

Aus der Klinik für Neuroradiologie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schramm

In Zusammenarbeit mit

der Klinik für Neuroradiologie

im Westpfalz Klinikum GmbH in Kaiserslautern

Chefarzt : Prof. Dr. med. André Kemmling

---

**Klinisches Outcome und Sicherheit bei der Rekanalisation von  
distalen Verschlüssen der Hirnarterien (proximal versus distal)  
beim akuten ischämischen Schlaganfall**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Weis Naziri

aus Kabul

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. André Kemmling
2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Georg Royl

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.01.2023

Promotionskommission der Sektion Medizin

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Allgemeines.....	8
1.2. Anatomie der zerebralen Gefäße und klinische Erscheinung.....	13
1.3. Therapien des Schlaganfalls .....	15
1.4. Zielsetzung im Hinblick auf die aktuelle Leitlinie und der Studienlage .....	25
1.5. Hypothesen und Fragestellungen.....	28
2. Material und Methoden .....	31
2.1. Datengewinnung, Untersuchungskollektiv und statistische Auswertung.....	32
2.2. Aspekte der Durchführbarkeit und Zeitintervalle .....	37
2.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie.....	39
2.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis .....	41
2.5. Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO) .....	43
3. Ergebnisse.....	45
3.1. Untersuchungskollektiv und allgemeine Basisdaten .....	45
3.2. Durchführbarkeit und Zeitintervalle .....	51
3.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie.....	57
3.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis .....	60
3.5. Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO) .....	66
4. Diskussion .....	68
4.1. Untersuchungskollektiv und allgemeine Basisdaten .....	69
4.2. Zeitintervalle und Durchführbarkeit (Hypothese 1.5.2.) .....	71
4.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie (Hypothese 1.5.3.).....	72
4.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis (Hypothese 1.5.4.) .....	73
4.5. Einflussfaktoren auf das Outcome – DMVO (Hypothese 1.5.5.) .....	75
4.6. Limitationen und Ausblick.....	80
5. Zusammenfassung.....	81

6. Literaturverzeichnis .....	83
7. Anhang .....	106
7.1. Ethikvotum .....	106
7.2. Qualitätssicherungsbogen .....	108
7.3. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) .....	109
7.4. Einteilung der modifizierten Rankin Skala (mRS) .....	110
7.5. Binäre Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse).....	110
8. Danksagung .....	111

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
(m)TICI	(modified) Thrombolysis-In-Cerebral-Infarction
3D – TOF MRA	3D- Time of Flight-Magnetresonanztomographie
A.	Arteria
ABCD3-I	A = Age, B = Blood pressure, C = Clinical features of TIA, D3 = Duration of TIA, Diabetes mellitus present, Dual TIA, I = Imaging criteria
ABCDE	Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure/ Environment
ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACI	Arteria Carotis Interna
ACM	Arteria Cerebri Media
AcomA	A. communicans Anterior
ACP	Arteria cerebri posterior
ADAPT	A Direct Aspiration First Pass Technique
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AICA	A. cerebelli anterior inferior
ARTS	Aspiration (catheter)-(stent) Retriever Technique for Stroke
ASCOD	A = Atherosclerosis, S = Small vessel disease, C = Cardiac pathology, O = Other causes, D = Dissection
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
BMM	Best Medical Management
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CLOTBUST-ER	Combined Lysis of Thrombus using Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization
CT	Computertomographie
CTA	CT Angiographie
CTASI	CT Angiography Source Images
CTP	CT Perfusion
DAC	Distal Access Catheter
DAWN	DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo
DEFUSE	Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke
DeGIR	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIAS	Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke
DVMOs	Distal Medium Vessel Occlusions
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study II
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
ESMINT	European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy
ESO	European Stroke Organisation
EXTEND	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial
FAST	Face Arm Speech Test
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GCS	Glasgow Coma Scale
GE	General Electric
HERMES	Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke
HI	Hämorrhagische Infarzierung

IMS	Interventional Management of Stroke
IQR	Interquartilabstand
IWLS	Iterative reWeighted Least Square
LAMS	Los Angeles Motor Scale
LDL	Low Density Lipoprotein
MELT	Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
MeVO	Medium vessel occlusions
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MSU	Mobile Stroke Unit
MTT	Mean Transit Time
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS rt-PA	National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA
NWU	Net Water Uptake
PACS	Picture Archiving and Communications System
pcASPECTS	posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT score
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PH	Parenchymatöse Hämatoeme
PICA	A. Cerebelli Posterior Inferior
PLVOs	Proximal Large Vessel Occlusions
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
RcompP	Rami communicantes Posteriores
RCT	Randomized Controlled Trial
REVASCAT	Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SARIS	Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke
SCA	A. Cerebelli Superior
SD	Standardabweichung
SITS-MOST	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study
STAR	Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization
STEMO	Stroke Einsatz Mobil
SWI	Susceptibility-Weighted Imaging
SWIFT	Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke
SWIFT PRIME	Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
TCD	Transcranial Doppler
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
Tmax	Time to maximum
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TOPMOST	Thrombectomy for Primary Distal Posterior Cerebral Artery Occlusion Stroke
TTP	Time To Peak

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Beispiele für die CT und MRT Bildgebung.....	12
<b>Abbildung 2:</b> Beispiele für die Digitale Subtraktionsangiographie .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Vessel-Map, Übersicht der hirnversorgenden Gefäße .....	15
<b>Abbildung 4:</b> Chronologie wichtiger Eckpfeiler der intravenösen Lysetherapie .....	18
<b>Abbildung 5:</b> Chronologie der mechanischen Rekanalisation .....	21
<b>Abbildung 6:</b> Bildbeispiele einzelner Thrombektomie-Techniken.....	21
<b>Abbildung 7:</b> Chronologie einiger Eckpfeiler der interventionellen Therapie.....	24
<b>Abbildung 8:</b> Gefäßenteilung in PLVOs (hellblau) und DMVOs (dunkelblau) .....	34
<b>Abbildung 9:</b> ASPECT- und pcASPECT Score.....	36
<b>Abbildung 10:</b> Individuelle Einteilung des ACA Stromgebietes .....	36
<b>Abbildung 11:</b> Zeitintervalle ([Vorgaben der Society of Neurointerventional Surgery])....	38
<b>Abbildung 12:</b> Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) Score.....	39
<b>Abbildung 13:</b> Bildbeispiele der periprozeduralen Komplikationen .....	39
<b>Abbildung 14:</b> ECASS Einteilung der intrazerebralen Blutung nach einem Hirninfarkt ...	40
<b>Abbildung 15:</b> Einteilung der verschiedenen Scoring Systeme auf die CTP.....	42
<b>Abbildung 16:</b> Venn-Diagramm mit Darstellung des eingeschlossenen Kollektivs .....	45
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung der Verschlusslokalisierung mittels Bar Plot .....	46
<b>Abbildung 18:</b> Altersverteilung unter Berücksichtigung des Geschlechts (Box Plot) .....	46
<b>Abbildung 19:</b> Verteilung der Risikofaktoren mittels Bar Plot .....	47
<b>Abbildung 20:</b> Einteilung der Ätiologie nach den TOAST-Kriterien .....	47
<b>Abbildung 21:</b> NIHSS Schweregrad-Einteilung bei Aufnahme .....	48
<b>Abbildung 22:</b> Präinterventionelles Ausmaß des Infarktödems .....	49
<b>Abbildung 23:</b> Zeitspannen nach Verschlusstyp mit Beobachtungsanzahlen.....	51
<b>Abbildung 24:</b> Anzahl der Perfusionsergebnisse (TICI 2b-3/2c-3) nach Thrombektomie	52
<b>Abbildung 25:</b> Vollständige Rekanalisation (TICI 3) nach Verschlusstyp.....	53
<b>Abbildung 26:</b> Rate an "first pass" TICI3 nach Verschlusstyp .....	53
<b>Abbildung 27:</b> Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Rekanalisation.....	54
<b>Abbildung 28:</b> Komplikationsrate nach Verschlusstyp (PLVO und DMVO).....	57
<b>Abbildung 29:</b> Blutungstypen in den verschiedenen Verschlusstypen (Anzahl n) .....	58
<b>Abbildung 30:</b> Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate .....	58
<b>Abbildung 31:</b> Grafische Darstellung der mRS-Werte vor dem Schlaganfall.....	60
<b>Abbildung 32:</b> Grafische Verteilung der finalen mRS-Werte .....	61
<b>Abbildung 33:</b> NIHSS Schweregrad bei Entlassung nach Verschlusstyp .....	62
<b>Abbildung 34:</b> Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Outcomes .....	63
<b>Abbildung 35:</b> Lineare Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse) .....	67
<b>Abbildung 36:</b> Binäre Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse).....	110

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (monozentrisch/retrospektiv) .....	33
<b>Tabelle 2:</b> Risikofaktoren und Ätiologie nach den TOAST-Kriterien (Adams 1993).....	34
<b>Tabelle 3:</b> Einteilung des Outcomes (Untersuchungszeitraum <90 Tage).....	41
<b>Tabelle 4:</b> Volumenbestimmung und Ausprägung des ASPECTS .....	42
<b>Tabelle 5:</b> Schlaganfalleinteilung nach Schweregrade anhand des NIHSS.....	44
<b>Tabelle 6:</b> Untersuchte Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO) .....	44
<b>Tabelle 7:</b> Zusammenfassung der Ausgangsdaten .....	50
<b>Tabelle 8:</b> Vergleich der Zeitintervalle in den beiden Gruppen.....	52
<b>Tabelle 9:</b> Zusammenfassung der Durchführbarkeit und der Zeitintervalle.....	56
<b>Tabelle 10:</b> Zusammenfassung der Ergebnisse der Sicherheitsaspekte .....	59
<b>Tabelle 11:</b> Ergebnisse der finalen mRS-Werte (Dichotom/Shift) .....	60
<b>Tabelle 12:</b> Zusammenfassung und Vergleich der Outcome-Parameter .....	65
<b>Tabelle 13:</b> Studienlage mit Gegenüberstellung der eigenen PLVO-Daten.....	77
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der eigenen Daten mit der aktuellen Studienlage (DMVOs) .....	78
<b>Tabelle 15:</b> Vergleich der eigenen Resultate mit aktueller Studienlage (ACA/ACP).....	79
<b>Tabelle 16:</b> Vergleich der eigenen Daten mit der Studienlage(distale Mediaverschlüsse)80	
<b>Tabelle 17:</b> National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – Scoring System .....	109
<b>Tabelle 18:</b> Einteilung der modifizierten Rankin Skala (mRS).....	110

## **1. Einleitung**

### **1.1. Allgemeines**

#### **1.1.1. Definition und Epidemiologie**

Der akute Schlaganfall äußert sich in Form von fokalen neurologischen Defiziten mit unterschiedlicher Ausprägung. Ist die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden reversibel, spricht man von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) [1]. Meistens (80-85%) basiert sie auf einer ischämischen Genese, seltener auf einer Hämorrhagie (15-20%) [2]. Von den jährlich ca. 196.000 erstmaligen und 66.000 wiederholten Schlaganfällen in Deutschland [3] eignen sich ca. zehn Prozent der ischämisch bedingten Fälle zu einer endovaskulären Therapie [1] [2]. Angesichts der im Alter zunehmenden Lebenszeitprävalenz (Altersgruppe 40-70 Jahre 2,9% [4]) und der demografischen Entwicklung ist künftig mit einer Zunahme zu rechnen [5] [6]. Beispielsweise wird in Deutschland bis zum Jahre 2050 eine Patientenzunahme von mehr als 60% erwartet [7]. Nach den ischämischen Herzerkrankungen gilt der Schlaganfall als zweithäufigste Todesursache [8]. Durch moderne Therapien und Präventionen zeigt sich ein Rückgang der Mortalität [9] [10] bei jener Erkrankung, der Hippokrates einst keine wesentliche Linderung zusprach [11]. Sie ist einer der Hauptgründe für erworbene Behinderungen im Alter [12]. So zeigen ein Viertel der Überlebenden nach einem erstmaligen Schlaganfall schwere Einschränkungen in der Durchführung der Alltagsaktivitäten [13], ein Drittel der Überlebenden weisen auch nach fünf Jahren bleibende Einschränkungen auf und einer von sieben Betroffenen befindet sich in einer dauerhaften Pflegeeinrichtung [14]. Die Akut- und Folgebehandlungen stellen einen wesentlichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar (voraussichtlich 108.6 Milliarden Euro für die Versorgung in Deutschland im Zeitraum von 2006 bis 2025 [15]). Eine frühe bedarfsgerechte Behandlung geht initial zwar mit höheren Kosten einher, führt jedoch langfristig zu geringeren Kosten pro Fall [16].

#### **1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem ischämischen Schlaganfall (über 80% aller Fälle) [17], die anhand der „Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification“ in fünf Ätiologie-Gruppen eingeteilt wird [18]. Die Gruppe der Makroangiopathien (Stenosen/Verschlüsse) führt zu territorialen Infarkten, die in der Tomographie größer als 1,5 cm sind. Lakunäre Infarkte (< 1,5 cm) sind bei den Mikroangiopathien nachweisbar und zeigen häufig eine positive Anamnese für einen Diabetes mellitus und/ oder einer arteriellen Hypertonie. Die Gruppe der Kardioembolien (Rhythmusstörungen, z.B. Vorhofflimmern und Klappenvitien) kann zudem in Risikogruppen eingeteilt werden. Die weiteren Subgruppen sind die Infarkte anderer Ätiologie (z.B. im Rahmen von Gerinnungsstörungen) und unklarer Ätiologie. Diese Gruppe

beinhaltet auch Fälle mit zwei oder mehrere potenzielle Auslöser [18] und stellt mit 37% den größten Anteil dar [19]. Mit nur zwei Prozent sind Infarkte anderer Ursachen (z.B. bakterielle Entzündung) eine Rarität, wobei die Mikroangiopathie (24%) und die Kardioembolien (26%) ähnlich häufig vorkommen [19]. Mithilfe der TOAST-Kriterien ist die Einschätzung der Pflegebedürftigkeit möglich mit dem stärksten Zusammenhang in der Gruppe der Makroangiopathien [19]. Ein weiteres Klassifikationssystem zur Ätiologie-Einteilung ist die ASCOD -Klassifikation mit dem Vorteil, dass neben der wahrscheinlichen Ätiologie auch koexistierende Faktoren aufgezeigt und nach Schweregrad unterteilt werden können. Die fünf Kategorien beinhalten die Atherosklerose (A), die Mikroangiopathie (S = small vessel disease), kardiale Pathologien (C = cardiac pathology), andere Ursachen (O = other causes) und Dissektionen (D). Zudem geht die durchgeführte Diagnostik in Form von Diagnostiklevel in die Typisierung ein [20] [21].

Die Kenntnis über die Risikofaktoren ist für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen unabkömmlich. Das Alter, Geschlecht und die Genetik sind hierbei nicht modifizierbar. Zu den behandelbaren Faktoren zählen unter anderem die arterielle Hypertonie, Herzerkrankungen, das Rauchen, Bewegungsmangel, die Ernährung, sowie der Diabetes mellitus und Dyslipidämien [17] [22]. Faktoren wie psychosozialer Stress, eine Depression, und ein vermehrter Alkoholkonsum erhöhen ebenso die Schlaganfallwahrscheinlichkeit [23]. Die antihypertensive Therapie spielt hierbei eine bedeutende Rolle, da die Hypertension den größten Risikofaktor darstellt [24] [25]. Eine medikamentöse Blutdrucksenkung um durchschnittlich 12/5 mmHg (systolisch/diastolisch) reduziert die Gefahr erneut einen Schlaganfall zu erleiden um 43 % [22]. Etwa 15 % aller Ischämien werden durch Pathologien der extrakraniellen Arteria caorits hervorgerufen, sodass eine frühe Therapie bei Stenosen erstrebenswert ist. Das Rezidivrisiko steigt bei symptomatischen Stenosen an, wohingegen asymptotische Stenosen über 50% ein geringes Risiko aufzeigen und nur ca. ein Prozent der Schlaganfälle pro Jahr hervorrufen [26].

Das Risiko nach einer TIA einen Schlaganfall zu erleiden, beträgt 3,9% nach zwei Tagen, 5,5% nach sieben Tagen und 9,2% nach 90 Tagen. Eine Hochrisikogruppe kann mittels einem Punktesystem – basierend auf dem Alter, der Klinik, der Dauer, sowie dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus – eingeteilt werden. Diese Gruppe zeigt ein Risiko von 8,1% in den ersten zwei Tagen einen Schlaganfall zu erleiden [27]. Die Punkte-Systeme sind als gute Prädiktoren anzusehen [28], insbesondere unter Berücksichtigung der rezidivierenden Symptomatik binnen sieben Tage und der Präsenz einer Pathologie in der Bildgebung (ABCD3-I-Score = Age, Blood pressure, Clinical features of TIA, Duration of TIA, Diabetes mellitus present, Dual TIA, Imaging criteria ) [29].

### 1.1.3. Pathogenese und das Penumbra-Konzept

Das Gehirn (zwei Prozent der gesamten Körpermasse) beansprucht je 20% des Herzzeitvolumens und des Sauerstoffverbrauchs. In 24 Stunden benötigt es beim Erwachsenen 75 l molekularen Sauerstoff und ca. 120 g Glucose. Die Reversibilität der strukturellen Schäden sind abhängig von der Dauer der Minderversorgung des Gehirns durch die Unterbrechung der Blut-/Substrat-Zufuhr [30]. Ausgehend von einem supratentoriellen Infarkt im Frontalhirn sterben pro Minute 1.9 Millionen Neuronen, vierzehn Milliarden Synapsen und zwölf Kilometer myelinisierte Nervenfasern [31]. Deshalb steht die rasche Gewebe-Oxygenierung im Vordergrund der akuten Behandlung (denn „Time is brain“) [32]. Das Penumbra-Modell beschreibt die Existenz eines noch zu rettenden Gewebes bei einer fokalen Ischämie. Es wurde von Astrup erstmals 1981 in Analogie zur Halbmond-Konfiguration bei einer partiellen Sonnenfinsternis beschrieben [33]. Die Reversibilität ist bei Flussraten zwischen 25 und 15ml/100g/min (Penumbra) gewährleistet. Eine fokale Minderperfusion unter 15ml/100g/min führt zu einer Infarzierung [34]. Der normale Blutfluss des gesamten Gehirns beträgt in etwa 50 ml/100g/min (graue Substanz 80 ml/100g/min, weiße Substanz 20 ml/100g/min) [35]. Die Spanne bis zum Schwellenwert der Penumbra wird als benigne Oligämie bezeichnet und gilt als ein Bereich mit zwar erniedrigtem Blutfluss, jedoch ohne Nachweis einer Infarzierung [36]. Insgesamt ist die graue Substanz empfindlicher als die weiße Substanz für Ischämien [37]. Die Identifikation der Penumbra und des Infarktkerns ist essenziell für die Festlegung des weiteren Prozederes, da mit zunehmender Zeit die Nekrose im Risikogewebe fortschreitet [38]. Insbesondere bei unklarem Zeitfenster kann die Abschätzung der Penumbra eine wichtige Rolle zur Nutzen-Risiko-Abwägung und somit zur Therapieentscheidung beitragen [39].

### 1.1.4. Bildgebung

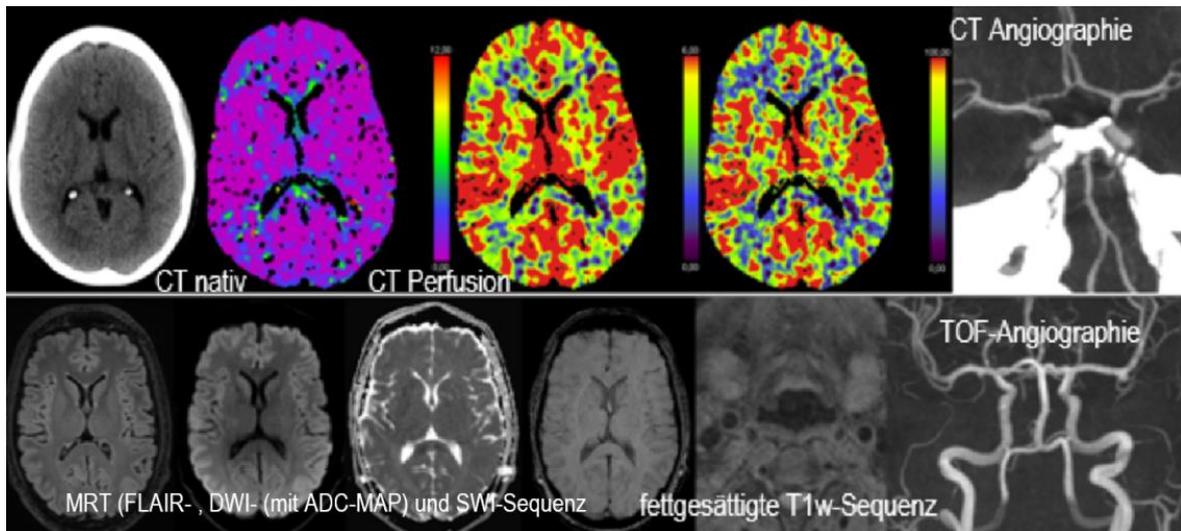
#### 1.1.4.1. Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die Computertomographie (CT) dient zur Eruiierung einer Blutung, eines Infarktkerns, einer Penumbra, und eines Thrombus [40], sowie zur schnellen Festlegung des weiteren Vorgehens. Anhand der CT lässt sich die Prognose und das Blutungsrisiko einschätzen [41]. Nativdiagnostisch detektiert sie Ischämie-Frühzeichen (z.B. ein hyperdenses Gefäß/Infarktödem) mit einer Sensitivität von durchschnittlich 66% und einer Spezifität von 87% [42]. Ein strukturiertes Vorgehen zum Erkennen der Frühzeichen stellt der „Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)“ für das Medialstromgebiet (Zehn Punkte System) [43] und der „posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT score (pc-ASPECTS)“ für das hintere Stromgebiet dar. Dies hat eine bessere Aussage in den Kontrastmittel Sequenzen (CT Angiography Source Images = CTASI) [44]. Es ist hierbei von einer schlechteren Prognose auszugehen, je niedriger die Punktzahl ausfällt [43].

Die genaue Lokalisation, Konfiguration des Thrombus und die anatomischen Verhältnisse werden durch die schnell durchführbare (ca. vier bis fünf Minuten), nicht invasive CT-Angiographie (CTA) eruiert [45]. Die Kenntnis über die Anatomie verkürzt im Nachhinein die Behandlungsdauer bis zu 20 Minuten [46]. Mithilfe der CT-Perfusion (CTP) lassen sich Aussagen über das zerebrale Blutvolumen (CBV) und Blutfluss (CBF) sowie der durchschnittlichen Transitzeit (MTT) treffen [40]. Entscheidende Parameter zur Festlegung des Infarktkerns und der Penumbra sind hierbei die relative mittlere Transitzeit und die CBV [47]. Durch die zeitliche Analyse der Kontrastmittel-Aufnahme können verschiedene Zeitpunkte verifiziert werden, z.B. die benötigte Zeit bis zum Gewebebolusmaximum (TTP = Time To Peak) [47]. Als Bezug hierfür gilt der Zeitpunkt der Bolusinjektion. Dieser wird durch extrazerebrale Faktoren immens beeinflusst. Hierfür wird in der akuten Schlaganfalldiagnostik die Tmax (= Zeitpunkt des Maximums/Time to maximum) bestimmt, die einen vergleichbaren zeitlichen Verlauf zur MTT-Kurve aufweist. Durch die Bestimmung des kürzeren Kontrastmittelweges zwischen der zerebralen Arterie und der zerebralen Vene resultiert eine Reduktion von möglichen extrazerebralen Einflussfaktoren [48].

Aufgrund der Verfügbarkeit und der schnellen Bild-Akquisition ist die CT die Bildgebung der ersten Wahl [39]. Jedoch akquirieren die CT und die Magnetresonanztomographie (MRT) ähnliche Informationen mit dem Vorteil, dass beim MRT keine Strahlenbelastung auftritt. Zudem erlauben diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) die Detektion von Pathologien bereits im hyperakuten Stadium aufgrund der vorhandenen Membranstörungen [49]. Ein Schlaganfall-Protokoll im MRT sollte eine FLAIR (=Fluid Attenuated Inversion Recovery)-Sequenz, eine diffusionsgewichtete Sequenz, eine Perfusions-Bildgebung und eine Gefäßdarstellung enthalten (z.B. die 3D-Time of Flight-Magnetresonanztomographie = 3D-TOF-MRA oder eine kontrastmittelgestützte MRA) [50]. Weitere nützliche Sequenzen sind die SWI-Sequenz (SWI = Susceptibility Weighted Imaging) mit einer sehr guten Blutungsdarstellung [51] und die fettgesättigte T1w-Sequenz zur Erkennung einer Dissektion [52]. Die native FLAIR-Sequenz deckt viele Pathologien auf [53] und kann nach Kontrastmittelgabe die Undichtigkeit der Blut-Hirn-Schranke anzeigen [54] mit einem hyperintensiven Signal, dem Infarkt angrenzenden, Subarachnoidalraum [55]. Nach einem akuten Gefäßverschluss ist in der T2 gewichtete Sequenz ein pathologisches Signal aufgrund der Ödem-Bildung nach etwa zwei bis drei Stunden ersichtlich [56]. Die DWI mit ihrem korrespondierenden ADC (Apparent Diffusion Coefficient) ist die sensitivste Bildgebung und zeigt bereits nach wenigen Minuten aufgrund der Membranstörung und den einhergehenden Veränderungen der intra- und extrazellulären Kompartimenten ein pathologisches Signal [56] [57]. Die DWI-FLAIR-Mismatch-Situation spielt eine zentrale Rolle zur Indikationsprüfung einer rekanalisierenden Therapie bei einem akuten Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn [58]. Eine vielversprechende Alternative bietet hierbei die native CT-Diagnostik mittels der Bestimmung des Wassergehaltes (NWU = Net

Water Uptake) [59]. Gefäßpathologien lassen sich im MRT mit einer hohen Spezifität und Sensitivität darstellen [60]. Analog zum CT erfolgt die Detektion der Penumbra durch die Perfusion, wobei hier die Mismatch-Situation mit der DWI relevant ist [61]. Die Abbildung 1 zeigt einige Beispiele der bisher aufgeführten Bildgebungen.

