catheter System; IVT: intravenöse Thrombolyse; EMT: endovaskuläre mechanische Therapie; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Skala; sICH: symptomatische intrazerebrale Blutungen; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction; \*: n=107; \*\*: nur komplett rekanalisierte Patienten mit ACI, M1 und M2 Verschluss in der Analyse eingeschlossen, gesamt n= 305; \*\*\*: Wert stellt Median dar; †: parenchimales Hämatom(PH) angegeben, da keine Daten über sICH verfügbar; ‡: Wert bezieht sich auf die Mori Skala 3-4; ¶: Outcome anhand von NIHSS nach 30 Tagen; §: mRS nach 30 Tagen; ¯: modified TICI (mTICI).

### 8. Wichtigste laufende Studien zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles

Studie		Studientyp	Therapie	Endpunkte	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Rekrutierung Start/Ende
Intravenöse Thrombolyse	<b>DIAS 3</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert (III)	Desmoteplase vs. Placebo	Primär: mRS nach 90 Tagen Sekundär: NIHSS nach 90 Tagen	NIHSS 4-24 Zeitfenster 3-9h Verschluss/Stenose	Desmoteplase Vorbehandlung, großer Infarkt in CCT/cMTR, ACI-Verschluss ipsilateral	Aktiv 12/2008-03/2014
	<b>DIAS 4</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert (III)	Desmoteplase vs. Placebo	Primär: mRS nach 90 Tagen Sekundär: NIHSS nach 90 Tagen	NIHSS 4-24 Zeitfenster 3-9 h Verschluss/Stenose	Desmoteplase Vorbehandlung, großer Infarkt in CCT/cMTR, ACI-Verschluss ipsilateral	Aktiv 04/2009-01/2015
	<b>EXTEND</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert (III)	rt-PA vs. Placebo	Primär: mRS 0-1 (90 d) Sekundär: Reperfusion und Recanalisation n. 24h, sICH, Mortalität	Alter ≥18, Zeitfenster 3-9h NIHSS 4-26	Präorbider mRS ≥2 Infarkt >1/3 ACM	Aktiv 06/2010-12/2014
	<b>ECASS -4/ EXTEND</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert	rt-PA vs. Placebo	Primär: deutliche Verbesserung nach mRS (90d) Sekundär: mRS 0-1 vs 2-6, Reperfusion und Rekanalisation 12-24h, NIHSS nach 7 d	Alter ≥18, Zeitfenster 4,5-9h NIHSS 4-26 Mismatch >1,2	Präorbider mRS ≥2 Infarkt >1/3 ACM	Aktiv 09/2013-08/2016

	<b>WAKE-UP</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert (III)	rt-PA vs. Placebo	Primär: mRS 0-1 (90d), Mortalität oder Pflegebedürftigkeit (mRS 4-6) Sekundär: Outcome, sICH	Zeitfenster >4.5h, Alter 18-80, MRT: DWI/FLAIR - Mismatch	Präorbider mRS ≥1 NIHSS>25	Aktiv 09/2012-05/2016
	<b>ATTEST</b>	Randomisiert (II)	Tenecteplase vs. rt-PA	Primär: % der geretteten Penumbra nach 24-48h Sekundär: Rekanalisation nach 24-48h, klinische Besserung nach 24h, sICH, mRS (90d), 90d Mortalität	Zeitfenster <4.5h, Alter >18, CT+CTA	NIHSS>25, Infarkt >1/3 ACM, ASPECT <4, Präorbider mRS 3-5	Aktiv 12/2011-01/2014
	<b>MR WITNESS</b>	Safety study (II)	IV rt-PA	Primär: rt-PA Sicherheit in 24h, Sicherheit nach sICH	Alter 18-85, MRT mit Zeichen einer frischen Ischämie, Zeitfenster <24h („last known well“), rt-PA ≤4,5 h nach Auffallen der Defizite	NIHSS>25, MRT KI	Aktiv 01/2011-12/2015
<b>Endovaskuläre Rekanalisation</b>	<b>SWIFT PRIME</b>	Randomisiert	IV rt-PA + Solitaire vs. IV rt-PA	Primär: mRS 90d Sekundär: 90d Mortalität, mRS ≤ 2	Zeitfenster <4.5h, Alter 18-85, NIHSS 8-30, ACI-/M1-Verschluss	Infarkt >1/3 ACM	Aktiv 11/2012-09/2018
	<b>THERAPY</b>	Randomisiert (IV)	IV rt-PA+Penumbra vs. IV rt-PA	Primär: mRS 0-2 90d, Inzidenz Komplikationen Sekundär: mRS 0-2, Besserung NIHSS ≥10, NIHSS≤1 (30 d),	Alter 18-85, NIHSS≥ 8, ACI-/M1-Verschluss (Thrombus ≥8 mm)	Präorbider mRS ≥1, Infarkt >1/3 ACM, Ischämie bds.	Aktiv 05/2012-12/2016