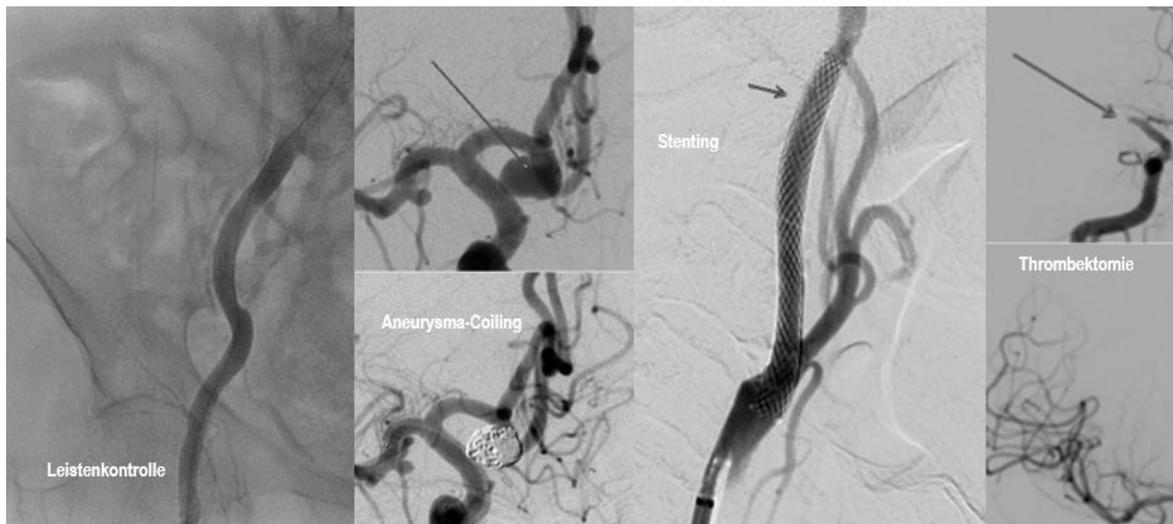


**Abbildung 1:** Beispiele für die CT und MRT Bildgebung

#### 1.1.4.2. Digitale Subtraktionsangiographie und weitere Bildgebung

Die invasive Gefäßdarstellung mittels der DSA gilt als Goldstandard zur Verifizierung von Gefäßprozessen mit einer endovaskulären Therapie-Option [62]. In der Abbildung 2 werden einige DSA-Beispiele und therapeutische Möglichkeiten aufgeführt. Der TICl („Thrombolysis-In-Cerebral-Infarction“) Score beschreibt das Ergebnis der Rekanalisation. Ein Drei-Punkte-System beschreibt die Ergebnisse zwischen einer kompletten (3) und einer fehlenden Perfusion (0) des dem Thrombus nachgeschalteten Stromgebietes [39]. Hinsichtlich der Charakterisierung von Aneurysmen [63] und zur Stenosen-Darstellung in der hinteren Zirkulation bei einem erniedrigten Fluss ist die CTA der DSA überlegen [64]. Als invasive Diagnostik können selten tödliche Komplikationen auftreten, wobei die größte Studie hierzu ein sehr niedriges Risiko für einen letalen Ausgang (0,06%) oder für eine bleibende Behinderung infolge eines Schlaganfalls (0,14%) aufweist [65]. Trotz einer guten Detektion von Stenosen und Verschlüssen durch den Ultraschall kommt meist die CT zur Gefäßdarstellung zum Einsatz. Die transkraniale Doppler Sonografie (TCD = Trans Cranial Doppler) kann zur Therapie-Entscheidung hinzugezogen werden, insbesondere wenn kein CT/MRT vor Ort ist [66]. Die erfahrungsabhängige TCD [67] kann durch die Echtzeit-Darstellung des Blutflusses zusätzliche Information zur CTA liefern [68]. Einen großen Stellenwert hat sie zum Monitoring von Gefäßpathologien und Erueierung von Behandlungserfolgen [69]. Weitere Perfusionsdarstellungen sind möglich durch die kontrastmittel-unterstützte Ultraschalldiagnostik [70], das Xenon-CT mit prädiagnostischer

Inhalation eines Xenon-Gases [71] und die PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-CT, das Fundament der Perfusionsdiagnostik [72].



**Abbildung 2:** Beispiele für die Digitale Subtraktionsangiographie

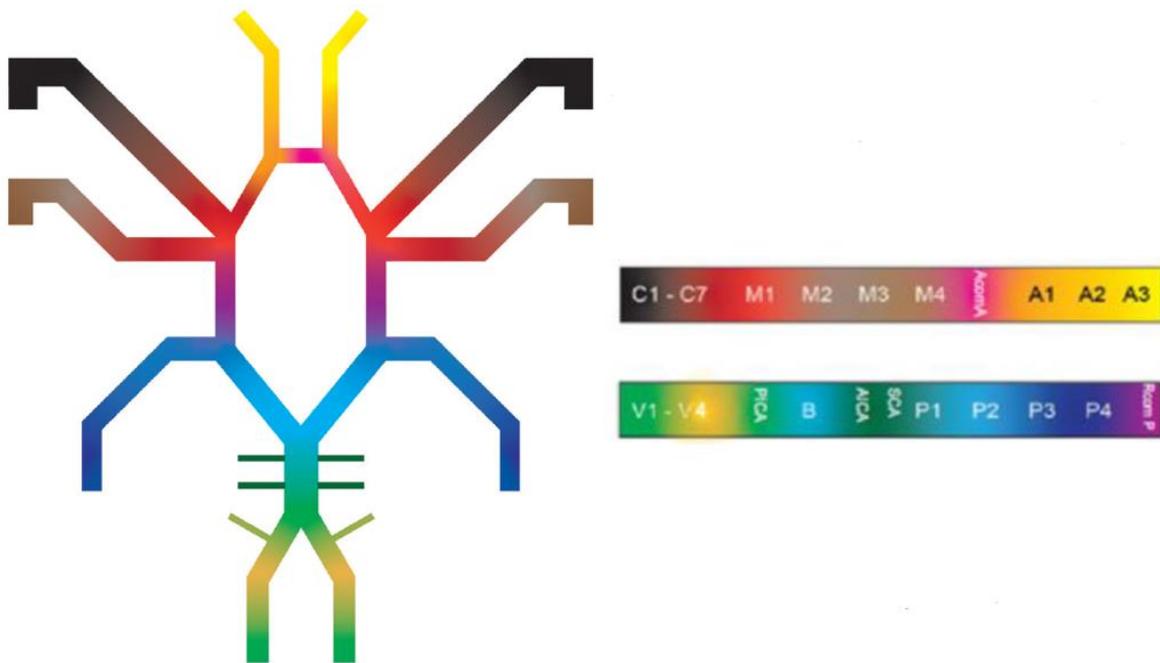
### 1.2. Anatomie der zerebralen Gefäße und klinische Erscheinung

Das vordere Stromgebiet wird von den Karotiden samt den Endästen gebildet. Die Arteria (A.) carotis interna (ACI) lässt sich in sieben Segmente einteilen. Ab dem klinoidalen Segment (C5) verläuft sie intradural und die Teilungsstelle im terminalen Segment C7 wird aufgrund der Konfiguration auch Carotis-T genannt mit den Abgängen der Arteria cerebri anterior (ACA) und Arteria cerebri media (ACM) [73]. Eine Okklusion zeigt häufig eine Hemiplegie und geht zusätzlich mit der Klinik einher, die auf einen ACM- oder ACA-Verschluss hinweisen. Infarkte im Mediastromgebiet präsentieren meist eine Hemiparese, Sensibilität-Verlust, Herdblick, und eine Hemianopsie. Verschlüsse linkseitig zeigen meist eine zusätzliche Aphasie und rechts einen Neglect [74]. Infarkte im ACA-Stromgebiet sind bspw. charakterisiert durch Kommunikationsstörungen, einen akuten Verwirrheitszustand, Urininkontinenz, sowie Hemiparese betont in der unteren Extremität. Bilaterale Infarkte können hierbei zum akinetischen Mutismus führen [75]. Die paarige A. vertebralis, die sich im pontomedullären Übergang zur unpaarigen A. basilaris vereint, bildet die hintere Zirkulation. Die Endäste des vertebrobasilären Systems werden durch die beiden jeweiligen A. Cerebri Posterior (ACP) gebildet. Das terminale, intradurale gelegene V4 Segment gibt die A. Cerebelli Posterior Inferior (PICA) ab. Die weiteren Kleinhirnarterien entspringen aus der A. basilaris (A. Cerebelli Anterior Inferior = AICA und A. Cerebelli Superior = SCA) [73]. Symptome des hinteren Stromgebietes sind Schwindel, Hemiparesen, Dysarthrien, Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, sowie Ataxien und Nystagmus. Während Pathologien der proximalen Anteile (V4-Segmente, PICA) ebenfalls Schwindel und Übelkeit aufweisen, zeigen die mittleren Anteile (A. basilaris, AICA, SCA) am häufigsten Hemiparesen, gefolgt

von Schwindel und Sprachstörungen. Die führenden Symptome der distalen Abschnitte (ACP) sind u.a. visuelle Defizite [76]. Das klinische Bild einer Basilaris-Pathologie ist sehr heterogen und kann bis zum Locked-In-Syndrom reichen. Teilweise sind überlappende klinische Zeichen mit der Symptomatik des vorderen Stromgebietes zu eruieren [77].

Es folgt eine detaillierte Erörterung der einzelnen Segmente mit einer abschließenden systematischen Darstellung (Abbildung 3), da sich die Arbeit mit distalen Gefäßverschlüssen beschäftigt. Die ACA wird unterteilt in ein horizontales (A1-Segment mit Verlauf über den Nervus opticus), ein vertikales (A2-Segment mit Verlauf im Interhemisphärenspalt) und ein distales Segment (A3-Segment mit Verlauf um das Genu corpus callosum und ihren Hauptästen, u.a. die A. pericallosa) [73]. Vereinzelt werden auch noch weitere periphere Segmente beschrieben, wie z.B. das paracentral gelegene A4 Segment, das in der folgenden Abbildung nicht berücksichtigt worden ist [75]. Die ACM besitzt vier Segmente. Der Mediahauptstamm (M1-, horizontales Segment vom Carotis T bis zur Sylvischen Fissur) teilt sich unmittelbar vor Erreichen der Sylvischen Fissur in eine Bi- oder Trifurkation. Die insulären (M2) Segmente entsprechen den Ästen der Gabelung mit Zirkumferenzen zum Frontal-, Parietal- und Temporallappen. Die weiteren Äste verlaufen entlang der Opercula (M3-, operkuläres Segment) und bilden das terminale kortikale Segment (M4-Segment) [73] [78]. Die ACP wird gegliedert in ein mesenzephales/präkommunikales (P1-Segment), ein postkommunikales (P2-Segment mit parallelem Verlauf zum Tracuts opticus), ein quadrigeminales Segment in Richtung des Okzipitallappens (P3-Segment durch die Cisterna quadrigemina) und ein terminales P4-Segment mit Ästen zum Sulcus calcarinus.

Der Circulus arteriosus Willisii stellt einen Anastomosenring dar, sowohl zwischen dem vorderen und hinteren Stromgebiet, als auch für die beiden Hemisphären. Der Ring entsteht durch die unpaare A. communicans Anterior (AcomA) und die paarige Rami communicantes Posteriores (RcomP) [73]. Es gibt eine Bandbreite an Anlagevarianten der Gefäße. Allein für die Aufzweigung des distalen M1 Segmentes gibt es elf Varianten, wobei die Bifurkation am häufigsten vorkommt [78] [79]. Die ACP entspringt zu zehn Prozent aus der ACI, ansonsten sind meist Hypoplasien (z.B. ACA in ca. vier, AcomA in ca. neun, RcomP in ca. 20% der Fälle), seltener Aplasien abgrenzbar (z.B. in ca. ein bis zwei Prozent der Fälle bei RcomP) [80].



**Abbildung 3:** Vessel-Map, Übersicht der hirnersorgenden GefäÙe

### 1.3. Therapien des Schlaganfalls

Der Leitsatz „Time is brain“ [31] ist das Fundament der Akutbehandlung. Die rasche Versorgung in einer „Stroke-unit-care“/Schlaganfall-Intensivstation zeigt eine verbesserte Prognose für den Behandlungserfolg [81]. Bei einer frühen Reperfusion in den ersten 120 Minuten nach Symptombeginn ist davon auszugehen, dass eine Chance von 80% besteht keine finale Beeinträchtigung zu erleiden [82]. Eine Sensibilisierung der Öffentlichkeit, sei es durch Seminare [83] oder über die Medien führe zu einer genauen Einordnung der Symptomatik mit entsprechendem Benefit für die Betroffenen [84].

#### 1.3.1. Prähospitales Management

Primäres Anliegen ist die rasche Analyse der Gesamtsituation. In der Erstuntersuchung hat sich hierbei das ABCDE-Konzept (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure/Environment) bewährt, insbesondere mit der Überprüfung der Vitalparameter [85]. Eine Hypoxie ist zu vermeiden. Die Oxygenierung bei fehlender Hypoxie zeigt keinen Benefit und geht gar mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher [86]. Eine prophylaktische „low-dose“ Sauerstoffgabe bei fehlender Hypoxie zeigt keinen Rückgang der Beeinträchtigungen nach drei Monaten [87]. Eine Hypotonie fördert die Infarzierung, wohingegen eine Hypertonie zur Expansion des Ödems und des Hämatoms, sowie zu einer hämorrhagischen Transformation führen kann [88]. Der Ausgleich einer Hypotonie bei Exsikkose kann durch kristalloide Infusionen erfolgen und hypertone Werte ( $\geq 220$  mmHg) sollten vorsichtig medikamentös gesenkt werden [1]. Eine akute Hypoglykämie sollte früh

therapiert werden, da sie Schlaganfall-Symptome imitieren und zu irreversiblen Schäden führen kann [89]. Eine akute Hyperglykämie geht mit einer schlechteren Prognose, einer erhöhten Mortalität [90], und einem größeren Infarkt einher [91]. Des Weiteren sind Körpertemperaturen unter 37° C und über 39° C in den ersten 24 Stunden zu vermeiden, da sie mit einer erhöhten Sterberate korrelieren [92]. Die akuten Defizite werden initial mit dem Glasgow Coma Scale (GCS) abgeschätzt. Hier werden drei Kategorien (motorische und verbale Antwort und das Öffnen der Augen) betrachtet [93] und mit einem Scoring-System gewertet [94]. Kurzuntersuchungs-Algorithmen zur raschen Überprüfung des neurologischen Status, wie z.B. der Face Arm Speech Test (FAST) erlauben aufgrund der Sensitivität den unverzüglichen Transport in eine Stroke-Unit [95]. Sowohl der FAST, als auch einige andere prähospital Tests (z.B. Los Angeles Motor Scale = LAMS) weisen eine gute Vorhersage bezüglich eines großen proximalen Gefäßverschluss im vorderen Stromgebietes auf [96]. Eine verbesserte Triage (im direkten Vergleich zur LAMS) zeigt eine mobile Schlaganfall-Einheit (Mobile Stroke Unit = MSU) mit einem integrierten CT und einer sofortigen Bildakquisition (natives CT und CTA) vor Ort [97]. Durch den Einsatz solcher mobilen Einheiten (Stroke Einsatz Mobil = STEMO) ist die frühzeitige medikamentöse Lyse möglich, einhergehend mit einem besseren funktionellen Ergebnis [98] (auch nach drei Monaten ersichtlich [99]). Zudem resultiert daraus ein Zeitgewinn von ca. 30 Minuten im Vergleich zum Standard-Verfahren [100]. In der Regel erfolgen die Bildgebungen und Labortests in der Zweituntersuchung in der Klinik mit Detektion aller anatomischen Verletzungen [85]. Im Rahmen der Früherkennung und insbesondere zur Verlaufsbeobachtung werden hier noch weitere Scoring-Systeme angeführt. Beispielsweise kann die Einteilung nach dem National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) mit Eruiierung des neurologischen Defizites angewendet werden, welches nur durch qualifiziertes Personal zur Anwendung kommen sollte [101]. Zudem existiert die Einteilung der modified Rankin Scale (mRS), mit welchem die Wirksamkeit der Schlaganfalltherapien gut messbar ist [102]. Die Bewertung des Verrichtens von Alltagsaktivitäten kann durch die Bestimmung des Barthel-Indexes erfolgen [103].

### 1.3.2. Spezifische Akuttherapie

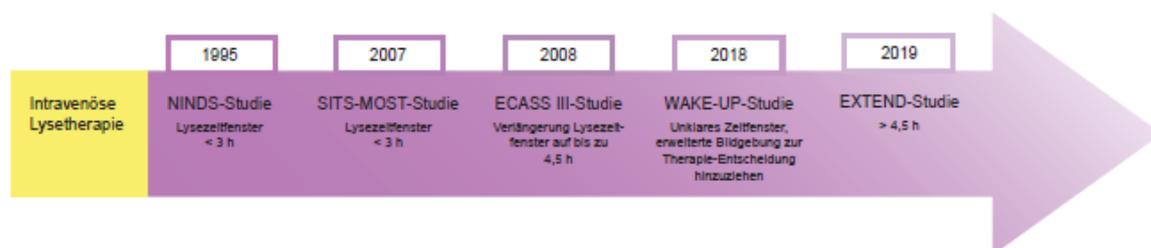
Ein gutes funktionelles Ergebnis und eine geringe Mortalität korrelieren in hohem Maße mit einer guten Reperfusion [104], dessen Erfolg eine signifikante Abhängigkeit mit der Zeit aufweist [105]. Der Ort des Gefäßverschlusses spielt eine wichtige Rolle. So zeigt eine intravenöse Thrombolyse bei einem distalen ACM-Verschluss eine bessere Perfusion als proximale Verschlüsse [106]. Im Folgenden werden die einzelnen Therapiemöglichkeiten detailliert vorgestellt und abschließend wird ein Überblick der wichtigsten Studien und Eckpfeiler der Behandlung beim ischämischen Schlaganfall gegeben.

### 1.3.2.1. Medikamentöse Rekanalisation – Intravenöse Lysetherapie

Für die medikamentöse Lysetherapie steht das thrombusspezifische, genetisch hergestellte Fibrinolytikum Alteplase („recombinant tissue plasminogen activator“ = rt-PA) zu Verfügung [107]. Nach Ausschluss von möglichen Kontraindikationen, wie z.B. einer akuten intrazerebralen Blutung, größeren Infarkten, Gerinnungspathologien oder eine bekannte orale Antikoagulationstherapie [108] wird die rt-PA (Handelsname Actilyse®) 0,9 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht (max. 90 mg und beginnend mit einer zehnprozentigen Bolusgabe) [109]. Der Benefit der Lyse wurde 1995 durch die Ergebnisse der „National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group“ (NINDS rt-PA Stroke Study Group) aufgezeigt [110]. Zwar besteht ein erhöhtes Risiko einer Blutung, vor allem bei einem Ödem oder einem NIHSS über zwanzig [111], aber die Therapie zeigt einen Rückgang der Mortalität und sogar 30% weisen gar keine oder nur geringe Defizite auf [110]. Der Vorteil in einem Zeitraum von drei Stunden konnte im Verlauf durch weitere multizentrische Studien bestätigt werden, wie z.B. durch die „Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study“ (SITS-MOST) [112] oder die „European Cooperative Acute Stroke Study II“ (ECASS II) [113]. Die Folgestudie ECASS III im Jahre 2008 wies sogar einen Nutzen bei viereinhalb Stunden ohne eine wesentliche Risikoerhöhung auf [114]. Ein Benefit in einem Zeitfenster von viereinhalb bis neun Stunden nach Symptombeginn konnte durch die ECASS 4 Studie nicht belegt werden [115]. Jedoch zeigte sich sowohl in der WAKE-UP-Studie (DWI/FLAIR), als auch in der EXTEND-Studie („Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits“ mit Perfusionsbildgebung), dass bei noch zu rettendem Gewebe und der individuellen Durchblutungssituation auch eine Behandlung jenseits der viereinhalb Stunden möglich ist [116] [117]. Somit ist die Lyse bei fehlenden Kontraindikationen in einem Zeitintervall von viereinhalb Stunden indiziert und außerhalb des Zeitfensters unter Berücksichtigung von weiteren Bildgebungsparametern als Heilversuch in Erwägung zu ziehen [118].

Die Blutungsgefahr ist unter der Lyse erhöht, so erlitten in der ECASS III Studie 27% der therapierten Patienten eine hämorrhagische Veränderung, im Vergleich zu 17,6% in der Placebo-Gruppe. Jedoch erwies sich insgesamt eine niedrige Rate an symptomatischen Blutungen (=Blutung mit einer neurologischen Verschlechterung um vier Punkte in der NIHSS-Skala; 2,4%, in der Placebo-Gruppe 0,2%) [114]. In der SITS-MOST-Studie mit der Untersuchung von über 6.000 Patientendaten zeigte sich ein initiales Risiko für eine symptomatische Blutung von 1,7% und nach sieben Tagen von 7,3% [112]. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei nachweisbaren Infarktdemarkationen in der Bildgebung, insbesondere bei vereinzelt kombinierten Ischämie-Frühzeichen und bereits existierenden (älteren) Ischämien [119]. Zu den weiteren limitierenden Faktoren gehören außer der proximalen Lokalisation des Thrombus [120], die Ausdehnung des Gerinnsels, wobei eine Rekanalisation bei einer Länge über acht Millimetern mittels einer reinen

medikamentösen Lyse nahezu unmöglich ist [121]. Ein Alter von über 80 Jahren oder ein hoher NIHSS (keine nachweisbaren Symptome – komatös mit 42 Punkten) stellen keine Ausschlusskriterien dar, wenn die übrigen Kriterien gegeben sind [122]. Die Abbildung 4 fasst die wichtigsten Eckpfeiler der intravenösen Lyse zusammen. Weitere Fibrinolytika sind Bestandteil der Forschung. Hierbei stellt sich z.B. die Tenecteplase als effektiv und kostengünstig dar. Der Fokus des Einsatzes könnte zur Schlaganfalltherapie in einkommensschwächeren Ländern liegen [123]. Zudem weist die Tenecteplase im direkten Vergleich mit der Alteplase eine niedrigere Rate an nicht zerebralen Einblutungen auf [124]. Die Alternativ-Therapie mit Desmoteplase konnte in der DIAS 3 („Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke“) Studie keine signifikante Verbesserung des funktionellen Ergebnisses vorweisen [125], sodass die Folgestudie DIAS 4 vorzeitig eingestellt worden ist [126].



**Abbildung 4:** Chronologie wichtiger Eckpfeiler der intravenösen Lysetherapie

#### 1.3.2.2. Medikamentöse Rekanalisation – Intraarterielle Lysetherapie

Zu Beginn der 80er Jahre wurde die erfolgreiche Wiedereröffnung durch die lokale intraarterielle Thrombolyse bei Verschlüssen im hinteren Stromgebiet anhand von einigen Fallstudien untersucht [127]. Durch die intraarterielle Gabe des Fibrinolytikum resultiert eine höhere lokale Konzentration bei simultaner Reduktion der Gesamtdosis. Dies geht mit einer Abnahme der systemischen Wirkung und des Blutungsrisikos außerhalb des therapierten Areals einher [128]. Ist die Ursache eine Stenose, kann bei der invasiven Therapie sofort mittels PTA (Perkutane Transluminale Angioplastie) oder mit einer Stent-Implantation die Gefahr einer Reokklusion entgegengewirkt werden [129]. Im direkten Vergleich zur venösen Lysetherapie an einem M1-Verschluss war sowohl ein besseres Outcome, als auch eine niedrigere Mortalität nachzuweisen [130]. In der ersten prospektiven Studie PROACT („Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial“) mit der Applikation von rekombinanter Pro-Urokinase über einen Zeitraum von 120 min konnte ein positives Perfusionsergebnis eruiert werden [131]. Die PROACT II Studie zeigte bei der Applikation von Pro-Urokinase in den ersten sechs Stunden nach Symptombeginn ein signifikant besseres Outcome (40% wiesen einen mRS kleiner gleich zwei nach drei Monaten auf und 25% in der Kontrollgruppe) [132]. Dies wurde durch weitere Vergleichs- und Beobachtungsstudien unterstrichen, wie z.B. der MELT-Studie („Middle Cerebral Artery

Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial“) [133]. Auch bei Basilaris-Verschläüssen konnten initial gute Ergebnisse erzielt werden [134], wobei im Verlauf eine systemische Analyse keinen Unterschied im Outcome zur systemischen venösen Therapie aufzeigte [135]. Die Kombination der systemischen und lokalen Thrombolyse wurde durch die Interventional Management of Stroke (IMS) Studie untersucht. Hierbei zeigten die ersten Untersuchungen ein besseres Outcome nach drei Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe [136]. Eine symptomatische Blutung im Vergleich zur alleinigen venösen Therapie war nicht signifikant häufiger [137]. Jedoch bekam die Pro-Urokinase von der FDA (Food and Drug Administration) keine Zulassung. Zudem betrug die Rekanalisationszeit bei der lokalen Thrombolyse ca. 90 bis 120 Minuten mit Rekanalisationsraten von 50-70%, sodass verschiedene mechanische Systeme entwickelt worden sind [2].

#### 1.3.2.3. Mechanische Rekanalisation und das Bridging Konzept

Hierbei erfolgt die Thrombus-Entfernung, je nach Device-Art, durch Aspiration, Extraktion oder Fragmentierung [138]. Man unterscheidet zwischen proximalen (z.B. Penumbra-System) und distalen (z.B. MERCI System oder Phenox-Clot-System) Systemen, sowie Stents und die Gruppe der Stent-Retriever (z.B. Solitaire FR, pREset-System [128]). Die Möglichkeiten der mechanischen Wiedereröffnungen werden in der Abbildung 5 in chronologischer Reihenfolge (von links nach rechts) dargestellt.

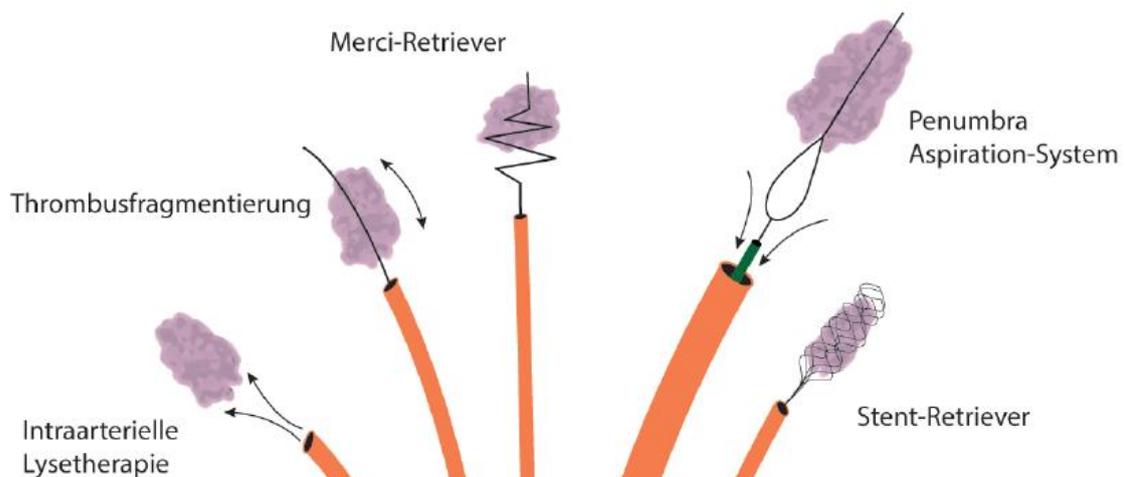
Die proximale Manipulation des Thrombus durch einen Mikrokatheter stellt die einfachste Form dar [139]. Bei der wiederholt zügigen Mikrodraht-Manipulation am Thrombus (z.B. J oder C Konfiguration an der Spitze) [140] erfolgt die Fragmentierung mit einer Vergrößerung der Angriffsfläche für das Fibrinolytikum [139]. Die Freisetzung der distalen Systeme erfolgt mithilfe eines Mikrokatheters hinter dem Thrombus. Sie bestehen aus körbchen-, schlingen- oder bürstenartigen Instrumenten [128]. Das MERCI-System (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) bestand als erstes System (2004 als erstes Thrombektomie-System von der FDA zugelassen) aus einem proximalem „Ballon guide“-Katheter in der Karotisbifurkation und einem distalen Retriever, der in den Thrombus durch einen Mikrokatheter eingesetzt wurde. Die Aufblähung des Ballons verhindert eine distale Thrombus-Verschleppung. Die lange Distanz, nachteilige Biomechanik aufgrund der Anatomie sowie das Verkanten der Mikrokatheter Spitze am Abgang der A. ophthalmica („ledge effect“) sorgten für eine Verlängerung der Intervention und Minderung der Effektivität [140]. Der distale MERCI-Retriever besitzt eine korkenzieherartige Konfiguration, der vor dem Rückzugmanöver durch den Thrombus gedreht wird [141]. Die MERCI-Studie (2005) und Multi-MERCI-Studie (2008 mit Einbeziehung neuerer Generationen) wiesen Eröffnungsraten von 46% bzw. 57,3%, wobei ca. 27,7% bzw. 36% einen guten Outcome (mRS 0-2) zeigten und eine symptomatische Blutung in 7,8% bzw.

9,8% nachzuweisen war [142] [143]. Der bürstenartige Phenox-Clot-Retriever weist nach distal breiter werdende Mikrofilamente auf. Bei den Versionen mit einem großen Durchmesser wurde am proximalen Ende der Bürste ein Drahtkorb angebracht. Unter alleiniger Anwendung dieses distalen Systems sind Eröffnungsraten von 54,4% zu erzielen bei einem guten Outcome in 37% (allgemeine mRS Besserung) der Fälle [144]. Die zweite Generation stellt das Penumbra Aspiration System (2008) dar, die zur Fragmentierung als distale Spitze einen Separator aufweist. Anstatt einem Mikrokatheter wie beim MERCI-System besitzt das Penumbra-System einen Reperfusionkatheter. Obwohl dieses System ebenfalls einen „ledge effect“ beinhaltet, waren jedoch Rekanalisationsraten bis zu über 80% zu erzielen [140]. In den ersten Studien konnten hierbei hohe Wiedereröffnungen von bis zu 100% gezeigt werden [145]. Eine symptomatische Blutung trat bei 11,2% auf. Trotz hoher Rekanalisationsraten wurde ein gutes klinisches Endergebnis nur bei einem Viertel der Betroffenen (mRS kleiner gleich zwei) belegt [146]. Ein Meilenstein war 2010 die Einführung des „Distal Access Catheter“ (DAC). Der Katheter bietet einen stabilen Zugang zum Zielgefäß und reduziert durch die coaxiale Technik den „ledge effect“ [140].

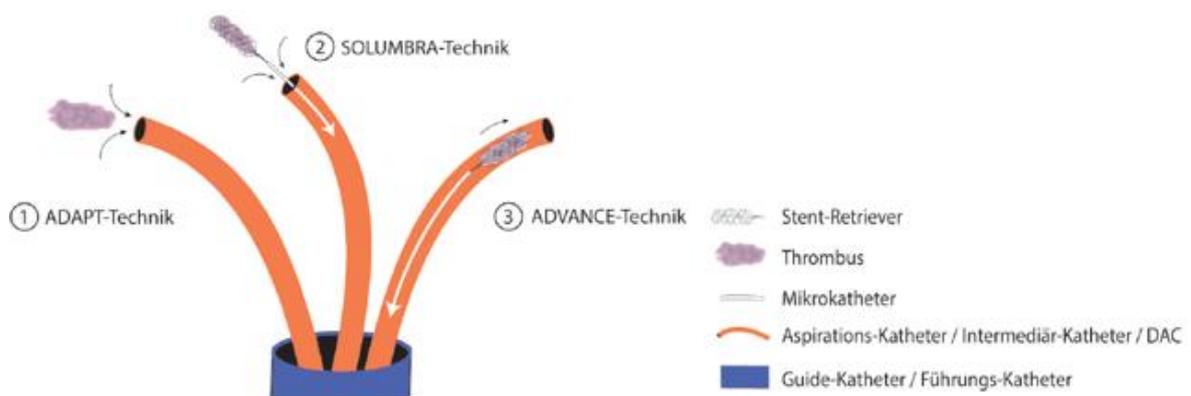
Die Stent-Retriever stellen die dritte Generation dar. Hierbei wird ein Mikrokatheter durch den Thrombus geführt und bei Rückzug der Stent-Retriever im Thrombus entfaltet. Anschließend erfolgt der Rückzug des Stent-Retrievers samt des Thrombusmaterial in einem „guide catheter“ [140]. Der Stent bleibt insgesamt im entfalteten Zustand für fünf Minuten, damit sich der Thrombus im Stent-Retriever verfängt. Durch dieses Manöver wird eine rasche Perfusion erreicht [147]. Der Solitaire-Stent-Retriever ist ein selbst-expandierender und vollständig retrahierbarer Nitinol-Stent, der ursprünglich als Remodelling Device für die Stent-assistierte Behandlung bei breitbasigen Aneurysmen entwickelt wurde [148]. 2003 wurde er für intrakraniellen Aneurysmen-Behandlungen von der Firma Dendron vorgestellt und 2008 erstmals erfolgreich zur Reperfusion eines M1-Verschlusses eingesetzt [149]. So konnte durch die SWIFT-Studie 2012 weitere Optimierungen des Reperfusionsergebnisses (89%) und des Outcomes (58% mRS unter zwei) erzielt werden bei gleicher Reduktion der symptomatischen Blutung im Vergleich zum MERCI-Retriever [150]. Ein weiterer Vertreter der Nitinol-Retriever ist das pREset Device mit ebenfalls hohen Rekanalisations-, geringen Komplikationsraten und einer deutlichen Verbesserung des Outcomes [151].

Zur Verringerung der Distanz wurden flexible Reperfusionkatheter verwendet, ähnlich dem o.g. System eines DAC mit dem MERCI-Retriever. So entstand die SOLUMBRA-Technik (2012) mit dem Einsatz aus dem Solitaire-Retriever und dem 5Max Reperfusionkatheter des Penumbra-Systems [140]. Mit dieser Technik sind Raten von über 80% zu erlangen [152]. Im weiteren Verlauf erfolgte die Optimierung der Technik, insbesondere unter Berücksichtigung einer verbesserten Kontrolle der Fragmente. Beispielsweise wurde

mithilfe der ARTS (Aspiration (catheter)-(stent) Retriever Technique for Stroke) durch das Blocken des „Ballon guide catheter“ in der ACI vor und während der Aspiration Rekanalisationsraten bis zu 97,6% der Fälle erreicht [153]. Sehr gute Eröffnungsraten (alle >50% reperfundiert), sowie eine vollständige Rekanalisation bis zu 72% sind mithilfe der SAVE Technik zu erreichen. Der Stent-Retriever wird hier distal des Thrombus entfaltet, wobei das proximale Drittel den Clot einschließt. Durch ein Ziehen des Stent-Retrievers bei gleichzeitigem Vorschub des Aspirationskatheters erreicht man eine verkeilende Position („wedge position“). Somit wird der Aspirationskatheter vollständig verlegt mit resultierendem Vakuum ohne eine notwendige Aspiration [154]. Eine weitere Technik stellt die ADVANCE-Thrombektomie-Technik dar mit einem Vorschub des DAC über den entfalteten Stent-Retriever [155]. Die direkte Aspiration (ADAPT = A Direct Aspiration First Pass Technique) ist die kostengünstigste Technik und zeigt alleine eine Eröffnung in 75% der Fälle [156] und eine Reperfusion von über 95% mit zusätzlichem Einsatz eines Stent-Retrievers [157]. Die ADAPT ist insgesamt mit einem guten klinischen Outcome assoziiert [152]. Einige der Techniken sind in der Abbildung 6 zusammengefasst.



**Abbildung 5:** Chronologie der mechanischen Rekanalisation



**Abbildung 6:** Bildbeispiele einzelner Thrombektomie-Techniken

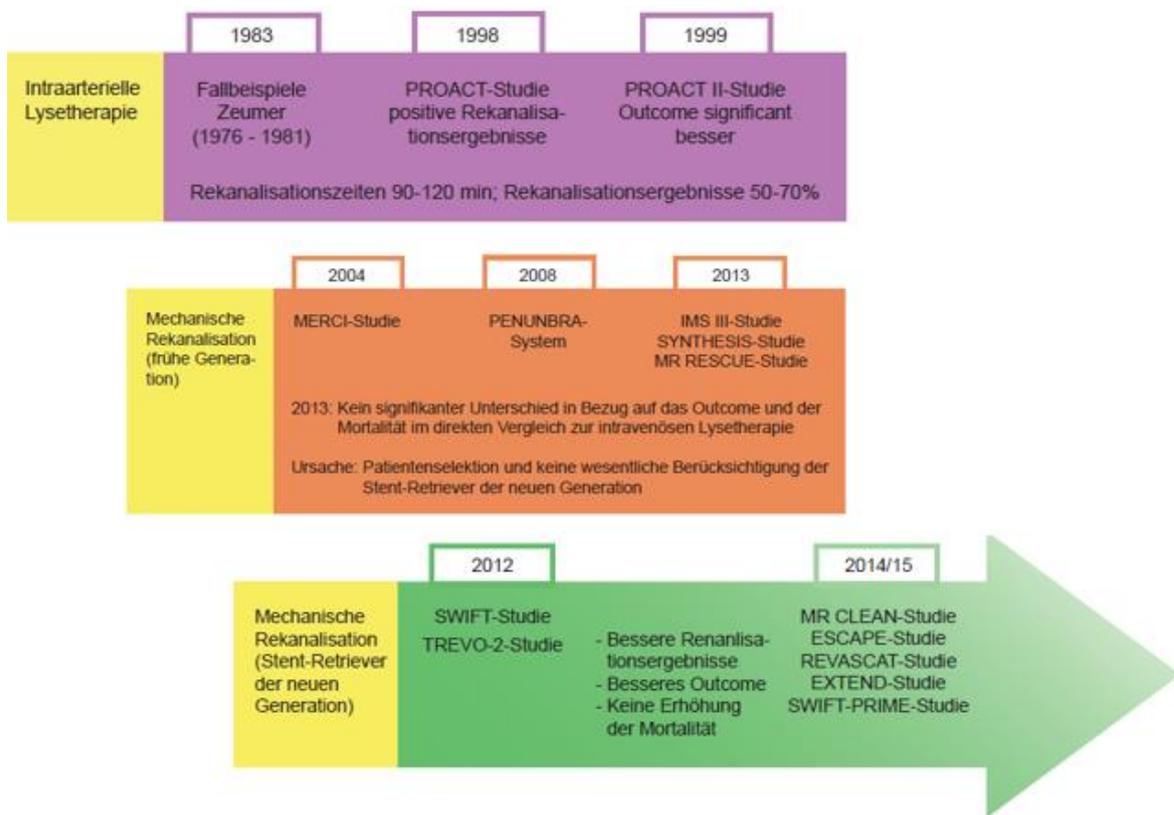
Durch intrakranielle Stents kann der Thrombus mechanisch aufgebrochen werden und so der Blutfluss erfolgen [158]. Insgesamt zeigen die SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke) gute Ergebnisse in der Rekanalisation, jedoch war die Notwendigkeit einer doppelten Thrombozytenaggregation für das Vorgehen limitierend [159] [160] und bedingt ein erhöhtes Blutungsrisiko [161]. Stellenweise wurden auch Ballonkatheter zur Wiedereröffnung verwendet [162], jedoch behaftet mit dem Risiko einer Gefäßruptur, Vasospasmen und distalen Thrombus Verschleppungen [163]. Trotz Restenose-Raten der beiden Systeme finden sie ihren Einsatz beim Versagen anderer Systeme [138]. Die Anatomie schränkt den Therapieerfolg ein. Eine deutliche Gefäßkrümmung ist ein wichtiger Prädiktor für eine erfolglose Rekanalisation beim MERCI-Retriever [164]. Gewundene Gefäße erschweren die Thrombektomie und schränken den Rückzug ein [165] aufgrund der Erhöhung der Reibung zwischen der Gefäßwand, dem Katheter, dem Draht und des Stents [166]. Insgesamt sind die Komplikationsraten der endovaskulären Therapie niedrig. Gefäßverletzungen, arterielle Embolien in benachbarte Territorien, Vasospasmen und intrazerebrale Blutungen sind einige nennenswerte periprozedurale Komplikationen [167]. Wobei die Embolisation in distal gelegene Gefäßgebiete (fünf bis neun Prozent) eine der häufigeren interventionsbezogenen Komplikationen ist [168]. In seltenen Fällen sind asymptomatische Stenosen oder gar ein erneuter Verschluss der betroffenen Gefäße nach Rekanalisation beschrieben worden, als mögliche Ursache werden hier Mikrotraumata der Gefäßwände angesehen [169].

Das „Bridging“ Konzept wurde entwickelt, um schnellstmöglich eine endovaskuläre Therapie durchzuführen. Nach Ausschluss von Kontraindikationen wird die intravenöse Lyse gestartet und so die Zeit bis zur mechanischen Rekanalisation überbrückt. Die Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Lyse muss so kurz wie möglich gehalten werden und wirkt sich positiv auf die Rekanalisation aus [170]. Falls eine Intervention vor Ort nicht möglich ist, wird die Therapie rasch begonnen mit sofortiger Verlegung in das nächstgelegene Schlaganfall-Zentrum zur Intervention. Das Blutungsrisiko ist bei der Kombination nicht wesentlich höher als bei der alleinigen Thrombektomie, da sich die Nebenwirkungen nicht aufsummieren [171]. Auch die Kombination der verschiedenen Thrombektomie-Systeme ist möglich, insbesondere zur Überwindung der Anatomie, die einen stabilen Zugang erschweren [172].

Im Jahre 2013 konnten die IMS-III-Studie [173], die Studie der Arbeitsgruppen SYNTHESIS [174] und MR RESCUE [175] keinen Vorteil der endovaskulären Therapie aufweisen. Die IMS III Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Lyse mit einer

Thrombektomie und einer alleinigen medikamentösen Lyse im Outcome und in der Mortalität. Das Resultat war der vorzeitige Abbruch der Studie [173]. Die SYNTHESIS-Expansion-Studie verglich direkt die Gruppe der Lysetherapie mit der Gruppe der mechanischen Rekanalisation und konnte keine Überlegenheit hinsichtlich des Outcomes der endovaskulären Behandlung aufweisen bei gleichem Blutungsrisiko [174]. In der MR RESCUE Studie kam lediglich das MERCI- und das Penumbra-System zum Einsatz, jedoch ohne Nachweis eines Vorteiles der Thrombektomien [175]. Die negativen Resultate sind primär auf die schlechte Patientenselektion, dem gewählten Zeitfenster und den niedrigen Reperfusionen beim Gebrauch veralteter Devices zurückzuführen [176]. Zu diesem Zeitpunkt war jedoch bereits die Sicherheit [177] [178] und die Überlegenheit der Stent-Retriever gegenüber dem älteren MERCI-System durch Studien belegt [179] [150]. Die SWIFT Studie 2012 zeigte schon ein signifikant besseres Outcome (mRS bis zwei 58% versus 33%) bei der Verwendung des Solitaire Stent-Retrievers im Vergleich zum MERCI Device [150], ebenso die prospektive STAR Studie mit sehr guten Rekanalisationsraten (79.2% über 50% reperfundiert) und ein drei Monats Outcome mRS bis zwei von 57.9% [180]. Die TREVO 2 Studie demonstrierte die Überlegenheit des Trevo-Retriever (neue Generation) im Vergleich zum MERCI-System [179]. Zudem wurde aus den Posthoc- und Subgruppenanalysen der IMS III Studie wichtige Erkenntnisse gewonnen, wie z.B. die zeitliche Abhängigkeit der Thrombektomie-Effektivität [181] oder der große Mehrwert einer prätherapeutischen Gefäßdarstellung [182].

Die randomisierte, multizentrische, zweiarmige, prospektive MR CLEAN Studie belegte Ende 2014 erstmalig den Nutzen der Thrombektomie in einem Zeitfenster von sechs Stunden für Verschlüsse der vorderen Zirkulation. Bei 81,5 % der Patientinnen und Patienten (n= 233 interveniert, Gesamt n= 500) wurden Stent Retriever eingesetzt – mit dem Resultat von besseren Ergebnissen der Reperfusion und besseren Outcomes, ohne signifikante Erhöhung der Mortalität oder der symptomatischen Hämorrhagien [183]. Die Veröffentlichung der MR CLEAN Studie und die positiven Zwischenanalysen führten zu einem frühzeitigen Abbruch weiterer ähnlicher Studien, wie der ESCAPE-Studie [184], REVASCAT-Studie [185], EXTEND-IA-Studie [186] und der SWIFT-PRIME Studie [187]. Einschlusskriterien waren in allen fünf Studien ein proximaler Gefäßverschluss, bei der EXTEND-IA wurde zudem eine Penumbra mittels CTP dargestellt [186] und Ausschlusskriterium war ein bereits demarkierter, relevanter Infarkt. Abbildung 7 stellt die wichtigsten Studien der interventionellen Therapie mittels einer Timeline graphisch dar. Die HERMES Gruppe führte eine Metaanalyse basierend auf den Einzeldaten der o.g. Studien durch. Zusammenfassend konnte sie belegen, dass akute proximale Verschlüsse der vorderen Zirkulation von einer Thrombektomie profitieren, wenn ein möglichst kleines Zeitfenster und aussagekräftige Bildgebung vorgegeben ist und Systeme der neuen Generation, die Stent-Retrievers verwendet werden [188].



**Abbildung 7:** Chronologie einiger Eckpfeiler der interventionellen Therapie

### 1.3.3. Sonstiges und sekundäre Maßnahmen

Eine weitere Möglichkeit zur Thrombolyse stellt die Reduktion der Thrombus Permeabilität durch Ultraschallwellen dar [189], z.B. durch dem EKOS MicroLysUS Infusionskatheter [190]. Die Performance ist ähnlich dem alleinigen Einsatz des Mikrokatheters [137]. Hinsichtlich des Outcomes ist sie den Stent-Retrievern unterlegen [191], so wurde z.B. die CLOTBUST-ER Studie (Sonothrombolyse mittels einem bedienerunabhängigem Gerät mit Prüfung des Outcomes) bei Aussichtslosigkeit in der Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen [192]. Rezidive und Zweitinfarkte besitzen eine schlechte Prognose [193], somit ist der frühzeitige Beginn der Sekundärprophylaxe essentiell für die Entwicklung (u.a. Lifestyleänderung, körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung, ggf. medikamentöse Blutdruck- und Blutzuckereinstellung). Zur weiteren medikamentösen Prophylaxe gehört eine Thrombozytenaggregation und ein suffizientes Lipidmanagement mittels einem Statin [1]. Ein LDL-Wert (Low Density Lipoprotein) von < 70 mg/dl sollte das Ziel sein [194]. Der umgehende Start der Rehabilitation ist ein Hauptpfeiler der Behandlung auf der Stroke-Unit und ist assoziiert mit einem besseren Outcome [81]. Die Anschlussrehabilitation (ggf. ambulant) wird meist innerhalb von 14 Tagen nach dem Klinik-Aufenthalt angetreten [1]. Aufgrund des demografischen Wandels sollte künftig aus gesellschaftspolitischem Aspekt ein besonderes Augenmerk auf der neurologischen Früh-/Rehabilitation liegen [195].

#### **1.4. Zielsetzung im Hinblick auf die aktuelle Leitlinie und der Studienlage**

Das Ziel der folgenden Arbeit ist die Evaluierung der Thrombektomien von distalen Gefäßverschlüssen mit der Hypothese, dass sie sicher durchführbar sind und die Betroffenen ein gutes klinisches Outcome aufweisen. Zum Zeitpunkt der Anmeldung und der primären Datenakquisition galt die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit der Ergänzung zur Akuttherapie von 2015 [196]. Im Mai 2021 wurde die konsensbasierte (S2k) Leitlinie nach systematischen Analysen und Literaturbewertungen [197] von der evidenzbasierten (S2e) Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls abgelöst [198]. Im Folgenden werden die wichtigsten Pfeiler der endovaskulären Therapie in der neuen Leitlinie und einige aktuelle Studien bezüglich der Therapie von distalen Verschlüssen vorgestellt. Die genaue Darstellung der Ergebnisse und der Vergleich mit den eigenen Resultaten erfolgt in der Diskussion. Die für die Arbeit verwendete Gefäß-Gliederung (proximal versus distal) findet sich in der Methodik wieder.

##### 1.4.1. Aktuelle Leitlinie

Die beste Evidenz für eine endovaskuläre Behandlung besteht weiterhin bei einem proximalen Verschluss im vorderen Stromgebiet (ACI, M1 Segment), die initial kein ausgeprägtes Infarktödem oder ein relevantes neurologisches Defizit aufweisen (NIHSS und ASPECTS jeweils größer gleich sechs) und ein Behandlungszeitfenster von sechs Stunden nicht überschreiten. Sie beruht weiterhin auf den Resultaten der vorher genannten großen Studien von 2014/2015 (siehe Kapitel 1.3.2.3., z.B. MR CLEAN [183] oder ESCAPE Studie [184]) und gilt für Volljährige (> 18 Jahre), die präklinisch keine größeren neurologischen Beeinträchtigungen (mRS kleiner gleich eins) aufweisen [198]. Mit einem niedrigeren Evidenzlevel ist in der aktuellen Leitlinie die Thrombektomie von M2 Verschlüssen aufgenommen worden. Sie fußt einerseits auf dem Konsens der europäischen ESO/ESMINT Leitlinie (ESO = European Stroke Organisation, ESMINT = European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy) [199], die sich hauptsächlich auf die Ergebnisse der HERMES Studie hinsichtlich der M2 Verschlüsse bezieht [188]. Andererseits richtet sie sich nach den Empfehlungen der AHA/ASA Guidelines (American Heart Association/American Stroke Association) von 2018 [200] und 2019 [201]. Die schwache Empfehlung basiert hier ebenfalls auf den Ergebnisse von Metaanalysen. Hierbei sind die Resultate der HERMES-Arbeitsgruppe (eingeschlossene Studien siehe Kapitel 1.3.2.3.) [188] mit fehlendem Nachweis einer symptomatischen Blutung bei den intervenierten M2 Verschlüssen (n=130/131) [202] [203] und der SEER Arbeitsgruppe (eingeschlossene Studien SWIFT PRIME [187], ESCAPE [184], EXTEND-IA [186] und REVASCAT [185]) mit einer Tendenz zu einem guten Outcome bei der endovaskulär behandelten Gruppe [204] zu berücksichtigen.

Eine frühzeitige Thrombektomie sollte bei Verschlüssen im vertebrobasilären Stromgebiet erfolgen, solange es die Klinik erlaubt (z.B. kein Koma über vier Stunden, oder kein Ausfall der Hirnstammreflexe). Bezüglich der Interventionen im ACA und ACP Stromgebiet bleibt die Empfehlung offen [198]. Die „Kann“-Empfehlung ist ebenfalls in der AHA/ASA Guideline (American Heart Association/American Stroke Association) wieder zu finden [201], da die Datenlage bezogen auf distale Gefäßverschlüsse zurzeit unzureichend ist [205].

Der Durchbruch der DAWN [206] und DEFUSE 3 [207] Studie mit der Verlängerung des Behandlungszeitfensters im Jahre 2018 findet seinen Platz in der aktuellen Leitlinie mit einer starken Empfehlung [198]. Ein besseres Outcome im Vergleich zur konservativ geführten Kontrollgruppe zeigte sich in der DEFUSE 3 Studie in einem Zeitfenster bis zu 16 Stunden [207] und in der DAWN Studie gar bis zu 24 Stunden [206]. Voraussetzung bei beiden Untersuchungen war der Einsatz der erweiterten Bildgebung zur Detektion von noch zu rettendem Gewebe. Insbesondere bei der Rekanalisation von Okklusionen eines großen Gefäßes bei Patientinnen und Patienten über achtzig Jahre sollten die Einschlusskriterien der DAWN (6-24 h Zeitfenster, Infarktvolume  $\leq 20$  ml, NIHSS  $\geq 10$ ) [206] und der DEFUSE 3 Studien (6-16h, Alter  $\leq 90$ , NIHSS  $\geq 6$ , Infarkt-Volumen  $< 70$  ml, Penumbra-Volumen  $> 15$  ml, Penumbra-Infarktkern-Verhältnis  $> 1,8$ ) [207] erfüllt sein. Ferner soll eine vollständige Reperfusion angestrebt werden. Zudem soll nach Ausschluss von Kontraindikationen eine medikamentöse Lyse vor der invasiven Therapie eingeleitet und Blutdruckschwankungen während der Intervention vermieden werden.

#### 1.4.2. Aktuelle Studienlage: Verschlüsse der distalen ACM-Segmente

Die zusammengefassten Resultate der HERMES Arbeitsgruppe bilden das Fundament der Leitlinie hinsichtlich der endovaskulären Behandlung von proximalen Verschlüssen im vorderen Stromgebiet. Eine weitere Metaanalyse von 2016, die u.a. Ergebnisse der STAR [180] und die IMS III Studie [173] beinhaltet, untersucht vergleichsweise zur übrigen Literatur eine sehr große Anzahl von distalen Mediaverschlüssen (M2/3/4, n=160). Sie kommt zu dem Schluss, dass die Reperfusion eines distalen Mediaverschlusses durchaus mit einem exzellenten Outcome (mRS kleiner gleich eins) assoziiert ist [208]. Eine 2021 publizierte Studie über den Benefit der Wiedereröffnung von M2 Verschlüssen (n=57) zeigte im Vergleich zur übrigen Studienlage ein überdurchschnittlich gutes Outcome (mRS bis zwei) bei über 70% der Behandelten [209].

#### 1.4.3. Aktuelle Studienlage: Verschlüsse im ACA-Stromgebiet

Die Datenlage hinsichtlich der endovaskulär behandelten ACA Verschlüsse sind limitiert. Eine Studie, die das Outcome und die Eröffnungsraten bei ACA Verschlüssen untersuchte, zeigt eine hohe Rate an Wiedereröffnungen, jedoch insgesamt ein unzufriedenes Outcome [210]. Als mögliche Ursache für das schlechte Ergebnis könnte die Selektion der eingeschlossen Fälle angesehen werden. Hierbei wurden nicht nur isolierte Thromben im ACA Stromgebiet untersucht, sondern es lagen teilweise gleichzeitig Thromben in ACI/ACM Abschnitten vor, welche bekanntermaßen als alleiniges Merkmal tendenziell mit einem schlechten Outcome einhergeht [211].