				sICH			
<b>THRACE</b>	Randomisiert	IV rt-PA+ Mech Thrombectomie (MERC1, Penumbra, Catch, Solitaire) vs. IV rt-PA	Primär: mRS (90d) Sekundär: Lebensqualität (90d) , BI (90d)	Alter 18-80, NIHSS 10-25, ACI-/M1-/ AB-Verschluss	ACI-Verschluss oder Stenose ipsilateral	Aktiv 06/2010-12/2012	
<b>ENDOSTROKE</b>	Register	Jede Form mechanischer Rekanalisation	Primär: mRS 0-2 (90d) Sekundär: Rekanalisation (TIMI≥2), sICH,	Pat. die wg. eines prox. Gefäßverschlusses behandelt wurden	Rekanalisation nach Komplikationen von Angiographien/ Interventionen	Aktiv 01/2011	
<b>CLOTBUST-ER</b>	Randomisiert (III)	Clotbust ER+IV rt-PA vs. IV rt-PA	Primär: mRS 0-1 (90d) Sekundär: Rekanalisation	NIHSS>10	Primäre IA Behandlung	Aktiv 05/2013-05/2015	
<b>BASICS Study</b>	Randomisiert	IV rt-PA+ IA Therapie vs. IV rt-PA	Primär: mRS 0-3 (90d) Sekundär: sICH (24h), Rekanalisation (24h), Mortalität	NIHSS ≥ 10 Zeitfenster: IV rtPA ≤ 4,5h, IA Therapy <6h, Alter 18-85, CTA/MRA mit AB-Verschluss	Keine IV rt-PA, bds. Hirnstammischämie, raumfordernder KI-Infarkt, premorbider mRS>3	Aktiv 04/2011	
<b>MR CLEAN</b>	Randomisiert	IV rt-PA vs. IA Therapie (IA rt-PA/ UK, MT)	Primär: mRS (90d) Sekundär: Rekanalisation und NIHSS (24h), NIHSS (7d), BI (90d)	NIHSS ≥2, Alter>18, CTA/MRA/DAS/TCD: ACI,M1/M2, A1/A2-Verschluss Zeitfenster<6h	general	Aktiv 12/2010-01/2015	

	<b>EXTEND-IA</b>	Randomisiert	Solitaire vs. i.v rt-PA	Primär: Reperfusion nach 24h; NIHSS $\downarrow$ $\geq$ 8, NIHSS 0-1 Sekundär: Reperfusion (24h) ohne sICH, Rekanalisation (24h), mRS (3 Mo) 0-1	Alter $\geq$ 18, Zeitfenster <6h, Verschluss ACI/M1/M2	mRS prämorbid $\geq$ 2	Aktiv 06/2012-12/2014
	<b>DAWN Trial</b>	Randomisiert	Mechanische Thrombektomie	Primär: mRS >2 (90d) Sekundär: ReKanalisation (TICI 2/3), sICH oder PH (72h)	Alter 18-85, Zeitfenster <8h	-	Aktiv
	<b>A Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Safety and Effectiveness of the Separator 3D as a Component of the Penumbra System in the Revascularization of Large Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke</b>	Randomisiert	Penumbra 3D Separator vs. Penumbra	Primär: Revascularisation TIMI/TICI 2-3, Device bedingte Komplikationen Sekundär: gutes Outcome: NIHSS $\downarrow$ $\geq$ 10, NIHSS 0-1 (30d), mRS 0-2 (90d), Mortalität, sICH	Alter 18-85, NIHSS $\geq$ 8, keine Besserung nach oder nicht behandelbar mit rt-PA	Prämorbider mRS $\geq$ 1, Infarkt >1/3 ACM, Ischämie bds.	Aktiv 04/2012-12/2014

<b>Neuroprotektion und hämodynamische Ansätze</b>	<b>EuroHyp-1 Studie</b>	Prospektiv, randomisiert (III)	Hypothermie +BMT vs. BMT	Primär: mRS (90d) Sekundär: Mortalität (90d), outcome (90d), Infarktvolumen 48±24h	Gewicht 50-120Kg, Beginn der Hypothermie <6h, Beginn der Hypothermie <90 Min nach Beginn der IV rt-PA, präorbider mRS <2	Epilepsie, MAO-Hemmer in den letzten 14d	Aktiv 07/2013-12/2017
	<b>IMPACT 24</b>	Randomisiert (III)	ISS (Ischemic Stroke System) vs. Schein-System	Primär: mRS (90d±7d) Sekundär: mRS bei Pat. mit Aphasie, NIHSS ≤1 oder Besserung NIHSS ≥9	Alter 40-80, Verschluss ACI-Gebiet, NIHSS ≥7 ≤18, Beginn 8-24h	Verschluss im VB-Gebiet, Behandlung mit IV, IA rt-PA oder mech. Thrombektomie	Aktiv 01/2009-07/2014
	<b>CUFFS</b>	Randomisiert (I)	Gegenpulsation mit maximalem Druck vs. Gegenpulsation mit Schein-Druck	Primär: Tolerabilität und technische Durchführbarkeit Sekundär: NIHSS Besserung während oder kurzfristig nach der Gegenpulsation	Alter 18-85, Zeitfenster <48h, ACM-Ischämie,	NIHSS >22, Beinamputation, pAVK, HSM	Abgeschlossen, 12/2009-03/2013
	<b>Pass</b>	Randomisiert, Placebo kontrolliert (II)	PG2 vs. Placebo	Primär: mRS <2 Sekundär: BI 95-100 (90d), keine weitere Schlaganfälle oder kardio-vaskuläre Ereignisse, keine UAW	Alter ≥20, NIHSS 7-24, Zeitfenster 3-6h nach Symptombeginn	Präorbider mRS ≥2	Aktiv 06/2012-10/2015

ACI: Arteria carotis interna; ACM: Arteria cerebri media; M1: Hauptstamm der ACM; M2: M2-Segmente der ACM; AB: Arteria basilaris; ACA: Arteria cerebri anterior; A1: Segment A1 der ACA; IV: intravenös; IA: intraarteriell; rt-PA: rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator; IVT: intravenöse Thrombolyse; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Skala; sICH:

symptomatische intrazerebrale Blutungen; BMT: „best medical treatment“; CT: Computertomographie; cMRT: craniales Kernspintomogramm; CTA: CT-Angiographie; MRA: MR-Angiographie; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TICI: Thrombolysis in Cerebral Infarction; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; HSM: Herzschrittmacher; KI: Kontraindikation; BI: Barthel Index; AT-TEST: Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis; BASICS: The Basilar Artery International Cooperation Study; CLOTBUST-ER: Trial of the Combined Lysis of Thrombus With Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke; CUFFS: Safety Study of External Counterpulsation as a Treatment for Acute Ischemic Stroke; DIAS: Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke; DAWN: DWI/PWI and CTP Assessment in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention; ECASS 4/EXTEND: European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits; ENDOSTROKE: International Multicenter Registry for Mechanical Recanalization Procedures in Acute Stroke; EuroHyp-1: Cooling Plus Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Alone for Acute Ischaemic Stroke; EXTEND: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits; EXTEND-IA: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial; IMPACT: Implant for Augmentation of Cerebral Blood Flow Trial, Effectiveness and Safety in a 24 Hour Window; MR CLEAN: Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands; MR WITNESS: A Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients; Pass: PG2 Injection 500 mg in Acute Stroke Study; SWIFT PRIME: Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke; THRACE: Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke; THERAPY: Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke; WAKE UP: Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Penumbra-Absaugsystem: Absaugkatheter in verschiedenen Größen mit den dazugehörigen Separatoren	5
<b>Abbildung 2.</b> Zwei Generationen des MERCI-Retrievers	6
<b>Abbildung 3.</b> Solitaire-FR-Stent	7
<b>Abbildung 4.</b> Altersverteilung im Patientenkollektiv	24
<b>Abbildung 5.</b> Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs	25
<b>Abbildung 6.</b> Patientenkollektiv nach relevanten Vorerkrankungen	25
<b>Abbildung 7.</b> Ätiologie der zerebralen Ischämieim Patientenkollektiv	27
<b>Abbildung 8.</b> Klinischer Status nach NIHSS bei Aufnahme	28
<b>Abbildung 9.</b> mRS bei Aufnahme	29
<b>Abbildung 10. und 11.</b> Darstellung der Gefäßpathologie nach Lokalisation	30
<b>Abbildung 12.</b> Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektivs nach der Zeit bis zur DSA	31
<b>Abbildung 13.</b> Anwendung intraarterieller Therapieoptionen	32
<b>Abbildung 14.</b> Dauer der Intervention in Minuten	34
<b>Abbildung 15.</b> Postinterventioneller Gefäßstatus	36
<b>Abbildung 16.</b> Rekanalisationsergebnis nach Verschlusslokalisation	37
<b>Abbildung 17.</b> Behandlungsergebnis mit oder ohne Hypothermie	40
<b>Abbildung 18.</b> Blutungskomplikationen im Patientenkollektiv	42
<b>Abbildung 19.</b> Entwicklung der NIHSS Werte im Beobachtungszeitraum	44
<b>Abbildung 20.</b> NIHSS im zeitlichen Verlauf von der Aufnahme bis nach der Rehabilitation	46
<b>Abbildung 21.</b> Vergleich der mRS Werte bei Aufnahme, Entlassung und nach der Rehabilitation	47
<b>Abbildung 22.</b> Outcome nach Alter	49
<b>Abbildung 23.</b> Outcome nach früher und später Rekanalisation	51
<b>Abbildung 24.</b> Kombinierte Darstellung des Outcomes im Gesamtkollektiv und nach Subgruppen: Verschlusslokalisation und Rekanalisationsergebnis	53

<b>Abbildung 25.</b> Vergleich unserer Ergebnisse mit den wichtigsten Studien zur endovaskulären Therapie in zeitlicher Reihenfolge der Durchführung	63
--	----

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Häufigkeit der relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren	26
<b>Tabelle 2.</b> Häufigkeitsverteilung der klinischen Parameter bei der Aufnahme	28
<b>Tabelle 3.</b> Verschlusslokalisierung im Patientenkollektiv	29
<b>Tabelle 4.</b> rt-PA Einsatz im Patientenkollektiv	33
<b>Tabelle 5.</b> Kreuztabelle Rekanalisationsergebnis und Verschlusslokalisierung	37
<b>Tabelle 6.</b> Kreuztabelle Hypothermiebehandlung ja/nein und Behandlungsergebnis nach Rehabilitation	39
<b>Tabelle 7.</b> Blutungskomplikationen im Patientenkollektiv	42
<b>Tabelle 8.</b> Verlauf der NIHSS Werte von der Aufnahme bis nach der Rehabilitation	44
<b>Tabelle 9.</b> Deskriptive Statistik der NIHSS Werte über den Untersuchungszeitraum	46
<b>Tabelle 10.</b> Deskriptive Statistik der mRS Werte im zeitlichen Verlauf	47
<b>Tabelle 11.</b> Outcome Indikatoren nach Alter	48
<b>Tabelle 12.</b> Kreuztabelle Defizit bei Aufnahme und Outcome	50
<b>Tabelle 13.</b> Kreuztabelle endovaskuläre Therapie und Outcome	54
<b>Tabelle 14.</b> Univariate Regressionsanalyse der untersuchten Parameter	55