#### 1.4.4. Aktuelle Studienlage: Verschlüsse im hinteren Stromgebiet/ACP-Stromgebiet

Eine der bisher größten Studien bezogen auf einen Verschluss der A. basilaris wurde im Frühjahr 2021 publiziert. Sie verglich zum ersten Mal eine große interventionell behandelte Gruppe (n=654) mit der konservativ behandelten Fälle hinsichtlich der Sicherheit und dem Outcome unter der Berücksichtigung der Ausprägung des initialen Infarktödems (Dreiteilung des pcASPECTS in 0-4 versus 5-7 versus 8-10). Sie zeigt, dass die Fälle mit einem pcASPECTS von größer gleich fünf von einer endovaskulären Behandlung profitieren können [212]. Im April 2021 wurde die TOPMOST Studie publiziert. Diese multizentrische, u.a. selbst mitgewirkte Studie gilt als weltweit eine der größten Studien zur Evaluierung von Verschlüssen im Posteriorstromgebiet. Sie zeigt, dass einerseits die Interventionen an der ACP sicher und technisch durchführbar sind und andererseits die endovaskuläre Therapie einen Effekt zeigt auf Patientinnen und Patienten mit einem hohen initialen NIHSS Wert über zehn Punkten und bei denen eine medikamentöse Lyse nicht möglich ist [213]. Eine weitere aktuelle Studie von Juli 2021 untersuchte die Sicherheit und das Outcome der endovaskulär behandelten isolierten, proximalen Posteriorokklusionen im Vergleich zur konservativ behandelten Gruppe (BMM = Best Medical Management). Sie konnte zeigen, dass die mechanische Rekanalisation zwar sicher durchführbar ist, aber nicht unbedingt mit einem guten Langzeit-Outcome assoziiert ist im direkten Vergleich mit der BMM [214].

#### 1.4.5. Aktuelle Studienlage: Gesamtbild der distalen Hirnarterien-Verschlüsse

Bisher gibt es nur wenige Studien, die das Gesamtbild der distalen Verschlüsse hinsichtlich der Durchführung und des Outcomes untersuchen. Eine größere Studie über den Einfluss einer intravenösen Lysetherapie auf distale Gefäßverschlüsse (n=258) wurde im November 2020 veröffentlicht. Sie zeigt, dass die Lysetherapie mit einem guten Outcome assoziiert sein kann und eine frühzeitige Rekanalisation signifikant mit einem exzellenten Outcome

zusammenhängt. Jedoch zeigte sich in weniger als der Hälfte der Fälle eine Rekanalisation durch die alleinige Lysetherapie im Folge-CT [215]. Eine aktuell (2021) publizierte Studie zeigt anhand von über 100 wiedereröffneten distalen Verschlüssen, dass die endovaskuläre Therapie mit einer hohen Rekanalisationsrate einhergeht, bei einer akzeptablen Anzahl von symptomatischen Blutungen [216]. Eine ebenfalls kürzlich durchgeführte Metaanalyse zum Outcome von distalen Gefäßverschlüssen wies allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen der endovaskulären und der rein medikamentösen Lysetherapie hinsichtlich dem Auftreten einer symptomatischen Blutung, der 90 Tage Mortalität und vor allem des Outcomes [217]. Somit ist es ersichtlich, dass insgesamt weitere Studien hinsichtlich der Sicherheit, Durchführbarkeit und insbesondere des Outcomes notwendig sind. Dies hat zur folgenden Arbeit motiviert mit der Eruiierung der im nächsten Abschnitt erwähnten Arbeitshypothesen.

## **1.5. Hypothesen und Fragestellungen**

### **1.5.1. Übersicht und allgemeine Daten**

Im Folgenden werden die jeweiligen Hypothesen mit den entsprechenden Fragestellungen formuliert. Die weiteren Abschnitte (Methodik, Ergebnisse und Diskussion) sind nach der Reihenfolge der unten aufgeführten Hypothesen gegliedert. Als ersten Punkt wird in jedem Kapitel die allgemeine Basisdaten des Untersuchungskollektiv betrachtet und analysiert.

### **1.5.2. Aspekte der Durchführbarkeit und Zeitintervalle**

**Hypothese:** Die mechanische Rekanalisation von distalen Gefäßverschlüssen (Gruppe 1) ist technisch durchführbar und zeitlich nicht aufwendiger als die Wiedereröffnung von Verschlüssen der proximalen Gefäße (Gruppe 2).

#### **Fragestellungen:**

1. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den zeitlichen Behandlungsintervallen (Leistenpunktion bis zur ersten Rekanalisation und Leistenpunktion bis zum Ende der Intervention)?
2. Gibt es signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der Reperfusion und in der Anzahl der durchgeführten Thrombektomie Manöver?
3. Wie hoch ist die Rate der „first pass“ TIC1 3 Rekanalisation?
4. Gibt es signifikante Unterschiede im Infarktausmaß nach vollständiger Rekanalisation?
5. Nehmen die Behandlungsintervalle und die Anzahl der Manipulationen Einfluss auf das Perfusionsresultat (hohe Wiedereröffnungsrate)?

### 1.5.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Behandlung

#### **Hypothese:**

- (a) Die endovaskuläre Therapie ist bei distalen Gefäßverschlüssen (Gruppe 1) sicher und weist keine signifikant erhöhten Komplikationsraten im Vergleich zu den behandelten Großgefäßverschlüssen (Gruppe 2) auf.
- (b) Das Zeitintervall von Symptombeginn und Bildgebung bis zur Leistenpunktion, Ausprägung des gefährdeten Gewebes und die interventionellen Parameter (Interventionsdauer, Anzahl der Manipulationen, Perfusionsergebnis) beeinflussen das Auftreten einer Komplikation.

#### **Fragestellungen:**

1. Wie häufig treten periprozedurale Komplikationen auf?
2. Wie häufig treten im postinterventionellen Verlauf intrazerebrale Blutungen auf und wie viele sind hiervon als symptomatische Blutung einzuteilen?
3. Welche Parameter beeinflussen das Auftreten einer Komplikation?

### 1.5.4. Benefit/funktionelles und klinisches Ergebnis

#### **Hypothese:**

- (a) Die endovaskuläre Behandlung von distalen Gefäßverschlüssen geht sowohl mit einem guten klinischen Outcome, als auch mit einer funktionellen neurologischen Verbesserung einher.
- (b) Die mechanische Rekanalisation von distalen Gefäßverschlüssen führt analog zu den Großgefäßverschlüssen zu einem kleineren endgültigen Infarktausmaß/bildmorphologisch gutes Endergebnis durch die Reperfusion des gefährdeten Hirnparenchyms.

#### **Fragestellungen:**

1. Wie ist das allgemeine klinische Outcome (mRS Score) und die funktionelle neurologische Beeinträchtigung (NIHSS) bei Aufnahme und Entlassung?
2. Gibt es signifikante Unterschiede im klinischen und funktionellen Outcome im Vergleich zu proximalen Gefäßverschlüssen?
3. Wie ist die Verteilung des klinischen und funktionellen Outcomes (dichotome Einteilung/Shift-Analyse) in den untersuchten Gruppen?
4. Wie ist das Verhältnis zwischen Penumbra und dem endgültigen Infarktausmaß?
5. Welche Zusammenhänge gibt es zwischen dem klinischen (mRS), dem funktionellen (NIHSS) und dem bildmorphologischen Outcome?

### 1.5.5. Mögliche Einflussfaktoren auf das klinische und funktionelle Outcome

#### **Hypothese:**

Folgende Faktoren nehmen Einfluss auf den Therapieerfolg:

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Akute Ausprägung der neurologischen Funktionsbeeinträchtigung
- Anzahl der Rekanalisationen
- Ergebnis der Reperfusion
- Eingeleitete Lysetherapie
- Das Zeitintervall Symptombeginn bis zur ersten Rekanalisation
- Ausprägung des gefährdeten Gewebes

#### **Fragestellung:**

1. Wie groß ist der Einfluss der oben genannten Faktoren auf das klinische und funktionelle Outcome?
2. Gibt es eine Kombination der o.g. Faktoren, die das Outcome vorhersagen?

## **2. Material und Methoden**

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse der endovaskulären Schlaganfallbehandlungen am Westpfalz Klinikum in Kaiserslautern. Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zu dieser Studie ist im Anhang (7.1.) zu finden.

Mit Gründung der Klinik für Neuroradiologie im Jahre 2019 kamen vermehrt mechanische Thrombektomien am Westpfalz Klinikum zum Einsatz. Nach der klinisch-neurologischen Untersuchung bei Aufnahme wird ein Stroke CT Protokoll (CCT nativ, CTA, CTP) zum Ausschluss einer Hämorrhagie sowie die Detektion einer Okklusion und der Penumbra durchgeführt. Die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie erfolgt im Konsens (Neurologie/Radiologie) nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und meist in Kombination mit einer systemischen Lysetherapie. Nach der Intervention erfolgt die unmittelbare Weiterbehandlung auf der Stroke Unit und anschließend auf einer neurologischen Normalstation. Die meisten Schlaganfallpatientinnen und -patienten werden abschließend in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

Die CT Protokolle werden mit dem 64-Zeiler Revolution CT der Firma GE (General Electric) Healthcare durchgeführt. Nach der Detektion von möglichen Ischämie-Frühzeichen und dem Ausschluss einer Blutung (CCT nativ) wird ein Kontrastmittelbolus intravenös injiziert (Solutrast 300 mit einem Flow von 4 ml/s). Der wiederholte Scan des interessierenden Bereichs zu mehreren Zeitpunkten ermöglicht die Erfassung der Kontrastmitteldynamik in örtlicher und zeitlicher Dimension (CTP). Aus den Dichteunterschieden und der Passagezeit des Kontrastmittels lassen sich funktionelle Parameter errechnen und in Perfusionskarten visualisieren. Hierbei werden die hämodynamischen Parameter für die einzelnen Schichten farbkodiert dargestellt. Die Perfusionskarten wurden bis Ende Februar 2020 im AW Server (Bildverarbeitungsprogramm der Firma GE) und danach in der syngo.via (Programm der Firma Siemens zur Bildbearbeitung) berechnet und ins PACS System (Picture Archiving and Communication System) versendet. Zum Abschluss wird nach erneuter intravenöser Kontrastmittelgabe (Solutrast 300 mit einem Flow von 4 ml/s) eine CTA der Hirn- und Halsgefäße in Spiraltechnik durchgeführt. Anschließend wird eine multiplanare Rekonstruktion aus dem lückenlosen Datensatz erstellt. Die endovaskulären Therapien erfolgen an der biplanaren Angiographie Allura Xper FD 20/20 von Philips Medical Systems in Allgemeinanästhesie (permanente Betreuung durch ein Anästhesie-Team vor Ort). Nach retrograder Leistenpunktion der Arteria femoralis communis wird in Seldinger-Technik die Schleuse eingebracht und das Zielgefäß mittels einem Führungsdraht und -katheter sondiert. Anschließend erfolgt die superselektive Sondierung des verschlossenen Gefäßes via Mikrokatheter und -draht, wobei der Thrombus vorsichtig passiert wird. Die Position des Mikrokatheters distal vom Thrombus wird durch die

Kontrastmittelgabe überprüft und sichergestellt. Danach erfolgt die vorsichtige Entfaltung des Stent-Retrievers durch den Rückzug des Mikrokatheters und dieser verbleibt für einige Minuten in dieser Position. Abschließend wird der entfaltete Stent-Retriever samt dem geborgenen Thrombus und dem Mikrokatheter unter kontinuierlicher Aspiration (mittels Aspirationspumpe) am Führungskatheter zurückgezogen und aus der Schleuse und des Patienten entfernt. Dieses Manöver kann wiederholt werden, um eine komplette Reperfusion zu erreichen. Nach Beendigung der DSA wird der Zugang in der Leiste mittels eines Verschlusssystems gesichert und ein Druckverband angelegt. Alle Interventionen wurden durch die beiden Chefärzte des Zentrums für Radiologie und durch die interventionell tätige Oberärztin und Oberärzte vor Ort durchgeführt.

## **2.1. Datengewinnung, Untersuchungskollektiv und statistische Auswertung**

### **2.1.1. Datengewinnung**

Die Datenerhebung erfolgte durch das hausinterne Krankenhausinformationssystem (ORBIS von Agfa Healthcare) und die Bilddaten wurden in einem PACS System (PACS = Picture Archiving and Communications System der Firma Agfa Healthcare) analysiert, dem IMPAX System. Die primäre Datenakquisition erfolgte durch die Analyse der täglichen DSA Listen, den radiologischen Befunden und der Arztbriefe (Notarzt-Briefe und Entlassungsbriefe) im ORBIS, sowie Einsicht der Bilddaten im PACS System. Bei Unklarheiten oder fehlenden/falschen Angaben wurden die hauseigenen Bögen der Qualitätssicherung hinzugezogen (siehe Anhang 7.2.), welche in der Angiographie in Ordnern mit zeitlicher Reihenfolge aufbewahrt werden. Alle durchgeführten radiologischen Interventionen am Westpfalz Klinikum in Kaiserslautern werden in die Plattform der samedi GmbH eingetragen [218], dem Qualitätssicherungsprogramm der DeGIR (DeGIR = Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie). Bestanden weiterhin noch Unstimmigkeiten erfolgte die Einsicht in die Plattform der samedi GmbH [218] sowie die Rücksprache mit dem ärztlichen Team der Neurologie. Allen Patientinnen und Patienten wurde eine Studien-Nummer zugeteilt, unter der die erhobenen Daten anonymisiert gespeichert worden sind.

Die initiale Akquisition und Weiterverarbeitung erfolgte mittels Excel, einem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Corporation. Die Beschreibung der erhobenen Parameter und die statistische Analyse sind in den folgenden Teilabschnitten genauer dargestellt.

### 2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Der Untersuchungszeitraum der Studie umfasst 18 Monate (August 2019 bis Januar 2021). Sie schließt die Zielgruppe ein, die initial über die hausinterne Notaufnahme mit einer Schlaganfallsymptomatik vorstellig wurde und nach der Durchführung einer multiparametrischen Bildgebung (natives CT, CTA, CTP = Stroke CT) eine endovaskuläre Therapie erhielten. Dabei wurden sowohl Verschlüsse des vorderen, als auch des hinteren Stromgebietes berücksichtigt. Zur besseren Vergleichbarkeit (proximal versus distal) sind nur isolierte Verschlüsse in einem Segment in die Studie aufgenommen worden und aufgrund der aktuell bestehenden besten Evidenz ist ein Behandlungszeitfenster (Symptombeginn-Leistenpunkt) von max. sechs Stunden gewählt worden (Tabelle 1).

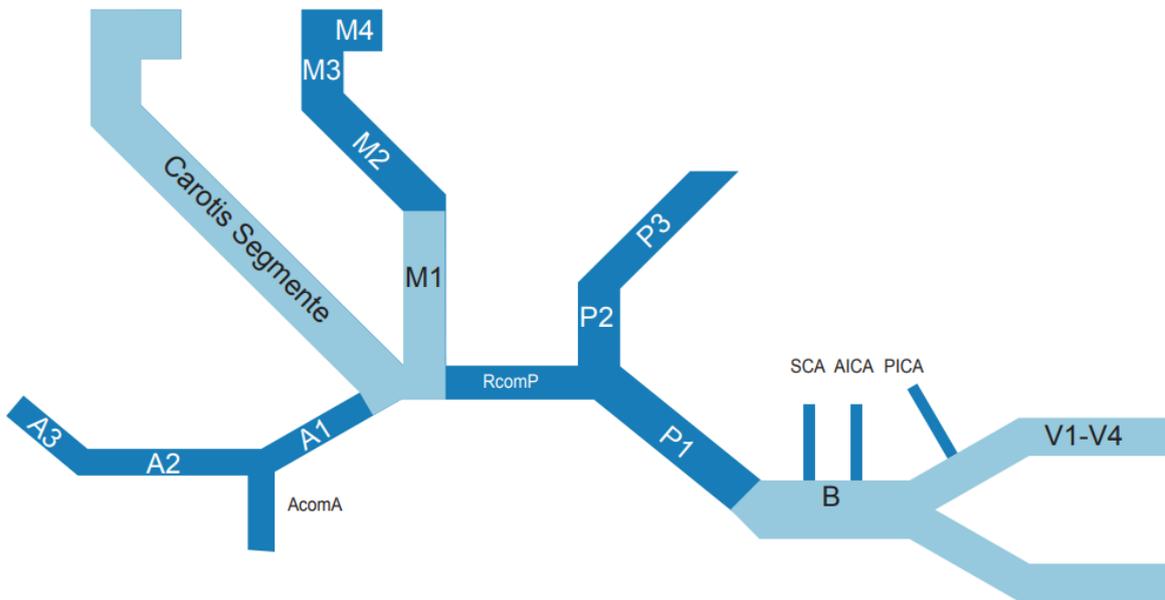
**Tabelle 1:** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (monozentrisch/retrospektiv)

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Primäre Vorstellung über die hausinterne Notaufnahme</li><li>• &lt; 6h Symptombeginn bis Leistenpunkt</li><li>• Primäre Bildgebung mittels Stroke CT (CT, CTA, CTP)</li><li>• Isolierte Gefäßverschlüsse in einem Segment</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nicht primäre Vorstellung über die eigene Notaufnahme (z.B. Fremdverlegung)</li><li>• &gt; 6h Symptombeginn bis Leistenpunkt</li><li>• Andere Bildgebung / Bildgebungsprotokolle</li><li>• Verschlüsse in mehreren Segmenten / Territorien</li></ul>

### 2.1.3. Gefäßeinteilung, Basisdaten und Ätiologie

#### 2.1.3.1. Gefäßeinteilung (proximal versus distal)

In der Fachliteratur existieren verschiedene Einteilungen der distalen intrazerebralen Gefäße, wobei hier die folgenden zwei Klassifizierungen am häufigsten anzutreffen sind. Eine allgemeine Zuordnung der mittelgroßen Gefäßverschlüsse (MeVO = Medium Vessel Occlusions) erfolgt anhand der sekundären und tertiären Aufzweigungen der ACA (A2/A3), ACM (M2/M3) und ACP (P2/P3) [215]. Eine weitere Einteilung, die auch für die vorliegende Studie verwendet wurde (Abbildung 8), schließt zu den vorher genannten Segmenten das A1- , das P1-Segment, sowie die cerebellären Abgänge des hinteren Stromgebiets ein (PICA, AICA, SCA) und umfasst somit alle distalen mittelgroßen Gefäßokklusionen (DVMO = Distal Medium Vessel Occlusion). Die übrigen Verschlüsse werden in proximale Großgefäßverschlüsse eingeteilt (PLVO = Proximal Large Vessel Occlusion) [219].



**Abbildung 8:** Gefäßeinteilung in PLVOs (hellblau) und DMVOs (dunkelblau)

#### 2.1.3.2. Basisdaten, Risikofaktoren und Ätiologie

Für jeden Fall wurden das Alter zum Untersuchungszeitpunkt, das Geschlecht und bestehende Risikofaktoren notiert. Hierbei wurden analog zu den großen Untersuchungen im Jahre 2014/2015 (z.B. MR CLEAN [183]) die zerebrovaskulären Risikofaktoren erhoben, die einen Schlaganfall begünstigen (Tabelle 2). Zusätzlich ist eine bestehende Störung im Fettstoffwechsel berücksichtigt worden. Als Standard für die ätiologische Zuordnung ischämischer Schlaganfälle haben sich die Anfang der Neunzigerjahre entwickelten „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Kriterien etabliert [18]. Diese Einteilung mit der Identifikation von Subgruppen, welche von einer bestimmten Behandlung profitieren, nennt fünf Untergruppen (Tabelle 2) und wurde in dieser Arbeit verwendet.

**Tabelle 2:** Risikofaktoren und Ätiologie nach den TOAST-Kriterien (Adams 1993)

Risikofaktoren				
Arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	Vorhofflimmern	Nikotinanamnese	Dyslipidämie

TOAST Kriterien				
Makroangiopathie	Kardiale Embolien	Mikroangiopathie	Andere Ursachen (Vaskulitis, Dissektion, Gerinnungsstörungen)	Unklare Ätiologie

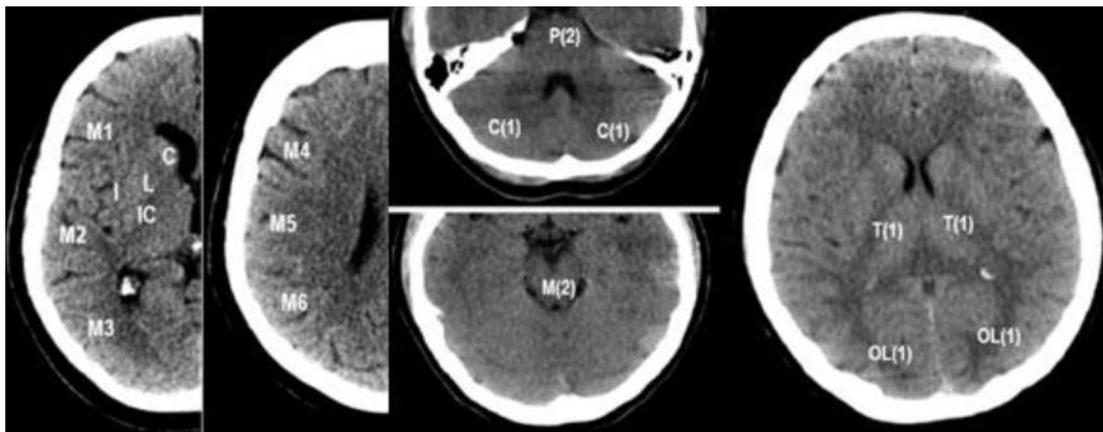
#### 2.1.3.3. Klinische und funktionelle Parameter: NIHSS und mRS

Zur Einschätzung Schlaganfall bedingter Einschränkungen und zur funktionellen Verlaufsbeurteilung wurde die NIHSS herangezogen [220]. Sowohl im klinischen Alltag, als auch in Studien gehört sie zu den weltweit am meisten verwendeten Stroke Scoring Systemen. Sie setzt sich aus elf verschiedenen Kategorien zusammen, in denen neurologische Funktionen, wie z.B. Vigilanz, Blickfolge, Motorik und Ataxie geprüft werden. Es können maximal 42 Punkte erreicht werden. Es gilt, je höher die Punktzahl desto ausgeprägter sind die bestehenden Defizite [221]. Im Anhang (Tabelle 7.3.) befindet sich eine Tabelle zur Erhebung des NIHSS-Scores. Die Werte wurden von der behandelnden Klinik für Neurologie zum Zeitpunkt der Aufnahme, bei Entlassung und im Beobachtungszeitraum von bis zu 90 Tagen erhoben. Zur Beurteilung des klinischen Outcomes wurde ein weit verbreiteter Gradmesser zur Abschätzung der Alltagsfunktion in Schlaganfallstudien – die Modified Rankin Scala (mRS) – erhoben [222]. Sie wird in sieben Punkten eingeteilt und reicht von keinerlei Beeinträchtigungen (null Punkte) über eine moderate Behinderung, wobei das selbstständige Gehen noch möglich ist (drei Punkte) bis hin zum Tod (sechs Punkte) [223] [224] [222]. Im Anhang ist das für diese Arbeit verwendete mRS Punktesystem aufgeführt (Tabelle 7.4.). Die Beeinträchtigungen im Alltag wurden ebenfalls durch die Klinik für Neurologie erhoben.

#### 2.1.3.4. Ischämie-Frühzeichen in der CT-Bildgebung

Zur Erfassung von Ischämie-Frühzeichen in der nativen CT kam für die großen Gefäße des vorderen Stromgebiets und der peripheren Mediasegmente der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) zum Einsatz. Er wird in zwei definierten, axialen Schichten in der CT Untersuchung bestimmt und teilt diese auf kortikale und subkortikale Ebenen in zehn verschiedene Bereiche auf. Die erste Schnittebene befindet sich auf Höhe der Basalganglien und des Thalamus. Die zweite Schnittebene ist supraganglionär. Sie grenzt an die superiore Ausdehnung der Basalganglien, schneidet sie jedoch nicht an. Die betroffenen Bereiche werden subtrahiert, so dass ein unauffälliger Befund ein ASPECTS von zehn zugeordnet wird und null Punkte einem kompletten Infarkt entsprechen [43]. Für die Beurteilung von Infarktfrühzeichen im hinteren Stromgebiet wurde der posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT Score (pcASPECTS) angewendet. Er besteht ebenfalls aus einem Zehn-Punkte-System. Diese werden in drei definierten Schnittebenen beurteilt (Pons mit beiden Kleinhirnhemisphären/Mittelhirn/Thalami und Okzipitallappen). Umso niedriger der Score, desto mehr Areale sind betroffen [44]. Die Detektion von Infarkten im hinteren Stromgebiet ist signifikant besser durch den Einsatz einer multimodalen Bildgebung (insbesondere der CTP) [225]. Abbildung 9 zeigt die einzelne

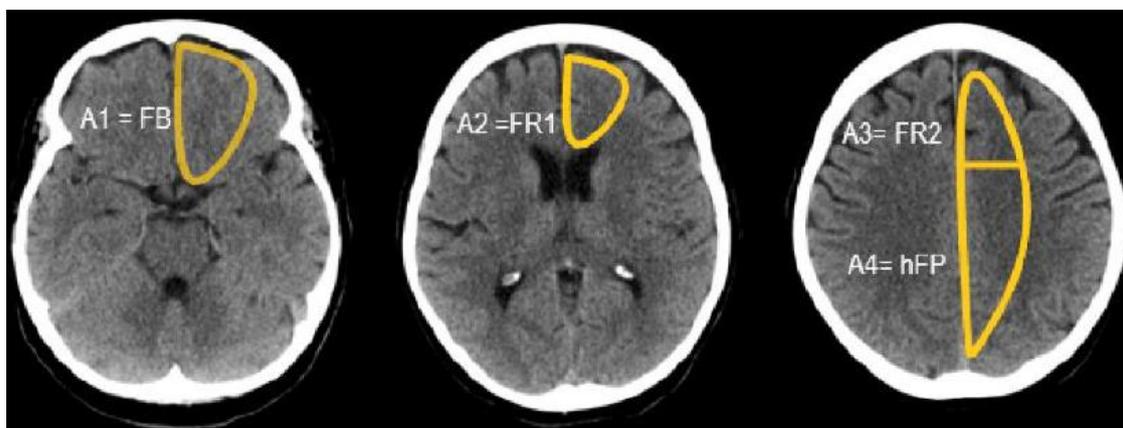
Areale des ASEPECTS und des pcASPECTS. Hierbei wird jedem Bereich ein Punkt zugeordnet, mit Ausnahme des Pons und des Mittelhirns (jeweils zwei Punkte).



ASPECT: Subkortikale Strukturen: Nucleus Caudatus C, Capsula interna IC, Nucleus lentiformis L; Kortikale Strukturen: M1-M6 und Inselrinde I. Jedem Bereich wird ein Punkt zugeordnet, somit max. zehn Punkte. pcASPECTS: Kleinhirnhemisphären C, Pons P, Mittelhirn M, Thalamus T und Okzipitallappen OL. Zugeordnete Punkte in Klammern. Max. zehn Punkte.

### Abbildung 9: ASPECT- und pcASPECT Score

Ein allgemein anerkanntes Punktesystem für ischämische Frühzeichen im Stromgebiet der ACA existiert nicht. Es erfolgt die individuelle Einteilung von möglichen Ischämie-Frühzeichen im ACA-Stromgebiet in vier Areale, wobei in Anlehnung der o.g. Scoring-Systeme die betroffenen Areale subtrahiert werden. Der basale Abschnitt bildet die Frontobasis. Der mittlere Anteil erstreckt sich über den rostral gelegenen Frontallappen und das dritte Areal wird durch die hochfrontal parafalzin gelegenen Anteile gebildet, das nochmal in einen rostralen und einen superioren Abschnitt gegliedert wird (Abbildung 10). Die Scores wurden sowohl für die Verlaufsbeurteilung, als auch zur Abschätzung der Penumbra genutzt. Eine genauere Darstellung erfolgt in den entsprechenden Abschnitten dieser Arbeit.



Frontobasis FB A1, rostraler Anteil des Frontallapens FR1 A2, rostraler hochfrontaler Abschnitt FR2 A3 und hochfrontales parafalzines Endstromgebiet hFP A4. Jedem Areal werden 2,5 Punkte zugeordnet, somit max. zehn Punkte.

### Abbildung 10: Individuelle Einteilung des ACA Stromgebietes

#### 2.1.4. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wird die Programmiersprache R Version 4.1.1. verwendet. Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner gleich 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Deskriptive Statistiken wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, Median, Interquartilsabstand (IQR), Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt. Grafiken der Verteilung erfolgten mithilfe von Box-Plots, Bar-Plots, Kreisdiagrammen und Venn-Diagrammen, welche ebenfalls mit dem Statistikprogramm R angefertigt wurden. Der Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen erfolgte mittels dem exakten Fisher-Test und als Lagetest für zwei unverbundene Stichproben wurde der Wilcoxon Rangsummen Test (Mann-Whitney-U-Test) eingesetzt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße des Datensatzes sind die oben erwähnten Tests für die untersuchten Daten gewählt worden, da sie robuste Ergebnisse liefern und es keiner strengen Annahmen bedarf. Zusammenhänge zwischen Variablen werden mittels der Korrelationsanalyse dargestellt. Hierbei wird insbesondere versucht eine Aussage über die Gleich- bzw. Gegenläufigkeit zwischen zwei Variablen zu treffen. Die Beziehung zwischen einer Antwortvariable und einer oder mehreren Variablen sowie ihre Wechselwirkungen kann mittels einer linearen Regression analysiert werden. Wesentliche Voraussetzungen für die Anwendung für dieses statistische Modell sind die Normalverteilung der Residuen sowie Homoskedastizität. Da diese Voraussetzungen nicht immer gegeben sind, erfolgte bei einer dichotomen (binären) abhängigen Antwortvariable eine logistische Regression.

### **2.2. Aspekte der Durchführbarkeit und Zeitintervalle**

Die Analyse der Durchführbarkeit wurde anhand von interventionellen Zeitintervallen, Behandlungsparametern (Resultate der Rekanalisation, Anzahl der Thrombektomie Manöver) und der Infarktausprägung im Abschluss CT analysiert. Bezüglich der Einteilung des Infarktausmaßes wird auf Kapitel 2.1.3.4. mit dem entsprechenden Bildmaterial hingewiesen. Die übrigen Parameter werden im Folgenden genauer dargestellt.

#### 2.2.1. Zeitintervalle

Die Zeitintervalle wurden von Symptombeginn bis zum Ende der Rekanalisation in chronologischer Reihenfolge aus den Arztbriefen, radiologischen Befunden und Bildmaterial, sowie den Qualitätssicherungsbögen erhoben. Die Abbildung 11 stellt in der oberen Zeile die erhobenen Zeitintervalle dar mit einer farblichen Markierung der interventionellen Behandlungsintervalle, die zur Beurteilung der technischen Durchführbarkeit hinzugezogen wurden. Zur Steigerung der Prozessqualität bei der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen definierte die Society of Neurointerventional

Surgery ideale Zeitintervalle [226]. Als primärer Ausgangspunkt gilt hier der Zeitpunkt der Aufnahme sowie die Berücksichtigung der Zeitspanne zwischen der Bildgebung und der Leistenpunktion (Abbildung 11 untere Zeile). Bei der Zeitspanne der Bildgebung bis zur Leistenpunktion handelt es sich um die maximal tolerierte Zeitspanne, falls die primäre Bildgebung in einem Haus ohne Interventionsmöglichkeit durchgeführt worden ist und beinhaltet somit auch die Transportzeit in eine geeignete Klinik.

<b>Zeitintervalle (chronologische Reihenfolge)</b>					
Symptombeginn – Aufnahme	Aufnahme – Bildgebung (Stroke CT)	Bildgebung – Einleitung einer medikamentösen Lysetherapie	Bildgebung – Leisten punktion	Leistenpunktion – Erste Rekanalisation	Erste Rekanalisation – Interventionsende

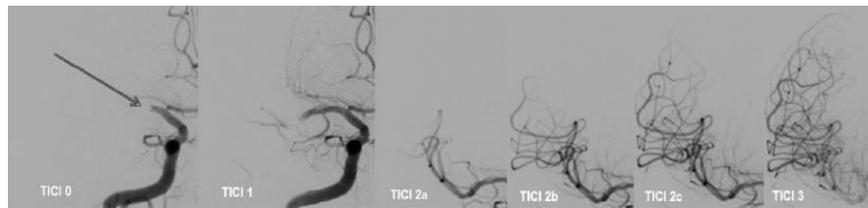
<b>Zeitintervalle (Aufnahme als primärer Punkt und Bildgebung bis Leistenpunktion)</b>				
Aufnahme – Bildgebung [ < 15 min]	Aufnahme – Lysetherapie [ < 30 min]	Aufnahme – Leistenpunktion [ < 60 min]	Aufnahme – Rekanalisation [ < 90 min]	Bildgebung – Leistenpunktion [ < 90 min]

**Abbildung 11:** Zeitintervalle ([Vorgaben der Society of Neurointerventional Surgery])

2.2.2. Angiographische Beurteilung der Perfusion (TICI Score) und „first pass“ TICI 3  
 Der (m)TICI Score (mTICI = modified Thrombolysis In Cerebral Infarction, Abbildung 12) ist ein Maß zur Graduierung des zerebralen Blutflusses nach der Eröffnung eines Gefäßverschlusses. Die initialen Studien definierten ein gutes Perfusionsergebnis als TICI 2b/3. Jedoch wies der direkte Vergleich hinsichtlich des Therapieerfolges einen Unterschied auf, sodass die Modifikation durch die Einführung einer zusätzlichen Kategorie erfolgte, die einer nahezu kompletten Reperfusion entspricht (2c). Diese zeigte im direkten Vergleich ein besseres Outcome [227] [228] und wird für die folgende Arbeit verwendet. Zur Eruerung der technischen Umsetzung wurden die Anzahl der Thrombektomie Manöver, sowie die Anzahl der bereits nach einem Manöver vollständig rekanalisierten (TICI 3) Patientinnen und Patienten erhoben. Dies wird in der Literatur als der „first pass“ TICI 3 Effekt bezeichnet und begünstigt bei der Wiedereröffnung von M1 Verschlüssen ein gutes Outcome [229].

### 2.2.3. Zusammenhänge und Einflussfaktoren

Die technische Durchführbarkeit spiegelt sich in dem Perfusions-Ergebnis wider. Ein möglicher Einfluss/Zusammenhang zwischen den Zeitintervallen (Leistenpunktion bis zur ersten Rekanalisation und bis zum Interventionsende) und der Anzahl der Thrombektomie-Manöver auf das Perfusionsergebnis wird mittels einer binären logistischen Regression analysiert. Als abhängige Variable werden hierbei ein gutes und sehr gutes Ergebnis (TICI 2b-3/2c-3) und die vollständige Wiederherstellung des Blutflusses festgelegt (TICI 3).



TICI Score	Definition
0	Keine Perfusion / Vollständige Obstruktion
1	Minimaler Fluss hinter dem Verschluss ohne Darstellung des distal gelegenen Gefäßareal
2	Partielle Perfusion des Gefäßbaums distal der Obstruktion
2a	Reperfusion mit Darstellung von maximal 50% des erwarteten Gefäßareals
2b	Reperfusion mit Darstellung von über 50% des erwarteten, aber nicht des gesamten Gefäßareals
2c	Nahezu komplette Reperfusion mit Ausnahme von vereinzelten kortikalen Gefäßzweigen
3	Vollständige Reperfusion

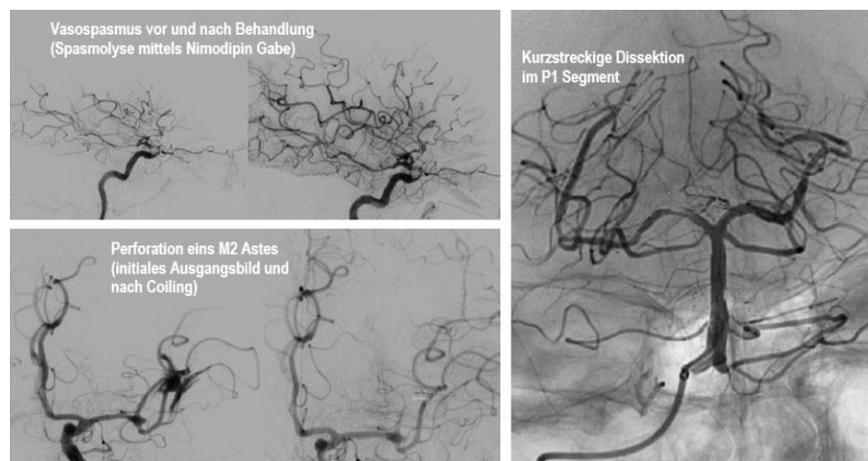
**Abbildung 12:** Modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) Score

### 2.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie

Die Sicherheit der Interventionen wurde anhand von aufgetretenen Komplikationen überprüft. Als solche wurden mögliche intraprozedurale Komplikationen (Vasospasmen, Dissektionen, Gefäßperforationen) sowie die postprozedurale Komplikation einer Blutung zusammengetragen. Bei allen Behandelten erfolgte postinterventionell im Zeitraum von bis zu 24 Stunden eine routinemäßige Schnittbildkontrolle.

#### 2.3.1. Periprozedurale Komplikationen

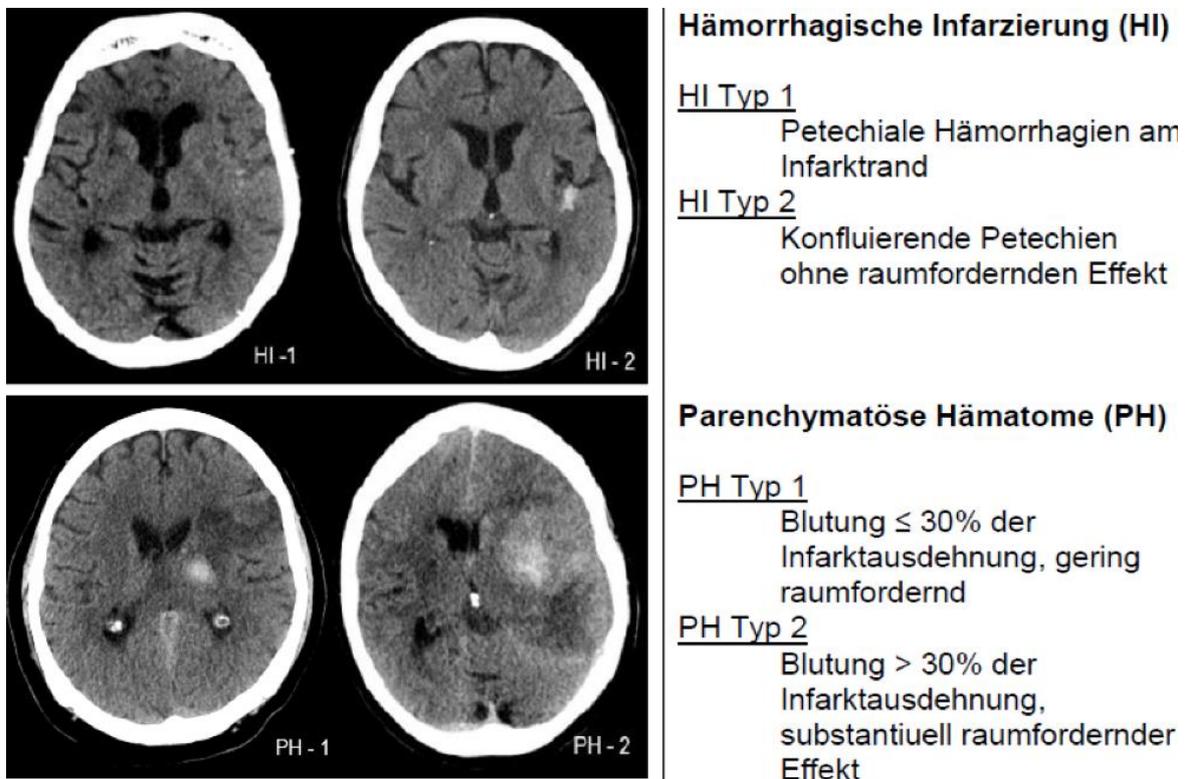
Zu den erhobenen Komplikationen gehörten behandlungsbedürftige Vasospasmen, Gefäßperforationen und Dissektionen. Bildbeispiele sind in der Abbildung 13 aufgeführt.



**Abbildung 13:** Bildbeispiele der periprozeduralen Komplikationen

### 2.3.2. ECASS-Klassifikation der intrazerebralen Hämorrhagie

Die aufgetretenen intrazerebralen Blutungen wurden anhand der ECASS Klassifikation eingeteilt. Diese differenziert zwischen hämorrhagischen Infarzierungen und eines parenchymatösen Hämatoms und teilt diese wiederum in zwei Subgruppen auf [230]. Definitionsgemäß wird eine Blutung als symptomatisch gewertet, wenn sie mit einer Verschlechterung auf der NIHSS Skala von mehr als vier Punkten einherging oder es zum Tode kam [114] (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** ECASS Einteilung der intrazerebralen Blutung nach einem Hirninfarkt

### 2.3.3. Einflussfaktoren auf das Eintreten einer Komplikation

Es wird eine binäre logistische Regression angewandt, um einen möglichen Einfluss zwischen dem Auftreten einer Komplikation und den unten aufgeführten prä- und peri-interventionellen Parametern, sowie verschiedener Zeitintervalle festzustellen.

Folgende Variablen werden genauer untersucht:

- Symptombeginn bis Leistenpunktion
- Interventionsdauer
- Ausmaß der Tmax (als Ausdruck des gefährdeten Gewebes)
- Perfusionsergebnis (TICI Score)
- Anzahl der Thrombektomie Manöver

## 2.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis

Der klinische Nutzen wird anhand des erhobenen endgültigen mRS-Wertes (= mRS Ende; Beobachtungszeitraum unter 90 Tagen) eruiert. Gleiches gilt auch für die Zeitspanne der Mortalitäts-Beobachtungen. Der mRS Score bezieht sich auf die Bewältigung von Alltagsaktivitäten. Der funktionelle Vorteil soll anhand des NIHSS Wertes bei Entlassung dargestellt werden. Ein tabellarischer Überblick der beiden Scoring Systeme befindet sich im Anhang (Tabelle 7.3./7.4.). Der Benefit hinsichtlich der Bildgebung soll durch den Betrag des geretteten Gewebes ermittelt werden – anhand des Abschluss-CTs und der CTP (Tmax).

### 2.4.1. Klinisches (mRS) und funktionelles Outcome (NIHSS)

Primär erfolgt der direkte Vergleich der endgültigen mRS- und NIHSS-Werte und das entsprechende Delta ( $\Delta$ ) bei den jeweiligen Verschlusstypen. Angepasst an die Literatur (z.B. [203]) wurde eine dichotome Einteilung des mRS Scores gewählt, welche den jeweiligen mRS-Wert bis zwei Punkte (bei mRS 0-2 Ende) als ein gutes, und einen Wert bis zu einem Punkt (mRS 0-1 Ende) als ein sehr gutes Outcome definiert. Zusätzlich zu der dichotomen Einteilung wurde noch die Verschiebung um jeweils einen oder zwei Punkte erhoben und mit der dichotomen Einteilung verglichen. Ein perfektes Outcome entspricht einem mRS Shift von Null, da keinerlei neue Beeinträchtigungen nach erfolgter Schlaganfalltherapie nachweisbar sind (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Einteilung des Outcomes (Untersuchungszeitraum <90 Tage)

<b>Bedeutung</b>	<b>Dichotome Einteilung</b>	<b>Shift Einteilung</b>
Gutes Outcome	mRS 0-2	mRS Shift $\leq 2$
Sehr gutes Outcome	mRS 0-1	mRS Shift $\leq 1$
<b>Allgemein</b>		
Perfektes Outcome		mRS Shift 0
Mortalität		mRS 6

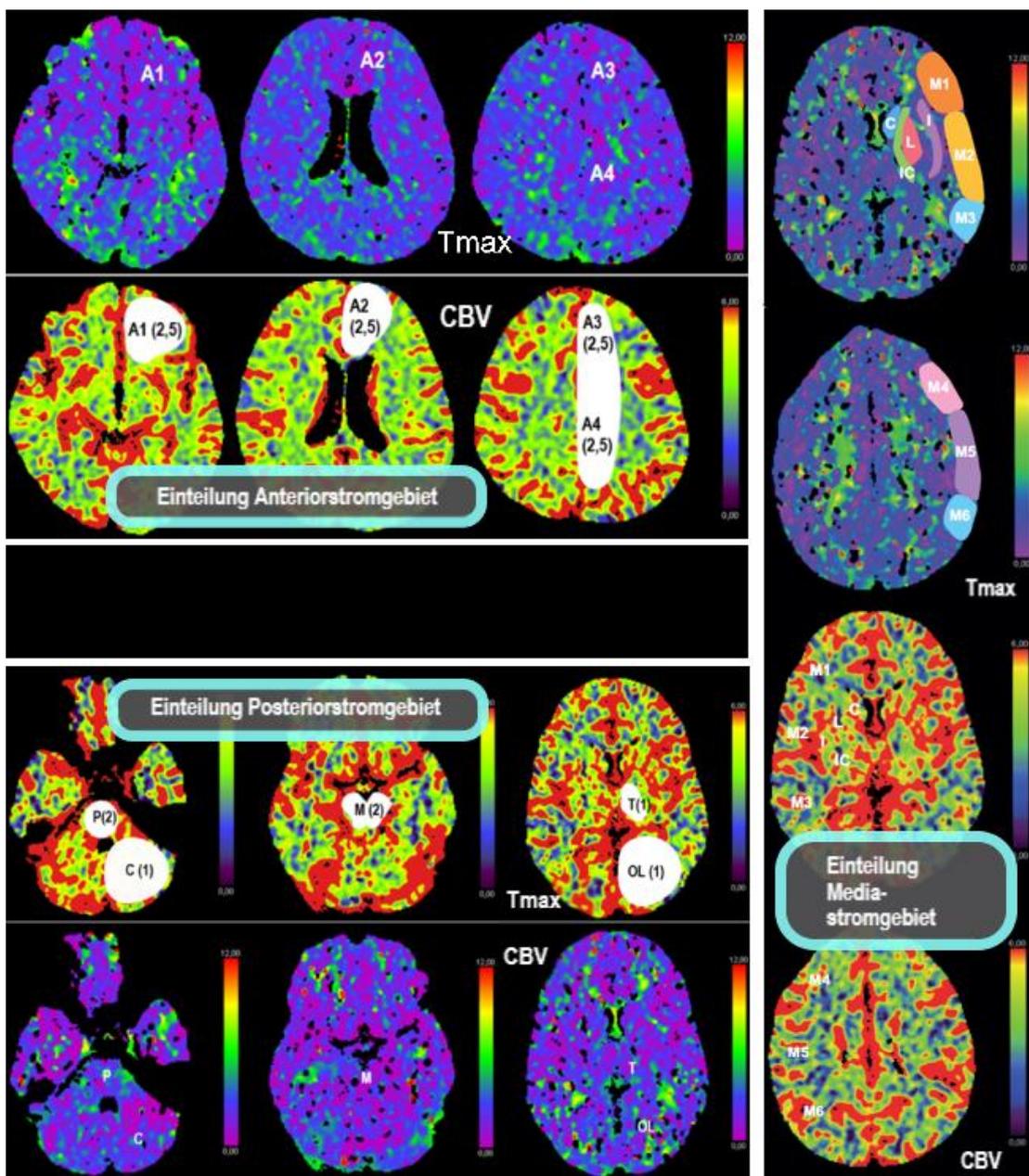
### 2.4.2. Benefit in der Bildgebung

Bildmorphologisch ist die Tmax sehr sensitiv für die Perfusion [231] und stellt das noch zu rettende Gewebe dar. Somit wird das gerettete Gewebe in der folgenden Arbeit als die Differenz des gefährdeten/perfusionsgestörten Gewebes (Tmax) und dem endgültigen Infarktausmaß im Abschluss-CT definiert. Hierzu werden die bereits im Kapitel der Ischämie-Frühzeichen vorgestellten Punkte-Systeme auf die CTP übertragen (Abbildung 15). Um diesen Benefit weiter zu quantifizieren, wurden das gerettete Volumen und das endgültige Infarktvolumen bei Pathologien im Mediastromgebiet errechnet. Dies erfolgt anhand eines Schemas, das dem gesamten Mediastromgebiet ein Volumen von 312 ml zuspricht. Anhand des prozentualen Anteils der verschiedenen ASPECT-Punkte werden

diesen verschiedenen Volumina zugeordnet [232] (Tabelle 4). Die Volumenbestimmungen des hinteren Stromgebietes und des ACA-Versorgungsgebietes erfolgte nicht, da einerseits die Datenlage zu gering ist und andererseits die ACA Areale individuell eingeteilt wurden.

**Tabelle 4:** Volumenbestimmung und Ausprägung des ASPECTS

ASPECT Region	C (Nucleus caudatus)	IC (Capsula interna)	I (Inselrinde)	L (Nucleus lentiformis)	M1	M2	M3	M4	M5	M6	Gesamt
% Mediastromgebiet	1	2	3	1	21	13	13	14	19	13	100
Volumen (ml)	2.2	5.3	10.6	3.8	65.2	41.7	41.0	42.8	57.7	41.7	312



**Abbildung 15:** Einteilung der verschiedenen Scoring Systeme auf die CTP

#### 2.4.3. Zusammenhänge zwischen den einzelnen Outcome-Parameter

Hierbei erfolgt eine Korrelationsanalyse zwischen dem endgültigen mRS-Wert als Ausdruck des klinischen Outcomes, dem NIHSS-Score bei Entlassung, dem funktionellen Ergebnis entsprechend und des geretteten Gewebes (Delta des Abschluss-CT und der Tmax) stellvertretend für das bildmorphologische Benefit. Bei alledem wird versucht eine Aussage über die Richtung des Zusammenhanges zwischen den Variablen zu treffen.

### 2.5. Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO)

Es erfolgt eine Analyse des Einflusses von präinterventionellen und interventionellen Parametern auf das Outcome (Alter, Anzahl der Thrombektomie Manöver, Perfusionsergebnis, Lysetherapie, Zeitintervall bis zur Rekanalisation und Ausprägung der Penumbra). Es wird versucht Faktoren zu identifizieren, die das Auftreten von einem möglich guten/schlechten Outcome bei therapierten DMVOs vorhersagen.

#### 2.5.1. Klinisches Outcome

Das klinische Outcome wird durch den mRS-End-Wert bestimmt. Hierbei steht ein Wert von bis zu zwei für ein gutes Outcome. Die mRS-Werte am Ende des Beobachtungszeitraums und ein gutes Outcome werden jeweils als abhängige Antwortvariable gegenüber der o.g. erklärenden Parameter mittels einer Regression analysiert.

#### 2.5.2. Funktionelles Outcome

Der NIHSS Wert beschreibt die Funktionsbeeinträchtigungen des Betroffenen beim Schlaganfall. Die detaillierte Punktebeschreibung befindet sich im Anhang (7.3.). Durch den NIHSS Wert lässt sich der Schlaganfall in vier Schweregrade einteilen [233] (Tabelle 5) beginnend mit einer leichten Symptomatik bis zum schwer Betroffenen. Der direkte Vergleich der verschiedenen Schweregrade bei Aufnahme und Entlassung erfolgte im Vorfeld. Hier wird die Gruppe, die bei Entlassung lediglich noch leichte Symptomatik aufweist, und der allgemeine NIHSS-Wert bei Entlassung auf die o.g. möglichen Einflussfaktoren mittels einer Regressionsanalyse untersucht. Die Tabelle 6 fasst nochmals alle untersuchten Einflussfaktoren sowohl auf das klinische, als auch auf das funktionelle Outcome zusammen.