## 9.Literaturverzeichnis

- Adams Harold P. Jr, E. M. (2008). Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*, S. 87-99.
- Adams Jr. Harold P, B. B. (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*, S. 35-41.
- Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for StrokeThrombolysis. (2012). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2012 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01472926?term=ATTEST+trial&rank=1>
- Assess the Penumbra System in the Treatment of Acute Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2014 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429350?term=NCT01429350&rank=1>
- Barber P. A, Z. J. (2001). Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patients' eligibility . *Neurology*, S. 1015-1020.
- Breckenfeld C., S. G.-L.-K. (2011). Impact of Retrievable Stents on Acute Ischemic Stroke Treatment. *AJNR*, S. 1269-1273.
- Broderick Joseph P., P. Y. (2013). Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke . *N Engl J Med*, S. 893-903.
- Brott Thomas, A. J. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, S. 864-870.
- Castaño Carlos, D. L. (2010). Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation: A Pilot Study. *Stroke*, S. 1836-1840.
- Cooling Plus Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Alone for Acute Ischaemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833312?term=EuroHyp1&rank=1>

- Costalat Vincent, M. P.-F. (2011). Rescue, Combined, and Stand-Alone Thrombectomy in the Management of Large Vessel Occlusion Stroke Using the Solitaire Device: A Prospective 50-Patient Single-Center Study. Timing, Safety and Efficacy. *Stroke*, S. 1929-1935.
- Dávalos Antoni, M. P. (2012). Retrospective Multicenter Study of Solitaire FR for Revascularization in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, S. 2699-2705.
- Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2014 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856661>
- Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2014 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790920>
- European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits. (2013). *ISRCTN Register*. Abgerufen am 2013 von *ISRCTN Register*: <http://controlled-trials.com/ISRCTN71616222/>
- Evers Silvia M., S. J. (2004). International Comparison of Stroke Cost Studies. *Stroke*, S. 1209-1215.
- Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01492725>
- Fesl Gunther, P. M. (2012). Endovascular Mechanical Rekanalisation After Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Circulation Stroke: The Impact of a New Temporary Stent. *CardioVascular and interventional radiology*, S. 1326-1331.
- Fischer Urs, M. M.-L. (2012). Impact of Thrombolysis on Stroke Outcome at 12 Months in a Population. The Bern Stroke Project. *Stroke*, S. 1039-1045.
- Förster A., G. M. (2012). How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? . *Journal of neurology*, S. 1347-1353.
- Furlan Antony, H. R. (1999). Intra-arterial Prourokinase For Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, S. 2003-2011.
- Galimanis Aekaterini, J. S.-L.-K. (2012). Endovascular Therapy of 623 Patients with Anterior Circulation Stroke. *Stroke*, S. 1052-1057.



- Gerriets T., G. M. (2002). Feasibility and validity of transcranial duplex sonography in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 17-20.
- Gobin Y. Pierre, S. S.-S. (2004). MERCI 1. A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*, S. 2848-2854.
- Gralla Jan, B. C. (2012). Mechanical Thrombolysis and Stenting in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, S. 280-285.
- Hacke W., K. M.-T. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *The Lancet*, S. 1245-1251.
- Hacke Werner, K. M. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, S. 1317-1329.
- Haferkamp G. (1975). Spontanverlauf und Prognose einseitige Carotisverschlüsse. *Arch.Psychiat.Nervenkr.* 220, S. 171-186.
- Henericci, M. G. (2012). *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. Abgerufen am 2013 von Deutsche Gesellschaft für Neurologie: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL\\_2012/pdf/II\\_21\\_2012\\_diagnostik\\_akuter\\_zerebrovaskulrer\\_erkrankungen.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_2012/pdf/II_21_2012_diagnostik_akuter_zerebrovaskulrer_erkrankungen.pdf)
- Heuschmann P. U., B. O.-R. (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, S. 333-340.
- Higashida Randall T., F. A. (2003). Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* , S. e109-e137.
- Implant for Augmentation of Cerebral Blood Flow Trial. Effectiveness and Safety in a 24 Hour Window. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00826059?term=00826059&rank=1>
- International Multicenter Registry for Mechanical Recanalization Procedures in Acute Stroke. (2011). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2011 von ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01399762>
- Jankowitz Brian, A. A.-A. (2012). Manual Aspiration Thrombectomy. Adjunctive Endovascular Recanalization Technique in Acute Stroke Interventions. *Stroke*, S. 1408-1411.

- Karnatovskaia Lioudmila V., Wartenberg Katja E. (2014). Therapeutic Hypothermia for Neuroprotection: History, Mechanisms, Risks, and Clinical Applications. *The Neurohospitalist*, S.153-163.
- Kolominsky-Rabas Peter L., H. P. (2006). Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke*, S. 1179-1183.
- Kolominsky-Rabas PL, S. C. (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*, S. 2501-2506.
- Kurre W., B. H. (2012). Mechanische Thrombektomie bei akuten Schlaganfällen - Aktueller Stand und Ausblick. *Fortschr Neurol Psychiatr*, S. 530-547.
- Larrue Vincent, v. K. (2001). Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*, S. 438-441.
- Latchaw Richard E., A. M. (2009). Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, S. 3646-3678.
- Lees Kennedy R., B. E. (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*, S. 1695-1703.
- Leiva-Salinas Carlos, W. M. (2010). Imaging of Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am*, S. 455-468.
- Liebig T., L. H. (2010). *World Federation of Neurosurgical Societies*. Abgerufen am 2013 von World Federation of Neurosurgical Societies: <http://www.wfnrs.org/newsite/PDF/08-10-2010/AUDITORIUM/14.30%20-%2016.00/541-Liebig%20T/Liebig-T.pdf>
- Ma Henry, P. M. (2012). A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled, Phase III study to investigate EXtending the Time to Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) . *International Journal of Stroke*, S. 74-80.
- Mahoney Florence I., B. D. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* , S. 56-61.

- Malik Amer M., V. N. (2011). Endovascular Treatment of Tandem Extracranial/Intracranial Anterior Circulation Occlusions. Preliminary Single-Center Experience. *Stroke*, S. 1653-1657.
- Mathers Colin D., B. T. (2009). Global and regional causes of death. *British Medical Bulletin*, S. 7–32.
- Matsumoto Nobutero, W. J. (1973). Natural History of Stroke in Rochester, Minnesota, 1955 Through 1969: An Extension of a Previous Study, 1945 Through 1954. *Stroke*, S. 20-29.
- Miteff F., F. K. (2011). Mechanical Thrombectomy with a Self-Expanding Retrievable Intracranial Stent (Solitaire AB): Experience in 26 Patients with Acute Cerebral Artery Occlusion. *AJNR*, S. 1078-1081.
- Möhlenbruch M., S. M. (2012). Mechanical Thrombectomy Compared to Local-Intraarterial Thrombolysis in Carotid T and Middle Cerebral Artery Occlusions. A Single Center Experience. *Clinical Neuroradiology*, S. 141-147.
- Mordasini P., B. C. (2013). Experimental Evaluation of Immediate Recanalization Effect and Recanalization Efficacy of a New Thrombus Retriever for Acute Stroke Treatment in Vivo. *AJNR*, S. 153-158.
- Mpotsaris Anastasios, B. M. (2012). Mechanical thrombectomy in severe acute stroke: preliminary results of the Solitaire stent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 117-118.
- Muir K.W., B. A. (2006). Imaging of acute stroke. *The Lancet*, S. 755-768.
- Nogueira Raul G., L. H. (2012). Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet*, S. 1231-1240.
- Nogueira Raul G., S. W. (2011). Effect of Time to Reperfusion on Clinical Outcome of Anterior Circulation Strokes Treated With Thrombectomy. Pooled Analysis of the MERCI and Multi MERCI Trials. *Stroke*, S. 3144-3149.
- Ottomeyer Caroline, Z. J. (2012). Multimodal Recanalization Therapy in Acute Basilar Artery Occlusion. Long Term Functional Outcome and Quality of Life. *Stroke*, S. 2130-2135.
- Pereira VM, G. J. (2013). Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. *Stroke*, S. 2802-2807.