**Tabelle 5:** Schlaganfalleinteilung nach Schweregrade anhand des NIHSS

<b>Einteilung</b>	<b>NIHSS Wert</b>
Leichte Symptome („minor stroke“)	0 – 4
Moderater Schlaganfall	5 – 15
Schwerer Schlaganfall	16 – 20
Sehr schwer betroffen	21 – 42

**Tabelle 6:** Untersuchte Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO)

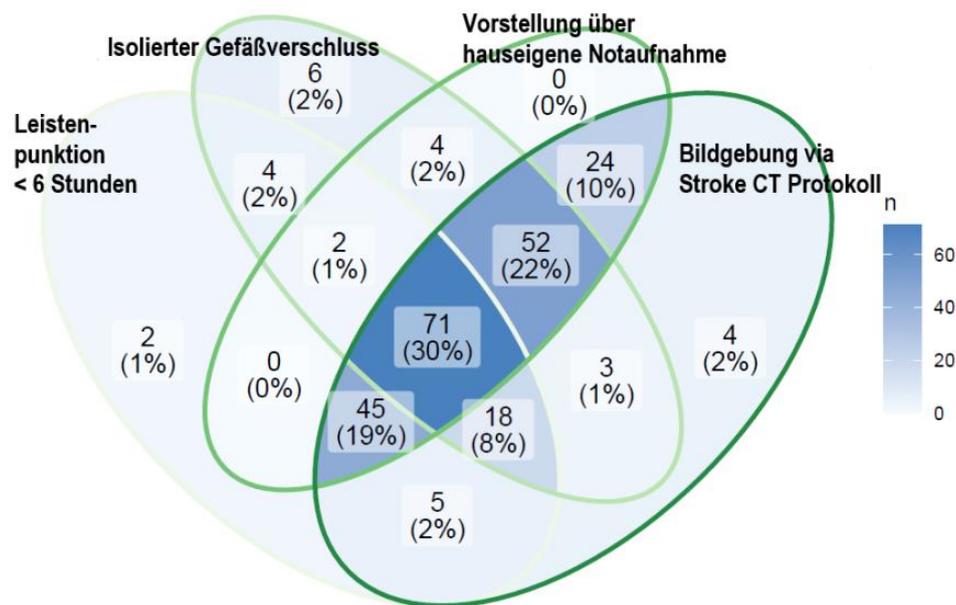
<b>Outcome</b>	<b>Einflussfaktoren</b>
<b>Klinisches Outcome</b> (mRS)	Patientenalter Anzahl der Thrombektomiemanöver Perfusionsergebnis Lysetherapie eingeleitet Zeitintervall (Symptombeginn - erste Rekanalisation) Ausprägung der Penumbra (Tmax) NIHSS bei Aufnahme
<b>Funktionelles Outcome</b> (NIHSS)	Patientenalter Anzahl der Thrombektomiemanöver Perfusionsergebnis Lysetherapie eingeleitet Zeitintervall (Symptombeginn - erste Rekanalisation) Ausprägung der Penumbra (Tmax)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Untersuchungskollektiv und allgemeine Basisdaten

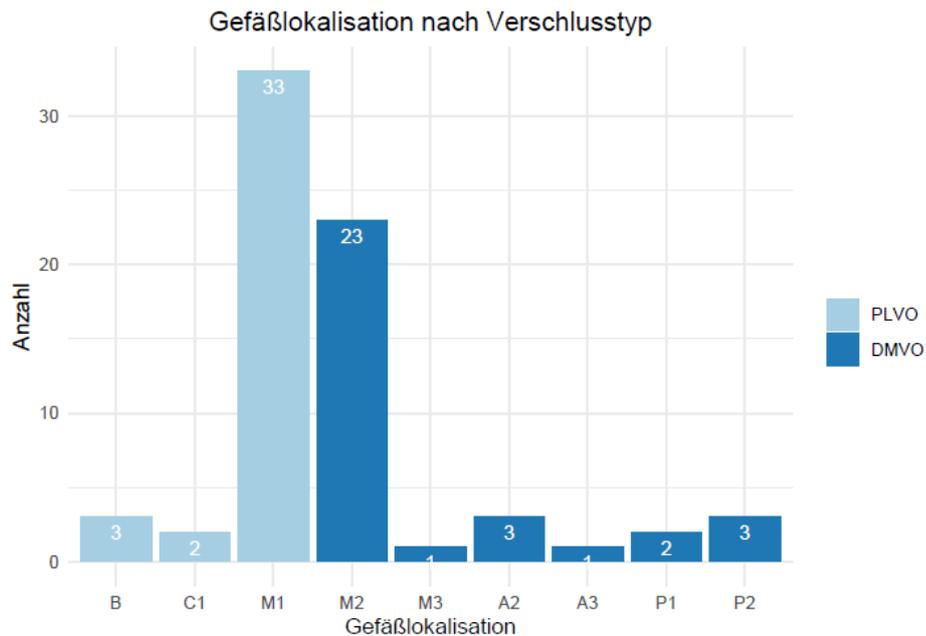
##### 3.1.1. Einschlusskriterien

Im untersuchten Zeitraum erfolgten 244 Angiographien aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls. In 88% der Fälle (n=215) war das vordere Stromgebiet betroffen. Seltener war der Verschluss mit 11% (n=26) im hinteren Versorgungsgebiet lokalisiert. In drei Fällen lag initial sowohl ein Verschluss im vorderen, als auch im hinteren Stromgebiet vor (1%). 75 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Jedoch erfolgte in vier Fällen keine Thrombektomie, da der Thrombus nicht mehr nachweisbar war oder ein stabiler Zugang zur Thrombektomie nicht gewährleistet werden konnte. So wurden insgesamt die Daten von 71 Patientinnen und Patienten ausgewertet, welche im unten aufgeführten Mengendiagramm (Abbildung 16) dargestellt ist.



**Abbildung 16:** Venn-Diagramm mit Darstellung des eingeschlossenen Kollektivs

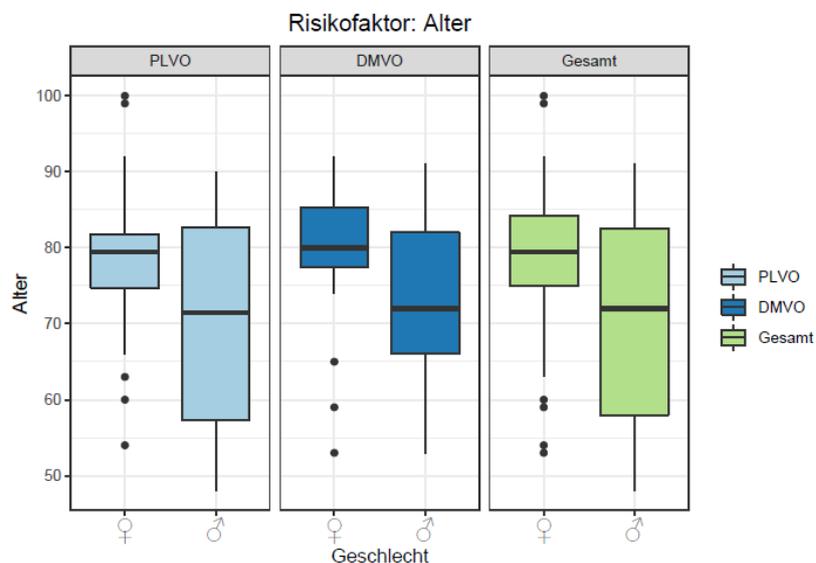
33 Patientinnen und Patienten stellten sich mit einem distalen Gefäßverschluss (DMVO) vor, wobei ein Thrombus im M2 Segment am häufigsten vorzufinden war (n=23). 38 Fälle erlitten einen Verschluss der proximalen großen Gefäße (PLVO). Hierbei lag in etwa 87% der Fälle (n=33) die Pathologie im M1-Segment zu Grunde. Die übrigen Verschlusslokalisationen sind im folgenden Säulendiagramm (Abbildung 17) aufgeführt.



**Abbildung 17:** Verteilung der Verschlusslokalisierung mittels Bar Plot

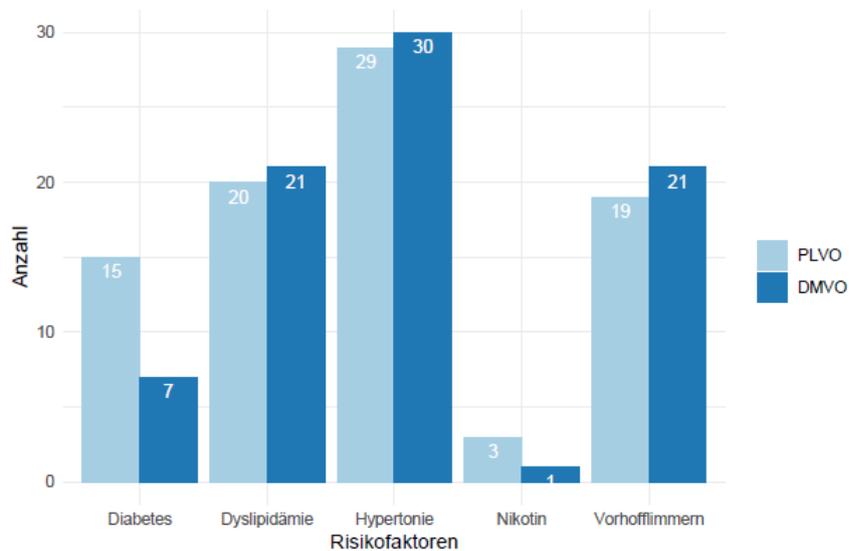
### 3.1.2. Basisdaten (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Ätiologie)

Zum Zeitpunkt des Schlaganfalls betrug das mediane Alter 79 Jahre mit einem Interquartilsabstand (IQR) von elf in der DMVO-Gruppe und in der PLVO-Gruppe 78 Jahre (IQR 16,75). Sowohl die jüngste Person mit 48 Jahren, als auch die älteste Person mit 100 Jahren stellten sich mit einem Verschluss der großen proximalen Gefäße vor. Die unten aufgeführte Kastengrafik zeigt die Altersverteilung unter Berücksichtigung des Geschlechtes (Abbildung 18). In der DMVO-Gruppe waren ca. 73% (n=24), in der PLVO-Gruppe ca. 63% (n=24) der Betroffenen weiblich.



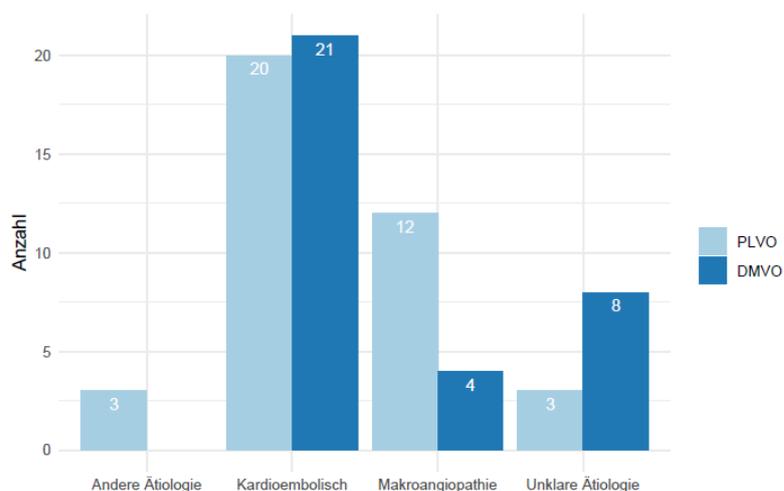
**Abbildung 18:** Altersverteilung unter Berücksichtigung des Geschlechtes (Box Plot)

Bei den Risikofaktoren war bei beiden Verschlussstypen die arterielle Hypertonie mit über 75% am häufigsten vertreten (Abbildung 19), gefolgt von Vorhofflimmern und Fettstoffwechselstörungen mit etwa 50-60%. Etwa 40% der Betroffenen litten in der PLVO-Gruppe an Diabetes mellitus, wohingegen in der DMVO-Gruppe dies bei einem Fünftel zu eruiieren war. Unter 10% der Patientinnen und Patienten hatten eine positive Nikotinanamnese. Über Dreiviertel der Untersuchten (n=58) wiesen mindestens zwei oder mehrere Risikofaktoren auf (DMVO-Gruppe ca. 88%, PLVO-Gruppe ca. 76%).



**Abbildung 19:** Verteilung der Risikofaktoren mittels Bar Plot

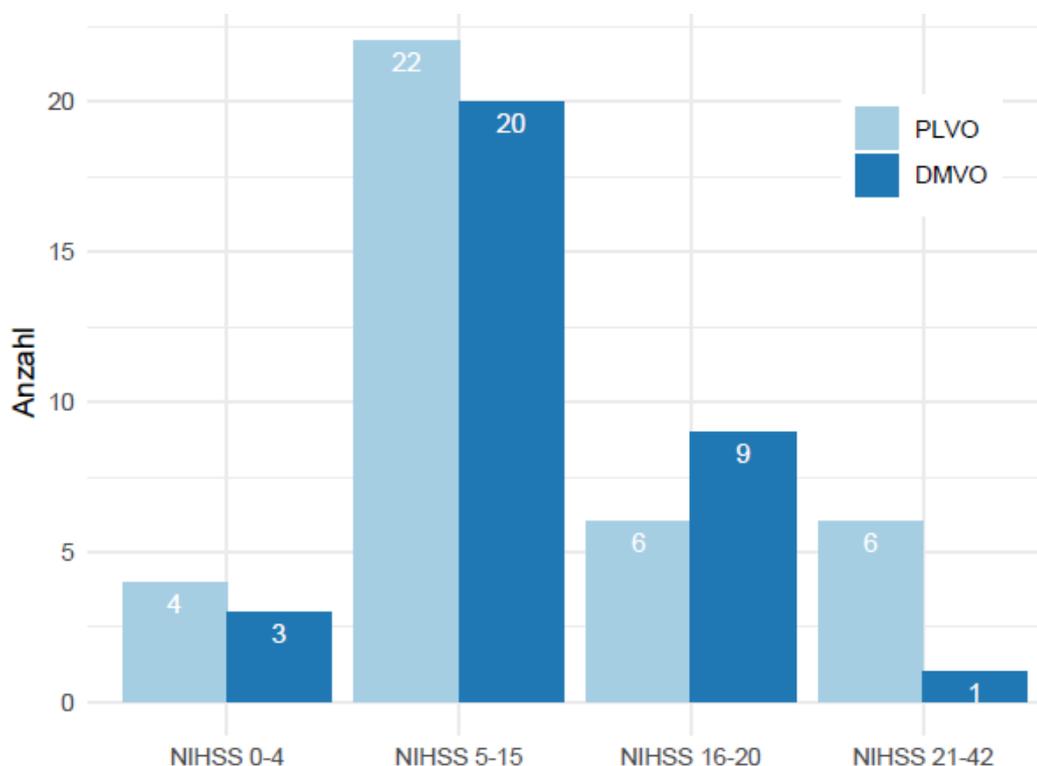
Bei allen Fällen konnte die TOAST-Klassifikation angewandt werden. Hier war die Kardioembolie mit jeweils über 50% als Ursache in beiden Gruppen führend, gefolgt von der Makroangiopathie in der PLVO- und der unklaren Ätiologie in der DMVO-Gruppe. Eine Mikroangiopathie als Ursache des Schlaganfalls konnte in beiden Gruppen nicht nachgewiesen werden und lediglich drei Fälle einer anderen Ätiologie lagen in der PLVO-Gruppe vor. Die Abbildung 20 zeigt eine Gegenüberstellung der eruierten Ätiologie.



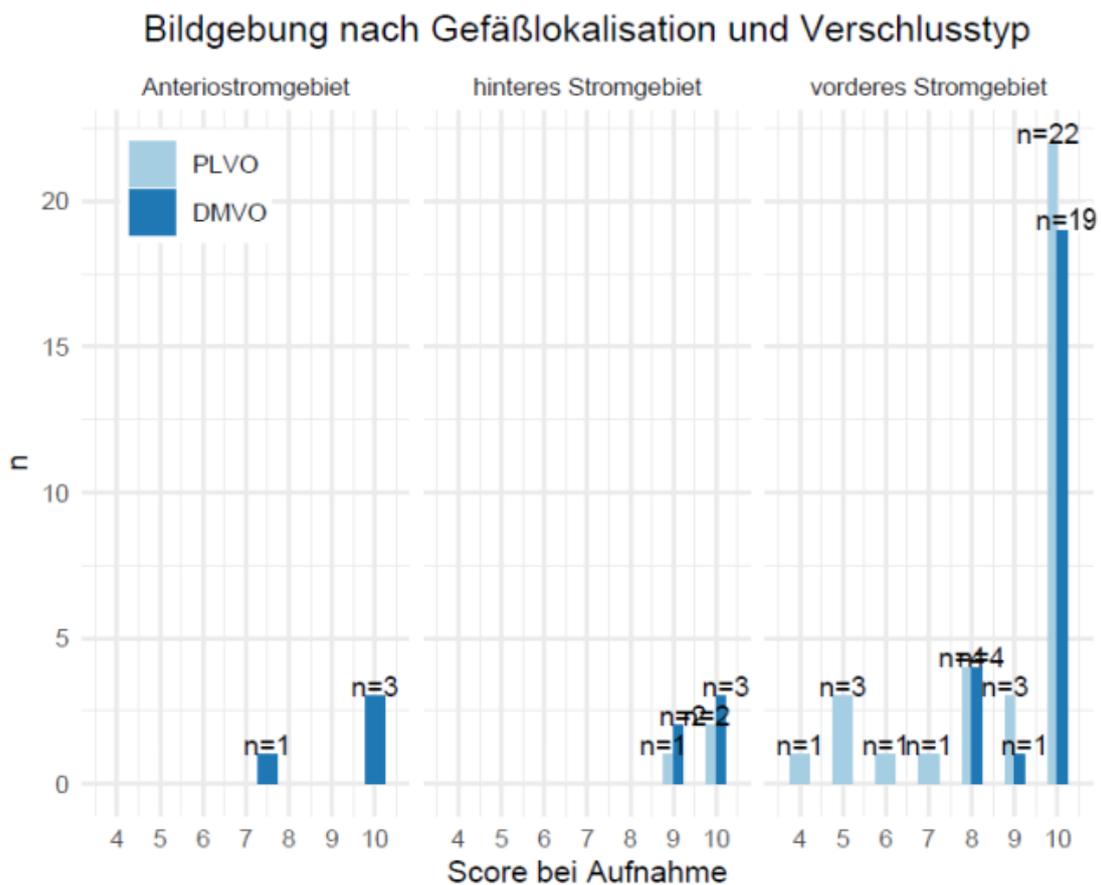
**Abbildung 20:** Einteilung der Ätiologie nach den TOAST-Kriterien

### 3.1.3. Präinterventionelle Parameter (NIHSS, mRS, Infarkfrühzeichen)

Bezüglich des präinterventionellen neurologischen Status lag der mediane NIHSS-Wert bei Aufnahme in der DMVO-Gruppe bei Elf (IQR 10,2) und in der PLVO-Gruppe Zwölf (IQR 10). Der mRS-Wert vor dem Schlaganfall betrug im Median in der DMVO-Gruppe bei Eins (IQR 2/Mittelwert 1,06) und in der PLVO-Gruppe Null (IQR 1/Mittelwert 0,5). Die Einteilung nach dem Schweregrad des Schlaganfalls zeigt, dass unabhängig vom Verschlusstyp die meisten bei Aufnahme moderat bis schwer betroffen waren (Abbildung 21). Insgesamt wurde bei 49 der Fälle präinterventionell eine Lysetherapie eingeleitet. Ca. 79% der distalen und etwa 61% der proximalen Verschlüsse erhielten vor der Intervention eine medikamentöse Lysetherapie. Mehr als die Hälfte der Verschlüsse waren links lokalisiert in der DMVO-Gruppe (n=22) und rechts lokalisiert in der PLVO-Gruppe (n=21). Das präinterventionelle Infarktödem zeigt einige wenige Ausreißer im vorderen Stromgebiet in der PLVO Gruppe, ansonsten sind lediglich geringe Ischämie-Frühzeichen bis gar keine abgrenzbar (Abbildung 22, hierbei entspricht das vordere Stromgebiet dem Versorgungsgebiet der ACM).



**Abbildung 21:** NIHSS Schweregrad-Einteilung bei Aufnahme



**Abbildung 22:** Präinterventionelles Ausmaß des Infarktödems

#### 3.1.4. Zusammenfassung und Vergleich der Ausgangsdaten

Zu den allgemeinen Basisdaten (Alter und Geschlecht), den Risikofaktoren und der dem Schlaganfall zu Grunde liegenden Ursache gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die meisten Betroffenen haben mehrere Risikofaktoren, die einen Schlaganfall begünstigen, wobei die arterielle Hypertonie am häufigsten anzutreffen ist, gefolgt von Vorhofflimmern und einer bestehenden Fettstoffwechselstörung in ähnlichem Ausmaß. Arteriosklerotische Veränderungen treten häufiger als Ursache für Verschlüsse der großen proximalen Gefäße auf. Das vordere Stromgebiet ist in 35 Fällen (ca. 92%) und das hintere in drei Fällen (ca. 8%) bei der PLVO-Gruppe betroffen. Die Verteilung in der DMVO-Gruppe zeigt hierbei keinen signifikanten Unterschied mit 28 Fällen (ca. 85%) in der vorderen und fünf Fällen (ca. 15%) in der hinteren Zirkulation. Bezüglich der bildgebenden Parameter (betroffene Seite, Ausprägung des Infarktödems) ist ebenfalls kein erkennbarer Unterschied festzustellen. Betrachtet man alle Stromgebiete als ein Scoring-System mit jeweils max. zu erreichenden zehn Punkte, ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied abgrenzbar. Der funktionelle neurologische Status bei Aufnahme mit einer moderaten Klinik war in den beiden Gruppen ähnlich und wies keine beträchtliche Abweichung auf. Sehr schwer betroffene Patientinnen und Patienten hatten häufiger einen proximalen Gefäßverschluss.

Hinsichtlich der Bewältigung von Alltagsaktivitäten vor dem Schlaganfall zeigt sich ein signifikanter Unterschied im mRS-Ausgangswert ( $p=0,0307$ ). Bei beiden Gruppen ist jedoch keine relevante Beeinträchtigung vor dem Akutereignis zu eruieren, hierbei liegt der mRS-Medianwert in der PLVO-Gruppe bei null und in der DMVO-Gruppe bei eins. In der Tabelle 7 sind alle Ergebnisse der Ausgangsdaten zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Zusammenfassung der Ausgangsdaten

Kriterien	PLVO	DMVO	p
<b>Basisdaten</b>			
Alter (Median IQR)	78 (16,75)	79 (11,0)	0,368
Weiblich (n)	24	24	0,4520
Männlich (n)	14	9	0,4520
<b>Risikofaktoren (n)</b>			
Arterielle Hypertonie	29	30	0,1234
Diabetes mellitus	15	7	0,1255
Vorhofflimmern	19	21	0,3379
Nikotinanamnese	3	1	0,6180
Dyslipidämie	20	21	0,4705
Mehr als zwei Risikofaktoren	29	29	0,2368
<b>TOAST-Kriterien (n)</b>			
Makroangiopathie	12	4	0,0858
Kardioembolische Genese	20	21	0,4705
Unklare Ätiologie	3	8	0,0980
Andere Ursachen	3	0	0,2431
<b>Präinterventionelle Parameter</b>			
mRS vor Schlaganfall (Mittelwert SD)	0,5 (0,797)	1,06 (1,20)	<b>0,0307</b>
NIHSS akut (Median IQR)	12 (10)	11 (10,2)	0,725
NIHSS 0-4 (Aufnahme) (n)	4	3	1,0000
NIHSS 5-15 (Aufnahme) (n)	22	20	1,0000
NIHSS 16-20 (Aufnahme) (n)	6	9	0,2600
NIHSS 21-42 (Aufnahme) (n)	6	1	0,1129
Lysetherapie eingeleitet (n)	23	26	0,1255
<b>Bildgebende Parameter (initial)</b>			
Betroffene Seite links (n)	17 *	22	0,0941
Betroffene Seite rechts (n)	18 *	11	0,0805
Vorderes Stromgebiet (n)	35	28	0,4587
Hinteres Stromgebiet (n)	3	5	0,4587
ASPECTS (Median IQR)	10 (2)	10 (0)	0,138
pcASPECTS (Median IQR)	10 (0,5)	10 (1)	1,0000
Anterior-Einteilung (Median IQR)		10 (0,625)	**
Infarktödem Gesamt (Mittelwert)	9,59	8,95	0,174
<b>Verschluss Lokalisation</b>			
<u>Vorderes Stromgebiet</u>	ACI (C1-Segment)	2	
	M1-Segment	33	
	M2-Segment		23
	M3-Segment		1
	A2-Segment		3
	A3-Segment		1
<u>Hinteres Stromgebiet</u>	A. basilaris (B)	3	
	P1-Segment		2
	P2-Segment		3

\*n=3 Basilaris; \*\* Nur in der DMVO-Gruppe

### 3.2. Durchführbarkeit und Zeitintervalle

#### 3.2.1. Zeitintervalle

Die Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte in der Regel nach etwas mehr als eineinhalb Stunden (DMVO 103 min und PLVO 91 min im Mittel). Lediglich die Zeitspanne bis zur Bildgebung in der Gruppe der proximalen Gefäßverschlüsse überschreitet gering die Dauer von zwanzig Minuten. Ansonsten sind sowohl die Spanne bis zur Bildgebung in der DMVO-Gruppe, als auch der Start der Lysetherapie jeweils unter zwanzig Minuten. Bis zum Interventionsbeginn vergehen bei den peripheren Gefäßokklusionen mehr als eineinhalb Stunden (Mittelwert 96,3 min). Hingegen findet die Leistenpunktion zur Rekanalisation eines proximalen Gefäßverschlusses ein bisschen früher statt. Mit einem Mittelwert von 79,4 Minuten liegt dieser unter der maximal vorgegebenen Zeit durch die Society for Neurointerventional Surgery (von max. 90 min). Alle übrigen erhobenen Zeitintervalle überschreiten die Richtschnur der o.g. Gesellschaft. Hierbei stellt das Intervall der Aufnahme bis zur Leistenpunktion mit einem Mittelwert von 115 Minuten (nahezu doppelt so lang) den größten Ausreißer dar (Tabelle 8). Vom Interventionsbeginn bis zur ersten Thrombektomie und von hier aus bis zum Ende des Eingriffes wird jeweils in den beiden Gruppen die Marke einer halben Stunde nicht überschritten. Im Gesamten beträgt die ganze Intervention etwa eine dreiviertel Stunde. Die akquirierten Zeiträume werden mittels einer Time-line in Abbildung 23 dargestellt.