- Perez Marta A., M. E. (2012). Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *J NeuroIntervent Surg*, S. 1-4.
- PG2 Injection 500 mg in Acute Stroke Study. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603667?term=stroke+ongoing&cond=%22Stroke%22&rank=63>
- Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Double-Blinded Trial of the Combined Lysis of Thrombus With Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator (tPA) for Emergent Revascularization in Acute Ischemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098981?term=CLOTBUST+ER&rank=1>
- Reeves MJ, B. C. (2008). Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurology*, S. 915-926.
- Rha Joung-Ho, S. J. (2007). The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome : A Meta-Analysis. *Stroke*, S. 967-973.
- Riedel Christian H., Z. P.-K. (2011). The Importance of Size : Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke*, S. 1775-1777.
- Ringelstein E. Bernd, N. D. (2007). Der ischämische Schlaganfall- Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. In H. R. Brandt Th., *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Roger Veronique L., G. A.-J. (2012). Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update. *Circulation*, S. e68-e87.
- Rohde Stefan, H. S. (2011). Mechanical Thrombectomy in Acute Embolic Stroke: Preliminary Results With the Revive Device. *Stroke*, S. 2954-2956.
- Röther, J. (2001). CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis. *Thrombosis research*, S. 125-133.
- Safety Study of External Counterpulsation as a Treatment for Acute Ischemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2013 von ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983749?term=00983749&rank=1>

- San Roman Luis, O. V. (2012). Single-Center Experience of Cerebral Artery Thrombectomy Using the TREVO Device in 60 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, S. 1657-1659.
- Saver J. L., J. R. (2012). SOLITAIRE™ Flow Restoration device versus the MERCI Retriever in patients with acute ischaemic stroke(SWIFT): a randomized, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet*, S. 1241-1249.
- Schellinger P.D., B. R. (2010). Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, S. 177-185.
- Shuaib Ashfaq, B. N.-C. (2011). Partial Aortic Occlusion for Cerebral Perfusion Augmentation: Safety and Efficacy of NeuroFlow in Acute Ischemic Stroke Trial. *Stroke*, S. 1680-1690.
- Siebler Mario, H. M. (2011). Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke : The SaTIS Trial. *Stroke*, S. 2388-2392.
- Smith Wade S., S. G. (2005). Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Results of the MERCI Trial. *Stroke*, S. 1432-1440.
- Smith Wade S., S. G. (2008). Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*, S. 1205-1212.
- Soares Bruno P., C. J. (2009). MR and CT Monitoring of Recanalization, Reperfusion, and Penumbra Salvage. Everything That Recanalizes Does Not Necessarily Reperfuse! *Stroke*, S. S24-S27.
- Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke. (2013). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2014 von *ClinicalTrials.gov*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657461?term=NCT01657461&rank=1>
- Statistisches Bundesamt. (2011). *Todesursachen in Deutschland*. Fachserie 12, Reihe 4.
- The ATLANTIS ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. (2004). Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*, S. 768-774.

- The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. (2009). Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*, S. 1557-1563.
- The IMS II Trial Investigators. (2007). The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, S. 2127-2135.
- The National Institute of Neurological Disorders And Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, S. 1581-1587.
- The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. (2009). The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*, S. 2761-2768.
- Thomalla G., A. H. (2009). Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlung des Kompetenznetzes Schlaganfall. Imaging in Stroke-An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *Aktuelle Neurologie*, S. 354-367.
- Thomalla G., E. M. (2012). EU-geförderte Therapiestudie WAKE-UP. *Der Nervenarzt*, S. 1241-1251.
- Thomalla G., H. H. (2013). Akuttherapie des Schlaganfalls. Current Acute Stroke Trials. *Aktuelle Neurologie*, S. 29-36.
- Tomsick, T. (2007). TIMI, TIBI, TICl: I came, I saw, I got confused. *AJNR*, S. 381-384.
- Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. (2012). *ClinicalTrials.gov*. Abgerufen am 2012 von [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062698?term=NCT01062698&rank=1):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062698?term=NCT01062698&rank=1>
- Truelsena T., E. M. (2005). Costs of Disorders of the Brain in Europe. Cost of stroke in Europe. *European Journal of Neurology*, S. 78-84.
- Veltkamp, R. (September 2012). *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. Abgerufen am Juli 2013 von Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-ll-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls.html>

Ward A, P. K.-R. (2005). Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *Eur J Neurol*, S. 264-267.

Wehrschoetz M., W. E. (2011). Early Single Center Experience with the Solitaire Thrombectomy Device for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Interventional Neuroradiology*, S. 235-240.

Wolfe C. D., T. N. (1991). Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*, S. 1242-1244.

Wolpert S. M., B. H. (1993). Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR*, S. 3-13.

Worp HB van der et al (2007) Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, S.3063–3074.

Worp HB van der, Macleod MR. (2010). European Stroke Research Network for Hypothermia (EuroHYP) Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab*, S.1079–1093

Zaidat O.O., L. M. (2012). Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*, S. 110-116.

## 10. Danksagung

Nach Abschluss meiner Promotionsarbeit ist es mir ein besonderes Anliegen allen herzlich zu danken die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Günter Ochs für die Bereitstellung des spannenden Themas, das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten, für die Übernahme der Erstkorrektur und für die Hinweise, die zur erfolgreichen Beendigung der Arbeit beigetragen haben. Weiterhin möchte ich mich für die umfassende Unterstützung und für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Die sehr gute und freundliche Betreuung habe ich sehr geschätzt.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Dirk Vorwerk, Direktor des Instituts für interventionelle Radiologie, für die Bereitstellung und die Hilfe bei der Auswertung der Bilderdaten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Rainer Dabitz, der mir den Einstieg in die Arbeit erleichtert und mit zahlreichen wertvollen Anregungen zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Ehemann. Er hat mir immer bei der Ausarbeitung meiner Dissertation mit großer Unterstützung beiseite gestanden, hat mir Mut zugesprochen und hat nie an der Fertigstellung dieser Arbeit gezweifelt.



## 11. Lebenslauf

### Berufserfahrung

02/2009 – heute	<b>Assistenzärztin</b> <b>Neurologische Klinik, Klinikum Ingolstadt,</b> Krumenauerstr. 25, 85049 Ingolstadt Notfallversorgung in der Notfallklinik Patientenversorgung auf der Intermediate Care Unit Betreuung der Patienten auf der neurologischen Normalstation Betreuung der Patienten in der neurologischen Ta- gesklinik Elektrophysiologische, Ultraschall- und Liquordiagnostik
09/2008 – 02/2009	Bewerbungsphase nach Abschluss des Studiums

### Studium und Berufsausbildung

10/2002 – 09/2008	<b>Allgemeinmedizin</b> Humanmedizin Fakultät für Medizin und Pharmazie der Universität von Oradea, Rumänien Diplomarbeit: „Hereditäre Myopathien“ (1,0 ) Gesamt-Abschlussnote: 1,3
-------------------	--

### Schulbildung

09/1998 – 07/2002	<b>Oberstufe mit Abschluss Abitur (1,3)</b> Nationalkolleg „Mihai Eminescu“ Oradea, Rumänien
09/1994 – 06/1998	<b>Mittlerer Schulabschluss</b> Generalschule „Alexandru Roman“ Oradea, Rumä- nien

Ingolstadt, den 31.10.2014