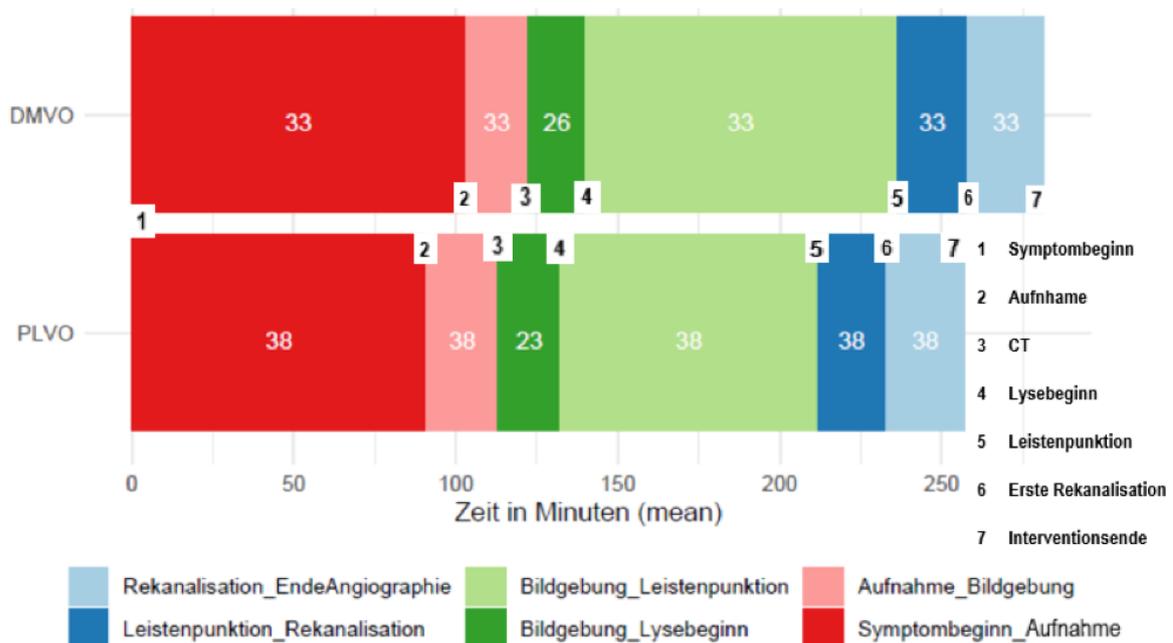


Abbildung 23: Zeitspannen nach Verschlusstyp mit Beobachtungsanzahlen

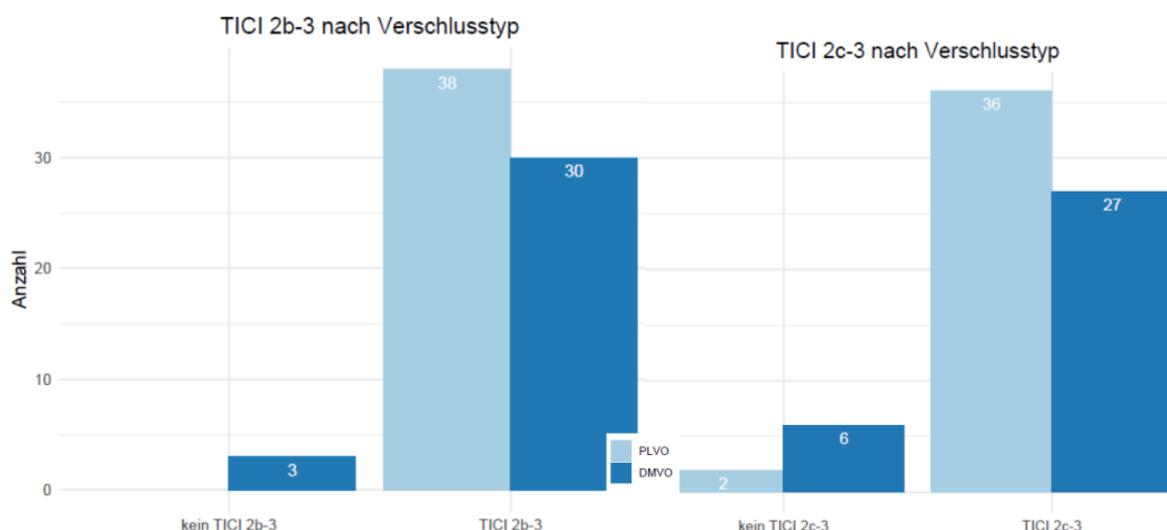
**Tabelle 8:** Vergleich der Zeitintervalle in den beiden Gruppen

<b>Zeitintervalle</b> [Vorgabe der Society for Neurointerventional Surgery]	<b>DMVO</b> (Mittelwert, SD)	<b>PLVO</b> (Mittelwert, SD)
Aufnahme – Bildgebung [< 15 min]	19,5 (12,3)	22,1 (16,4)
Aufnahme – Lysetherapie [< 30 min]	37,4 (17,6)	38,7 (18,3)
Aufnahme – Leistenpunktion [< 60 min]	115 (30,9)**	101 (27,9)
Aufnahme – Rekanalisation [< 90 min]	136 (33,4)	122 (30,3)
Bildgebung – Leistenpunktion [< 90 min]	96,3 (26,8)	79,4 (22,0)*

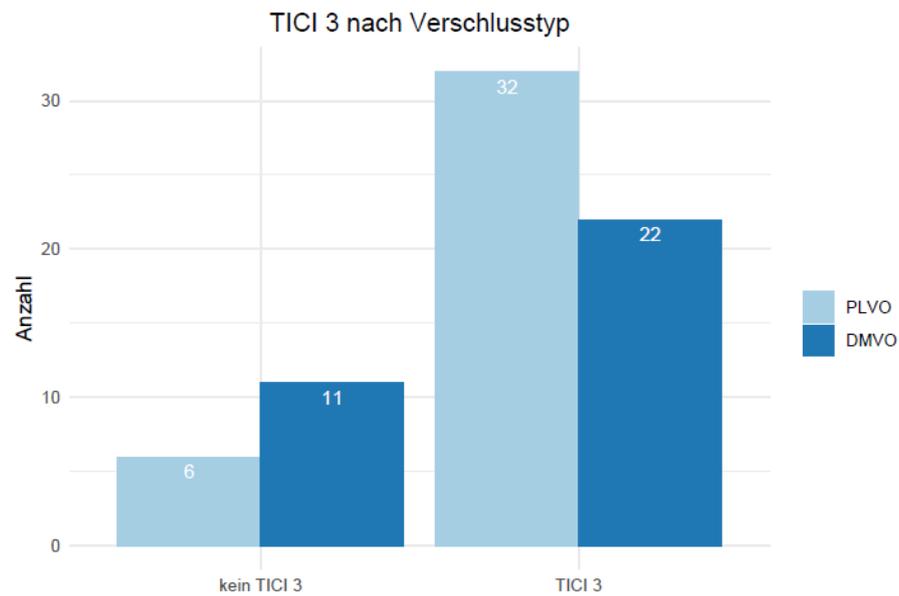
\* Einziger Wert, der unter dem empfohlenen Zeitrahmen liegt; \*\* Maximaler Ausreißer

### 3.2.2. Perfusionsergebnisse und abschließendes Infarktausmaß

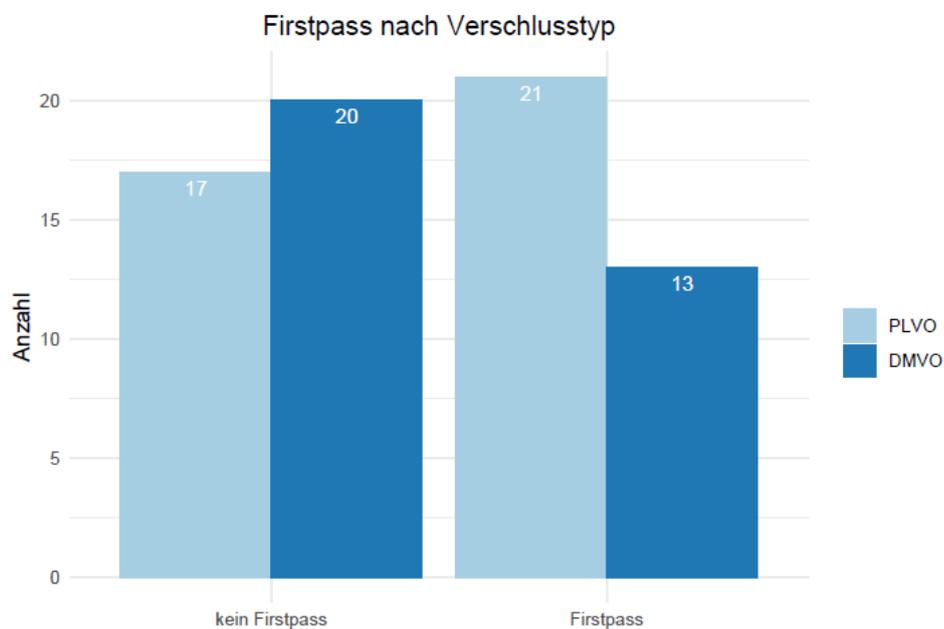
Über 90% aller Behandelten konnten mit einem guten Rekanalisationsergebnis (mind. TICl 2b) die Angiographie verlassen (PLVO 100%, DMVO 91%). In über zwei Drittel der Fälle konnte eine vollständige Rekanalisation (TICl 3) hergestellt werden. Bei 40% der Interventionen an den distalen Verschlüssen konnte bereits nach einem Thrombektomie-Manöver eine vollständige Reperfusion erzielt werden. Der „first pass“ mTICl 3-Effekt war bei etwas mehr als der Hälfte (55%) bei der Eröffnung der proximalen Gefäße nachweisbar. Insgesamt wurden durchschnittlich 1,71 (PLVO) und 1,94 (DMVO) Thrombektomie-Manöver bis zum Interventionsende durchgeführt. Die Abbildung 24 und Abbildung 25 fassen die Ergebnisse der Reperfusion zusammen und die Abbildung 26 verdeutlicht den „first pass“ TICl 3 Effekt mit jeweiliger Einteilung nach Verschlussstyp. Im abschließenden Kontroll CT zeigte sich insgesamt eine sehr geringe Infarktausdehnung, wobei in allen Stromgebieten ein Abschluss Score von Neun im Median abgrenzbar ist.



**Abbildung 24:** Anzahl der Perfusionsergebnisse (TICl 2b-3/2c-3) nach Thrombektomie



**Abbildung 25:** Vollständige Rekanalisation (TICI 3) nach Verschlusstyp



**Abbildung 26:** Rate an "first pass" TICI3 nach Verschlusstyp

### 3.2.3. Einfluss auf das Perfusionsergebnis

Aufgrund der Ergebnisse können nur die sehr guten Ergebnisse (TICI 2c und 3) sowie die perfekten Ergebnisse (TICI 3) als Regressand agieren. Die Eingabe der guten Ergebnisse (TICI 2b, 2c und 3) ist bei lediglich drei Fällen auf die das nicht zutrifft, nicht sinnvoll, da der „iteratively reWeighted Least Square“ (IWLS) Algorithmus nicht konvergieren kann.

Das Ergebnis der binären logistischen Regression hebt einen signifikanten negativen Einfluss auf die Ergebnisse der Rekanalisation (sehr gut/perfekt) durch die Anzahl der durchgeführten Thrombektomie-Manöver hervor. Ferner zeigt sich ebenfalls ein signifikanter negativer Einfluss bei den sehr guten Ergebnissen (TICI2c/3) durch die Zeitspanne von Beginn der Intervention bis zur ersten Rekanalisation. In Abbildung 27 ist das vollständige Ergebnis der Regressionsanalyse aufgeführt.

```
## Call:
## glm(formula = TICI_sehrgut_binary ~ Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric +
##     Leistenpunktion_Rekanalisation_numeric + Rekanalisationen_numeric +
##     Verschluss_typ_binary, family = "binomial", data = data)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.9838  0.1176  0.2232  0.3332  1.6774
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)      6.71951    1.92377   3.493 0.000478 ***
## Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric  0.04748    0.02891   1.643 0.100481
## Leistenpunktion_Rekanalisation_numeric    -0.09388    0.04601  -2.040 0.041317 *
## Rekanalisationen_numeric                 -1.76798    0.67943  -2.602 0.009263 **
## Verschluss_typ_binary1                    -1.35251    1.08204  -1.250 0.211310
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Call:
## glm(formula = TICI_perfekt_binary ~ Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric +
##     Leistenpunktion_Rekanalisation_numeric + Rekanalisationen_numeric +
##     Verschluss_typ_binary, family = "binomial", data = data)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -2.4714  0.2983  0.4896  0.6211  1.6760
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)      4.20865    1.01977   4.127 3.67e-05 ***
## Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric  0.01033    0.01609   0.642 0.52113
## Leistenpunktion_Rekanalisation_numeric    -0.04808    0.03207  -1.499 0.13386
## Rekanalisationen_numeric                 -0.99825    0.37527  -2.660 0.00781 **
## Verschluss_typ_binary1                    -0.91633    0.65478  -1.399 0.16168
```

Abbildung 27: Regressionsanalyse von Einflussfaktoren auf die Rekanalisation

#### 3.2.4. Zusammenfassung des zeitlichen Aspektes und der Durchführbarkeit

Insgesamt ist ein signifikanter Unterschied im Intervall der Bildgebung bis zur Leistenpunktion (Mittelwert: DMVO 96,3 min versus PLVO 79,4 min) hervorzuheben. Die empfohlene Zeitspanne (unter der Berücksichtigung, dass die Zeitspanne die primäre Anfertigung der Bildaufnahmen durch ein peripheres Haus und die Transportzeit zum Neurozentrum beinhaltet) wird in der PLVO-Gruppe eingehalten. Die DMVO-Gruppe weist hier eine geringe Abweichung von durchschnittlich 6,3 Minuten auf. Alle übrigen Zeiten übertreffen die Empfehlungen der Society of Neurointerventional Surgery. Der größte Ausreißer mit einer nahezu doppelt so großen Zeitspanne stellt das Zeitintervall der Aufnahme bis zur Leistenpunktion in der DMVO-Gruppe dar. Weitere signifikante Unterschiede des zeitlichen Aspektes sind nicht nachweisbar. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen lassen sich mäßige Abweichungen in den Zeitspannen des Symptombeginns bis zur Aufnahme und der Bildgebung bis zum Leistenstich (Abweichungen > 15 min) feststellen. Die übrigen Intervalle lassen keine größeren Abweichungen (< 5 min) erkennen. Gute Resultate nach den Interventionen (mind. mTICI 2b) sind in über 90% der Fälle nachweisbar. Eine vollständige Rekanalisation wird stets angestrebt und ist in über zwei Drittel der Fälle erreicht worden. Hier war in über der Hälfte der Fälle (in beiden Gruppen) nur ein Thrombektomie-Manöver erforderlich („first pass“ TICI 3). Im Abschluss-CT lässt sich eine geringe Demarkation eines Infarktes in maximal einer Region der entsprechenden Scoring-Systeme abgrenzen. Die Resultate nach der Intervention (Wiedereröffnungsrate) und im Kontroll-CT (Infarktdemarkation) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Regressionsanalyse weist einen signifikanten negativen Einfluss der Anzahl der Thrombektomie-Manöver auf das Resultat der Reperfusion bei beiden Verschlusstypen. So fällt die wiederholte Manipulation durch den Stent-Retriever nicht unbedingt mit einer höheren Rate an Wiedereröffnungen zusammen. Zudem herrscht ein signifikanter Einfluss der Zeitspanne des Interventionsbeginns bis zur ersten Rekanalisation auf das Erreichen einer Reperfusion TICI2c/3. Das negative Vorzeichen besagt hierbei, dass sich der zunehmende Zeitanspruch bis zur ersten Rekanalisation negativ auf den Eintritt eines sehr guten Ergebnisses auswirkt. Die Tabelle 9 fasst die Sicherheitsaspekte zusammen und die Resultate der Regression befinden sich in Abbildung 27.

#### 3.2.5. Fazit zur technischen Durchführbarkeit und den Zeitintervallen

Die endovaskuläre Therapie zur Eröffnung von peripheren Gefäßverschlüssen liefert im direkten Vergleich mit der PLVO-Gruppe vergleichbar gute Ergebnisse in der Reperfusion und gleich gute bildmorphologische Resultate im Kontroll-CT mit einem geringen finalen Infarktausmaß. Die interventionellen Zeitintervalle sind nahezu identisch. Somit ist die

mechanische Rekanalisation bei distal gelegenen Pathologien technisch durchführbar und zeitlich nicht aufwendiger als die Thrombektomie in den proximalen Segmenten.

**Tabelle 9:** Zusammenfassung der Durchführbarkeit und der Zeitintervalle

<b>Zeitintervalle</b> [Vorgabe der Society for Neurointerventional Surgery]	<b>PLVO</b> (Mittelwert, SD)	<b>DMVO</b> (Mittelwert, SD)	<b>p</b>
Aufnahme – Bildgebung [< 15 min]	22,1 (16,4)	19,5 (12,3)	0,35
Aufnahme – Lysetherapie [< 30 min]	38,7 (18,3)	37,4 (17,6)	0,616
Aufnahme – Leistenpunktion [< 60 min]	101 (27,9)	115 (30,9)**	0,0527
Aufnahme – Rekanalisation [< 90 min]	122 (30,3)	136 (33,4)	0,0748
Bildgebung – Leistenpunktion [< 90 min]	79,4 (22,0)*	96,3 (26,8)	<b>0,00401</b>

\* Einziger Wert, der unter dem empfohlenen Zeitrahmen liegt; \*\* Maximaler Ausreißer

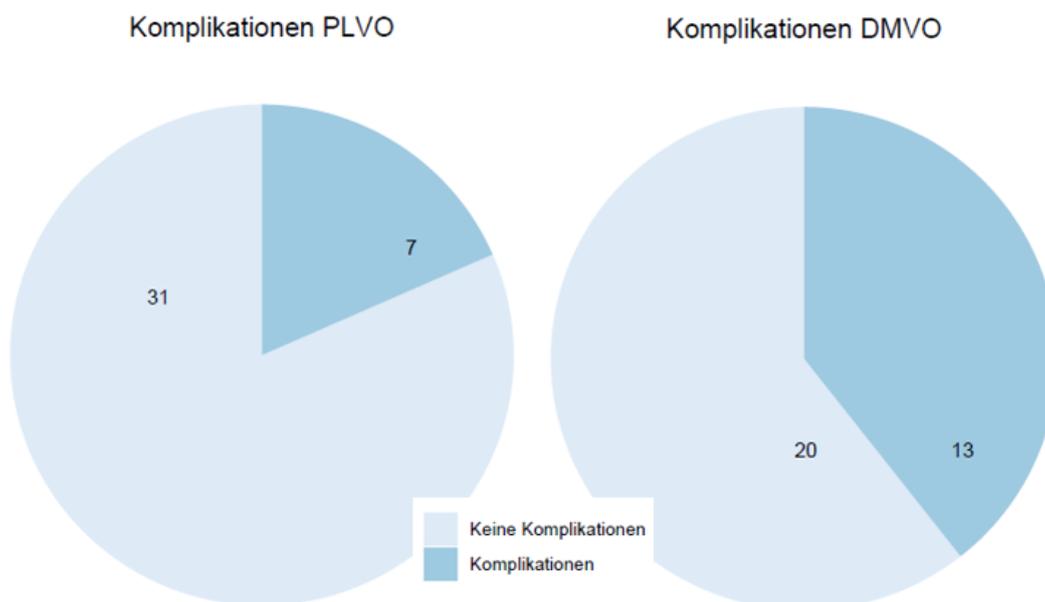
<b>Kriterien</b>	<b>PLVO</b>	<b>DMVO</b>	<b>p</b>
<b>Zeitintervalle</b> (Mittelwert, SD)			
Symptombeginn – Aufnahme	91 (57,4)	103 (56,8)	0,507
Aufnahme – Bildgebung	22,1 (16,4)	19,5 (12,3)	0,35
Bildgebung – Lysetherapie	19,1 (14,0)	17,3 (8,03)	0,976
Bildgebung – Leistenpunktion	79,4 (22,0)	96,3 (26,8)	<b>0,00401</b>
Leistenpunktion – Erste Rekanalisation	21,1 (11,1)	21,9 (12,3)	0,922
Erste Rekanalisation – Interventionsende	24,5 (17,7)	24,7 (27,7)	0,393
Leistenpunktion – Interventionsende	45,6 (20,2)	45,7 (34,2)	0,39
<b>Anzahl der Thrombektomie Manöver</b>	1,71 (1,04)	1,94 (1,25)	0,313
<b>mTICI</b> (n %)			
mTICI 2b/2c/3	38 (100%)	30 (91%)	0,0955
mTICI 2c/3	36 (95%)	27 (82%)	0,1335
mTICI 3	32 (84%)	22 (67%)	0,1010
„first pass“ mTICI 3	21 (55%)	13 (40%)	0,2356
<b>Bildgebende Parameter</b> (Median IQR)			
ASPECTS (Abschluss)	9 (3)	9 (2,25)	0,477
pcASPECTS (Abschluss)	10 (0,5)	10 (1)	1,000
Anterior-Einteilung (Abschluss)*		7,5 (5,62)	
Alle Stromgebiete	9 (3)	9 (2)	0,566

\*nur in der DMVO-Gruppe

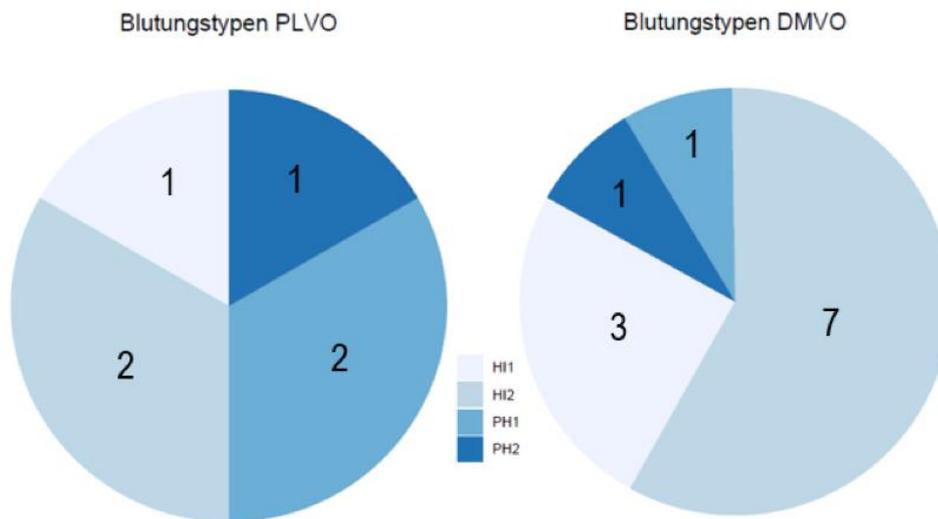
### 3.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie

#### 3.3.1. Komplikationsrate (periprozedurale und Blutungs-Komplikation)

Hierbei werden peri- und postprozedurale Komplikationen zusammengefasst. Jedoch geht eine Verschlechterung der Gesamtsituation und dementsprechend ein schlechteres Outcome mit dem Auftreten einer symptomatischen Blutung einher. In zwanzig Fällen der Gesamtheit kam es zu Komplikationen (ca. 28%). Hiervon konnten fast doppelt so viel der Gruppe der DMVO zugeordnet werden (n=7 PLVO versus n=13 DMVO in Abbildung 28). Lediglich nur ein Fall einer intraprozeduralen Komplikation war bei der PLVO-Gruppe abgrenzbar, hingegen fünf Fälle in der Gruppe der distalen Verschlüsse. Alle interventionell aufgetretenen Gefäßperforationen befanden sich in der DMVO-Gruppe. Hämorrhagische Infarzierungen waren häufiger in der DMVO-Gruppe (n=7) vertreten, insbesondere die petechialen Blutungen ohne Nachweis eines raumfordernden Effektes (HI2). Die Abbildung 29 zeigt jeweils mittels eines Kreisdiagrammes die Verteilung der verschiedenen Blutungstypen nach Verschlusstyp. Symptomatische Blutungen konnten bei zwei Betroffenen in der Gruppe der proximalen Thrombektomien eruiert werden. Die Verschlechterung der Klinik aufgrund der Blutung konnte bei drei Fällen in der Gruppe der peripheren Gefäßverschlüsse verzeichnet werden. Somit herrscht hinsichtlich der schwerwiegenden Komplikation einer symptomatischen Blutung kein signifikanter Unterschied zwischen den Verschlusstypen.



**Abbildung 28:** Komplikationsrate nach Verschlusstyp (PLVO und DMVO)



**Abbildung 29:** Blutungstypen in den verschiedenen Verschlussstypen (Anzahl n)

### 3.3.2. Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

Die Regressionsanalyse gibt einen signifikanten Einfluss des Zeitintervalls der Bildgebung bis zur Leistenpunktion auf das Auftreten einer Komplikation wider – unabhängig vom Verschlussstyp. Aufgrund des positiven Vorzeichens ist die Zunahme dieser Zeitspanne mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Komplikationsauftretens assoziiert. Die übrigen untersuchten Parameter (Interventionszeiten, Ergebnisse der Rekanalisation, Anzahl der Thrombektomien und Ausprägung des gefährdeten Gewebes) zeigen keine signifikanten Beeinträchtigungen. Die Abbildung 30 gibt die Resultate der Regressionsanalyse wieder, hierbei entsprechen die Parameter TICI\_nominal 2-5 dem TICI Score 2a bis 3.

```
## Call:
## glm(formula = Komplikation_binary ~ TICI_nominal + Rekanalisationen_numeric +
##   Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric + Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric +
##   Bildgebung_Leistenpunktion_numeric + Tmax_numeric + Verschluss_typ_binary,
##   family = "binomial", data = data %>% rename(Tmax_numeric = gebiet_Tmax_numeric))
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.69731  -0.71825  -0.48849   0.00023   2.34442
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)  1.489e+01  3.956e+03  0.004  0.997
## TICI_nominal2 -5.636e-01  4.837e+03  0.000  1.000
## TICI_nominal3 -1.684e+01  3.956e+03 -0.004  0.997
## TICI_nominal4 -1.960e+01  3.956e+03 -0.005  0.996
## TICI_nominal5 -1.854e+01  3.956e+03 -0.005  0.996
## Rekanalisationen_numeric  4.259e-02  4.275e-01  0.100  0.921
## Leistenpunktion_Ende_Angiographie_numeric  2.140e-02  1.473e-02  1.454  0.146
## Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric -6.386e-03  6.449e-03 -0.990  0.322
## Bildgebung_Leistenpunktion_numeric  3.433e-02  1.619e-02  2.120  0.034 *
## Tmax_numeric -1.321e-01  1.434e-01 -0.921  0.357
## Verschluss_typ_binary1  8.333e-01  8.221e-01  1.014  0.311
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

**Abbildung 30:** Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate

### 3.3.3. Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Insgesamt treten sowohl periprozedurale Komplikationen, als auch Hämorrhagien häufiger in der DMVO-Gruppe auf. Die Komplikation einer Gefäßverletzung/-perforation ereignete sich lediglich bei der endovaskulären Therapie von distalen Gefäßverschlüssen. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sicherheit (definiert als das allgemeine Komplikationsereignis) ist zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar. Auch das Auftreten einer symptomatischen Blutung ist ähnlich selten mit einer Quote von unter zehn Prozent. Einen erheblichen Einfluss auf die Komplikationsrate weist das Zeitintervall der Bildgebung bis zum Beginn der Intervention auf. Ist diese Zeitspanne erweitert, so ergibt sich ein signifikanter Einfluss auf den Auftritt einer Komplikation – unabhängig des Verschlusstyps. Die Tabelle 10 stellt den Überblick der Komplikationen und den Vergleich der beiden Gruppen dar. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Abbildung 30 wiederzufinden.

### 3.3.4. Fazit der Sicherheitsaspekte bei der endovaskulären Therapie von DMVOs

Komplikationen treten zwar häufiger in der DMVO-Gruppe auf und Gefäßperforationen waren lediglich in der DMVO-Gruppe nachweisbar. Aber ein signifikanter Unterschied beim generellen Eintreffen einer Komplikation und im Hinblick auf eine symptomatische Blutung, einer schwerwiegenden Komplikation entsprechend, zeigt sich hierbei im direkten Vergleich nicht. Somit ist die endovaskuläre Therapie bei distalen Verschlüssen der Hirnarterien bezogen auf die o.g. Sicherheitsaspekte im direkten Vergleich mit der PLVO-Gruppe als sicher anzusehen. Die Zeitspanne der Bildgebung bis zur Leistenpunktion wirkt sich signifikant auf das Auftreten einer Komplikation aus. Die übrigen untersuchten Parameter zeigen keinen signifikanten Einfluss.

**Tabelle 10:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Sicherheitsaspekte

Kriterien	PLVO	DMVO	p
<b>Komplikationsrate (Periprozedural + Blutungen)</b>	18% (n=7)	39% (n=13)	0,0660
<b>Periprozedurale Komplikationen</b>			
Auftritt einer periprozeduralen Komplikation	3% (n=1)	15% (n=5)	0,0900
Vasospasmus	0%	3% (n=1)	
Dissektion	3% (n=1)	0%	
KM-Extravasat/Perforation	0%	12% (n=4)	
<b>Blutung</b>			
Alle Blutungen	16% (n=6)	36% (n=12)	0,0589
HI1	3% (n=1)	9% (n=3)	1,0000
HI2	5% (n=2)	21% (n=7)	0,6199
PH1	5% (n=2)	3% (n=1)	0,2451
PH2	3% (n=1)	3% (n=1)	1,0000
<b>Symptomatische Blutung*</b>	5% (n=2)	9% (n=3)	0,6579

\*schwerwiegende Komplikation einhergehend mit einer akuten klinischen Verschlechterung (NIHSS steigt um wenigstens vier Punkte)

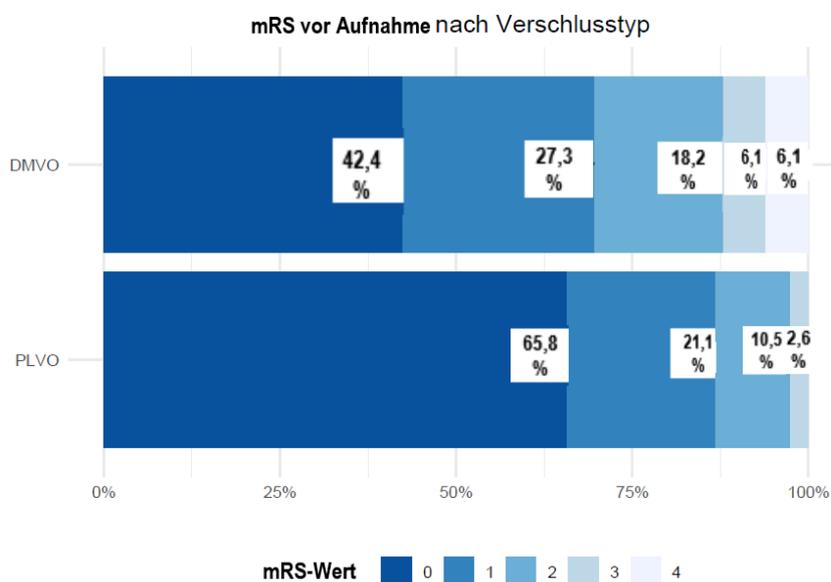
### 3.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis

#### 3.4.1. Klinisches Outcome (mRS)

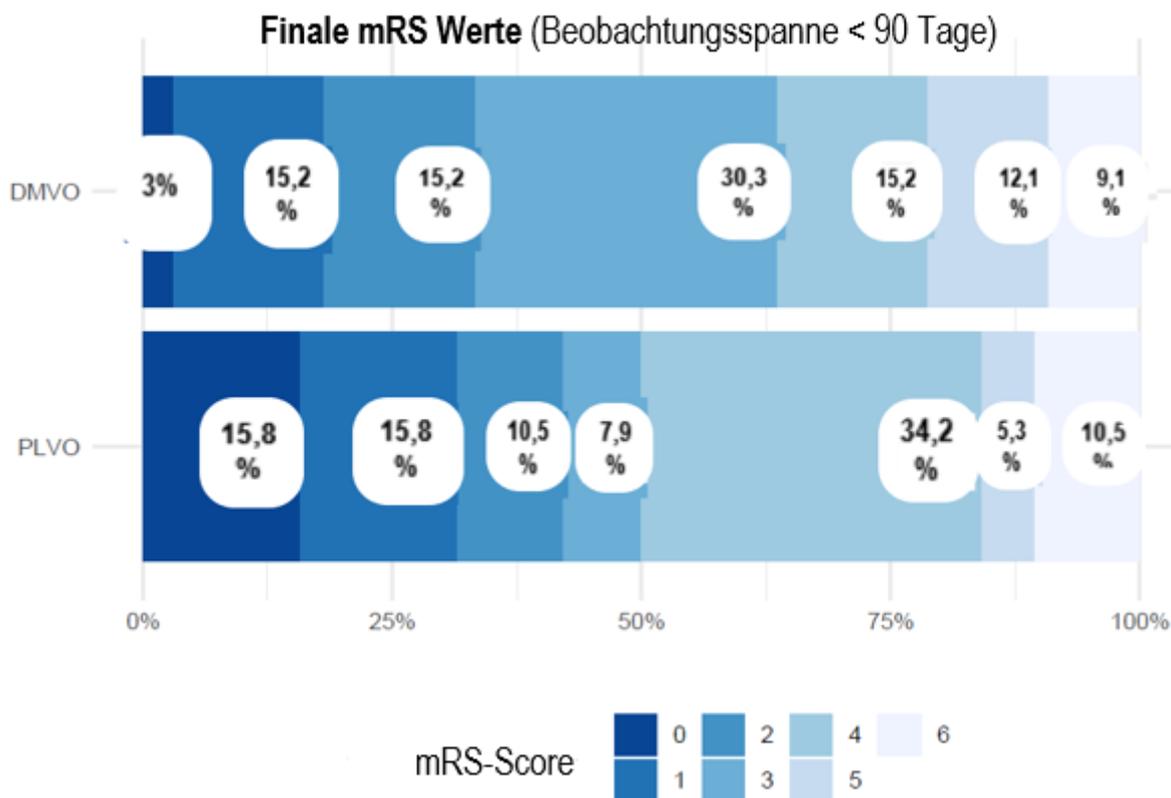
Der Mittelwert des mRS-Endwertes beträgt in der PLVO-Gruppe 2,87 (SD 1,93) und in der DMVO-Gruppe 3,12 (SD 1,60). Sehr gute Endresultate (mRS 0-1) sind etwas häufiger bei den rekanalisierten Großgefäß-Verschläßen abgrenzbar (n=13 versus n=6). Etwa 40% der Behandelten weisen ein gutes Outcome im Beobachtungszeitraum auf (mRS 0-2; 42% PLVO, 36% DMVO). Definiert man mRS 0-3 als ein akzeptables Ergebnis, so wird dies in über der Hälfte der Fälle bei beiden Verschlusstypen erreicht. Keinerlei neu aufgetretenen Beeinträchtigungen bei Entlassung sind immerhin bei 13% in der DMVO- und bis zu 18% in der PLVO-Gruppe nachweisbar. Betrachtet man die Verschiebung der mRS-Werte zwischen dem prähospitalen und endgültigen Wert um maximal zwei Punkte, so ähneln die Ergebnisse der Gruppen in den Resultaten der dichotomen Einteilung der akzeptablen Werte (mRS 0-3). Die Ergebnisse einer Verschiebung um maximal einen mRS Punkt befinden sich zwischen den Resultaten der guten (mRS 0-2) und sehr guten (mRS 0-1) Ergebnisse in der dichotomen Einteilung. Die Resultate der dichotomen und der Verschiebung sind in Tabelle 11 gegenüber gestellt. Etwa ein Zehntel der Personen ist im Beobachtungszeitraum von bis zu 90 Tagen verstorben (11% PLVO, 9% DMVO). Die Abbildungen 31 und 32 zeigen die Verteilungen der verschiedenen mRS-Werte vor der Aufnahme und den abschließend erhobenen Wert nach Verschlusstyp.

**Tabelle 11:** Ergebnisse der finalen mRS-Werte (Dichotom/Shift)

Kriterien	PLVO	DMVO	Kriterien	PLVO	DMVO
mRS 0-3 (n %)	20 (53%)	21 (64%)	mRS Shift um 2 (n %)	22 (58%)	22 (67%)
mRS 0-2 (n %)	16 (42%)	12 (36%)	mRS Shift um 1 (n %)	14 (37%)	9 (27%)
mRS 0-1 (n %)	13 (34%)	6 (18%)			



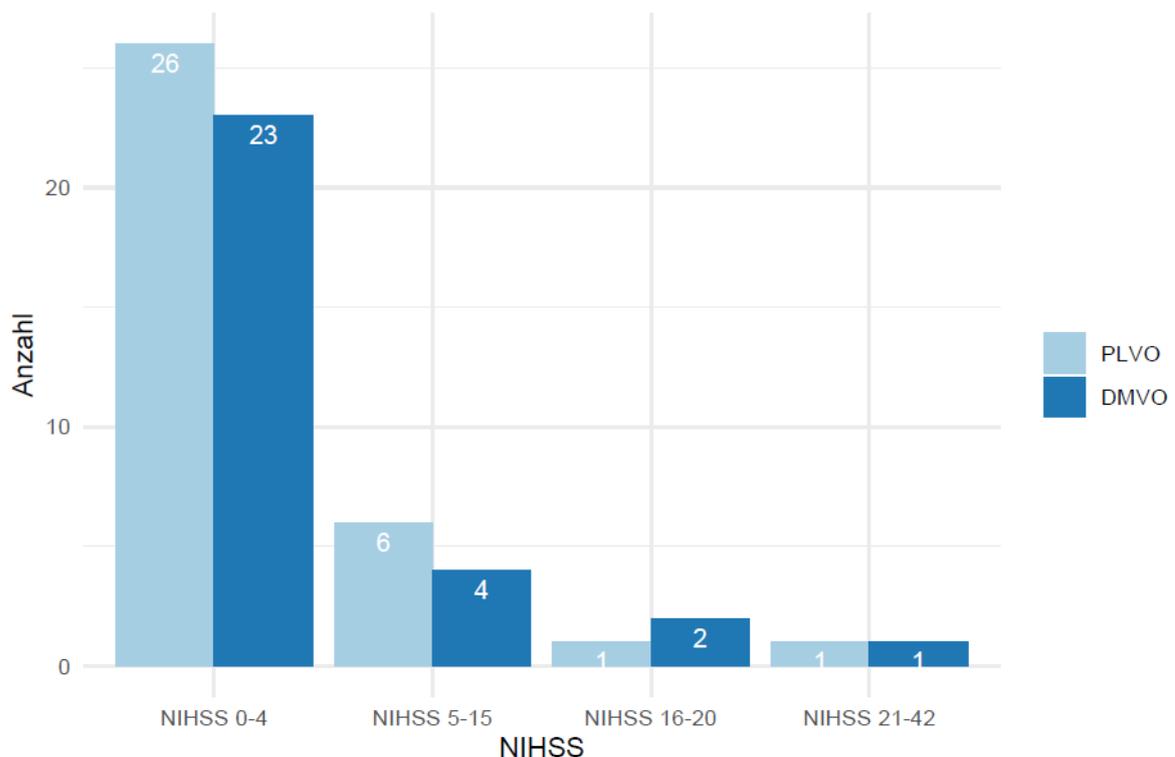
**Abbildung 31:** Grafische Darstellung der mRS-Werte vor dem Schlaganfall



**Abbildung 32:** Grafische Verteilung der finalen mRS-Werte

### 3.4.2. Funktionelles Outcome (NIHSS)

Beide Gruppen weisen bei Entlassung einen niedrigen NIHSS-Wert von 2,5 im Median auf. Fast 70% der Patientinnen und Patienten verlassen das Krankenhaus mit einer leichten verbliebenen Symptomatik (NIHSS bei Entlassung 0-4). Bei beiden Verschlusstypen ist am Ende ein Fall sehr schwer betroffen (NIHSS 21-42). Bei allen ist im Gesamten eine Verbesserung der neurologischen Funktion zu eruieren. Hierbei zeigt sich im Median ein Abfall des NIHSS-Wertes am Ende um sieben Punkte in der Gruppe der proximalen Verschlüsse und um sechs Punkte in der Gruppe der distalen Okklusionen. Das Säulendiagramm in Abbildung 33 stellt die Aufteilung nach der NIHSS-Schweregrad-Einteilung und nach dem Verschlusstyp dar. Insgesamt sind die NIHSS Abschluss Daten von 34 Betroffenen in der PLVO-Gruppe und 30 Betroffene in der DMVO Gruppe erhoben worden. Die übrigen Personen sind im Beobachtungszeitraum verstorben.



**Abbildung 33:** NIHSS Schweregrad bei Entlassung nach Verschlusstyp

### 3.4.3. Bildgebende Veränderungen und Zusammenhänge des Outcomes

Das Abschluss-CT zeigt in allen Stromgebieten ein gutes Ergebnis mit einer Demarkation eines Infarktes in maximal einer Region (Median). Im hinteren Stromgebiet ist keine Infarktdemarkation im Kontroll-CT nachweisbar. Betrachtet man die Tmax der CT-Perfusion aller Stromgebiete zusammen, welches im Vorfeld als das gefährdete Gewebe definiert wurde, ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen. Im direkten Vergleich sind doppelt so viel Areale in der PLVO-Gruppe gefährdet (Median 3,5 PLVO versus 7 DMVO). Die isolierte Betrachtung des hinteren Stromgebietes zeigt bei deutlich weniger Daten ebenfalls einen Unterschied im Ausmaß der Tmax. Ein übereinstimmendes/analogenes Ergebnis findet sich dementsprechend auch in der Beschreibung der Ausprägung des geretteten Gewebes, welches das Delta der Abschlusssaufnahme und der Tmax darstellt. Die isolierte Volumenanalyse der Veränderungen im Medialstromgebiet mit der Gegenüberstellung von distalen und proximalen Verschlüssen verdeutlicht nochmals das Ausmaß der Tmax. Hierbei ist in der PLVO-Gruppe mit einem Volumen von 223 ml im Mittel, etwas mehr als zwei Drittel des Gesamtvolumens bedroht. Wohingegen Thromben in den peripheren Mediasegmenten – mit maximal einem Drittel des Volumens – ein deutlich kleineres Areal in Gefahr der Infarzierung bringen. Die Abschluss-Volumetrie macht deutlich, dass in der PLVO-Gruppe des vorderen Stromgebietes mehr als 70% und bei den distalen Mediaverschlüssen mehr als 60% des vulnerablen Gewebes gerettet werden konnte. Die Korrelationsanalyse bezüglich des Outcomes zwischen den beiden Verschlusstypen

verdeutlicht keine wesentlichen Unterschiede. Dabei ist der Zusammenhang der Entlassungswerte vom mRS-Wert und dem NIHSS Score anterograd und beide weisen eine gegenläufige Beziehung zum endgültig geretteten Gewebe auf. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Abbildung 34 dargestellt.

PLVO			
##	mrs_entlassung	NIHSS_entlassung	Delta_Tmax
## mrs_entlassung	1.0000000	0.6894362	-0.1888224
## NIHSS_entlassung	0.6894362	1.0000000	-0.2223108
## Delta_Tmax	-0.1888224	-0.2223108	1.0000000

DMVO			
##	mrs_entlassung	NIHSS_entlassung	Delta_Tmax
## mrs_entlassung	1.0000000	0.6571515	-0.4532973
## NIHSS_entlassung	0.6571515	1.0000000	-0.3752036
## Delta_Tmax	-0.4532973	-0.3752036	1.0000000

**Abbildung 34:** Ergebnisse der Korrelationsanalyse des Outcomes

#### 3.4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse bei Entlassung/Outcome

Es bestehen im direkten Vergleich bei der Bewertung des klinischen Outcomes anhand des mRS-Wertes keine signifikanten Unterschiede bei den jeweiligen Verschlusstypen. Über ein Drittel der Patienten weisen hierbei ein gutes Outcome (mRS 0-2) auf, wobei hiervon wiederum mindestens ein Drittel der Fälle in den jeweiligen Gruppen ein perfektes Outcome in der beobachtenden Zeitspanne aufzeigen (Entlass-Status entspricht dem Status vor dem Schlaganfall). Auch in Bezug auf die Mortalität besteht kein signifikanter Unterschied. Im direkten Vergleich der verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten (Dichotomie und Shift-Analyse) ähneln die Resultate der mRS-Verschiebung um maximal zwei Punkte denen des akzeptablen Outcomes (über 50%) der dichotomen Einteilung (mRS 0-3). Die Ergebnisse der Gruppe mit einem Shift um maximal einen Wert bewegen sich zwischen den Resultaten eines sehr guten (mRS 0-1) und eines guten Outcomes (mRS 0-2). In beiden Gruppen liegt bei etwa 70% der Fälle bei Entlassung lediglich eine leichte Symptomatik vor (NIHSS 0-4). Der NIHSS Wert bei Entlassung liegt in beiden Gruppen im Median bei 2,5 und insgesamt ist ein Rückgang um sieben Punkte in der PLVO-Gruppe und um sechs Punkte in der DMVO-Gruppe vom Anfangswert zu sehen. Auch die Zuweisungen in den übrigen NIHSS Schweregrade-Gruppen bei Entlassung verteilen sich ähnlich. Bezüglich des funktionellen Outcomes ist zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied abgrenzbar. Bei den

bildgebenden Parametern ist das Ausmaß des gefährdeten Gewebes (Tmax) in der PLVO-Gruppe nahezu doppelt so groß, wohingegen das endgültige Infarktausmaß im Kontroll-CT nahezu identisch ist. Somit zeigen sich sowohl hinsichtlich der Ausprägung der bedrohten Areale, als auch im Ausmaß des final geretteten Gewebes signifikante Unterschiede. Betrachtet man die hintere Zirkulation separat so ist zwar ein sehr niedriger p-Wert abgrenzbar, unterscheidet sich jedoch nicht signifikant. Die Volumetrie-Ergebnisse im Hinblick auf das vordere Stromgebiet/Mediastromgebiet verdeutlichen die o.g. Ergebnisse und zeigen, dass durch die Therapie fast drei Viertel des initial betroffenen Hirnvolumens gerettet werden konnte. Die Korrelationsanalyse zeigt, dass im Falle eines guten Outcomes mit einem niedrigen mRS-Endwert mit folgenden Aspekten zu rechnen ist. Einmal mit einem niedrigen NIHSS-Score (anterograde Richtung) und zum anderen mit einem großen Ausmaß bezüglich des geretteten Gewebes (Abschluss-CT Tmax, retrograde Richtung) zu rechnen ist. Tabelle 12 fasst die erhobenen Outcome-Parameter für die jeweiligen Verschlussstypen zusammen.

#### 3.4.5. Fazit der Outcome-Parameter

Über ein Drittel der Betroffenen weisen ein gutes Outcome auf (mRS 0-2) und über zwei Drittel verlassen die Klinik mit einer verbliebenen leichten Symptomatik (NIHSS 0-4). Bezüglich des klinischen und funktionellen Outcomes sind keine signifikanten Unterschiede zur PLVO-Gruppe abgrenzbar. Die Mortalitätsrate beträgt in beiden Untersuchungsgruppen etwa zehn Prozent. Die Resultate der Shift-Analyse um höchstens zwei und einen Punkt entsprechen nicht den Ergebnissen der dichotomen Einteilung (mRS 0-2 und mRS 0-1). Hinsichtlich der Bildgebung zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Ausmaß des Infarktgefährdetem Areals. Die Ausprägung ist bei distalen Verschlüssen lediglich halb so groß. Jedoch ergeben sich nach der endovaskulären Therapie in Bezug auf das endgültige Infarktausmaß keine signifikanten Auffälligkeiten, welches bei geringer Ausprägung als ein bildmorphologisch gutes Ergebnis anzusehen ist. Ein gutes klinisches Outcome (niedriger mRS-Wert) geht meist mit einem guten funktionellen Outcome (niedriger NIHSS-Wert) einher und i.d.R. ist ein großes gefährdetes Areal durch die Thrombektomie gerettet worden. Im Gesamten ist die mechanische Thrombektomie von distalen Gefäßverschlüssen mit einem guten klinischen und funktionellen Outcome, niedriger Mortalitätsrate und einer geringen Infarktdemarkation im Abschluss-CT assoziiert.

**Tabelle 12:** Zusammenfassung und Vergleich der Outcome-Parameter

Kriterien	PLVO	DMVO	p
<b>NIHSS akut</b> (Median, IQR)	11 (10,2)	12 (10)	0,725
<b>NIHSS Entlassung</b> (Median, IQR)	2,5 (3)	2,5 (3)	0,849
<b>NIHSS Delta</b> (Akut – Entlassung)	7 (6,5)	6 (9,5)	0,504
<b>NIHSS 0-4</b> (Entlassung n)	26	23	1,0000
<b>NIHSS 5-15</b> (Entlassung n)	6	4	0,7414
<b>NIHSS 16-20</b> (Entlassung n)	1	2	0,5903
<b>NIHSS 21-42</b> (Entlassung n)	1	1	1,0000
<b>mRS vor Aufnahme</b> (Median, IQR)	0 (1)	1 (2)	<b>0,0307</b>
<b>mRS Entlassung**</b> (Median, IQR)	3,5 (3)	3 (2)	0,699
<b>mRS 0-3</b> (Entlassung) (n %)	20 (53%)	21 (64%)	0,4705
<b>mRS 0-2</b> (Entlassung) (n %)	16 (42%)	12 (36%)	0,6365
<b>mRS 0-1</b> (Entlassung) (n %)	13 (34%)	6 (18%)	0,1802
<b>mRS Delta</b> (Entlassung – zu Hause)	2 (3)	2 (2)	0,654
<b>mRS Shift um 1</b> (n %)	14 (37%)	9 (27%)	0,4520
<b>mRS Shift um 2</b> (n %)	22 (58%)	22 (67%)	0,4736
<b>Kein mRS Shift</b>	7 (18%)	4 (13%)	0,5270
<b>Mortalität (mRS6)</b> (n %)	4 (11%)	3 (9%)	1,0000
<b>Bildgebende Parameter</b>			
<b>Tmax</b> (Median IQR, Ausnahme Volumen, hier Mittelwert und SD in ml)			
ASPECTS	4 (3)	7 (1,25)	<b>0,0000626</b>
ASPECTS (Volumen)	223 (66)	130 (48,8)	<b>0,00000207</b>
pCASPECTS	0 (3)	8 (1)	0,0685
Anterior Einteilung		1,25 (3,12)	
Alle Stromgebiete	3,5 (3)	7 (3)	<b>0,00000701</b>
<b>Abschluss CT</b>			
ASPECTS	9 (3)	9 (2,25)	0,477
ASPECTS (Volumen)	60,8 (92)	51 (68,9)	0,923
pCASPECTS	10 (0,5)	10 (1)	1
Anterior Einteilung		7,5 (5,62)	
Alle Stromgebiete	9 (3)	9 (2)	0,566
<b>Gerettetes Gewebe</b> (Abschluss CT - Tmax)			
ASPECTS	4 (2,75)	2 (2)	<b>0,000599</b>
ASPECTS (Volumen)	162 (88,5)	78,6 (74,5)	<b>0,000278</b>
pCASPECTS	9 (3)	1 (1)	0,0719
Anterior Einteilung		5 (1,25)	
Alle Stromgebiete	4 (2,5)	2 (2)	<b>0,000117</b>
<b>Betroffenes ASPECTS Volumen initial</b>			
	38 (73,7)	16,3 (36,6)	0,195
<b>Differenz von initialen zum Abschluss CT</b>			
ASPECTS	0 (1)	1 (1,25)	0,558
pCASPECTS	0 (0)	0 (0)	
Anterior Einteilung		2,5 (5)*	
Alle Stromgebiete	0 (1)	0 (1)	0,532

\*nur in der DMVO-Gruppe \*\* mRS Entlassung = Erhobener mRS Wert in den ersten 90 Tagen nach Therapie

### **3.5. Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO)**

#### 3.5.1. Klinisches und funktionelles Outcome (binäre Regressionsanalyse)

In der binären logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich eines guten klinischen Outcomes (Endgültiger mRS-Score 0-2) sowie des funktionellen Outcomes (Entlassung mit einem NIHSS-Wert 0-4) ist kein signifikanter Einflussfaktor abgrenzbar. Soweit es bei fehlender Signifikanz zu beurteilen ist, üben jedoch ein gutes Ergebnis der Reperfusion (TICI2b-3) und der Einsatz einer Lysetherapie in beiden o.g. Analysen einen positiven Einfluss aus. Wohingegen sich das verlängerte Zeitintervall bis zur ersten Rekanalisation stets als schlechter Einflussfaktor auf ein gutes Outcome erweist. Ein hoher initialer NIHSS-Wert, als Ausdruck einer schweren neurologischen Beeinträchtigung, wirkt sich ebenfalls negativ auf das klinische Outcome aus. Die nicht signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 36 im Anhang (7.5.) wiederzufinden.

#### 3.5.2. Klinisches und funktionelles Outcome (lineare Regressionsanalyse)

In der linearen Regression wird die gesamte Bandbreite der jeweiligen Scoring-Systeme betrachtet. Das Alter und der initiale NIHSS-Wert beeinflussen den endgültigen mRS-Wert signifikant. Aufgrund des positiven Vorzeichens beeinflusst zunehmendes Alter und ein ansteigender NIHSS-Wert einen höheren mRS-Endwert, welches i.d.R. für ein schlechteres Outcome steht. Die übrigen untersuchten Parameter weisen keinen signifikanten Einfluss auf. Ein gutes Ergebnis hinsichtlich der Wiedereröffnung und die Lysetherapie fallen tendenziell mit niedrigerem mRS Werten zusammen und fördern somit ein besseres Outcome. Bezogen auf das funktionelle Outcome mit dem Augenmerk auf den NIHSS-Entlassungswert wird dies durch ein gutes Resultat der Rekanalisation signifikant beeinflusst. Somit geht ein Ergebnis der Reperfusion über TICI 2b mit einem niedrigen NIHSS-Wert und gleichzeitig mit einem besseren funktionellen Outcome einher. Die übrigen untersuchten Einflussfaktoren weisen hier ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf. Die Abbildung 35 gibt die Ergebnisse der linearen Regression wieder, farblich markiert sind signifikante Unterschiede.

#### 3.5.3. Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf das Outcome

Es konnten signifikante Einflussfaktoren auf das klinische und funktionelle Endergebnis bei der Wiedereröffnung von distalen Gefäßverschlüssen festgestellt werden. Hierbei wird eine Verschlechterung des klinischen Outcomes signifikant durch zunehmendes Alter und durch eine ausgeprägte initiale neurologische Funktionseinschränkung (Ausgangs-NIHSS-Wert) gefördert. Ein gutes Interventionsresultat ( $\geq$  TICI 2b) zeigt einen deutlich positiven Einfluss auf den funktionellen neurologischen Status bei Entlassung (NIHSS-Wert bei Entlassung).

Die übrigen Parameter weisen keine signifikanten Wirkungen auf. Tendenziell beeinflusst jedoch eine eingeleitete Lysetherapie das Outcome positiv, wohingegen die Verlängerung des Interventionsbeginns mit höheren mRS- und NIHSS-Werten assoziiert ist.

### 3.5.4. Fazit der Einflussfaktoren auf das Outcome (DMVO)

Zunehmendes Alter und eine initiale schwere Funktionsbeeinträchtigung bedingen das klinische Outcome bei der endovaskulären Behandlung von distalen Gefäßverschlüssen signifikant im negativen Sinne. Während eine gute Wiedereröffnungsrate von über TICI 2b ein gutes funktionelles Outcome fördert.

```
## Call:
## lm(formula = NIHSS_entlassung_numeric ~ age_numeric + Rekanalisationen_numeric +
##   TICI_gut_binary + Lyse_binary + Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric +
##     _Tmax_numeric, data = data_dmvo)
##
## Residuals:
##   Min       1Q   Median       3Q      Max
## -5.4643 -2.2153 -0.5160  0.4643 11.3009
##
## Coefficients:
##               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    25.259307   9.606669   2.629 0.01499 *
## age_numeric     0.006143   0.079641   0.077 0.93919
## Rekanalisationen_numeric
## TICI_gut_binary1 -23.897516   5.702819  -4.190 0.00035 ***
## Lyse_binary1    -0.125471   2.500258  -0.050 0.96041
## Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric
##   _Tmax_numeric    -0.120562   0.387554  -0.311 0.75854
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Call:
## lm(formula = mrs_entlassung_numeric ~ age_numeric + Rekanalisationen_numeric +
##   TICI_gut_binary + Lyse_binary + Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric +
##     _Tmax_numeric + NIHSS_akkut_numeric, data = data_dmvo)
##
## Residuals:
##   Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.8102 -0.5471 -0.1373  0.6260  2.0340
##
## Coefficients:
##               Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    -1.796801   3.006708  -0.598 0.55548
## age_numeric     0.050505   0.019802   2.551 0.01726 *
## Rekanalisationen_numeric
## TICI_gut_binary1 -1.715858   1.035445  -1.657 0.10999
## Lyse_binary1    -0.358341   0.557840  -0.642 0.52648
## Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric
##   _Tmax_numeric    0.014320   0.105686   0.135 0.89331
## NIHSS_akkut_numeric
##   0.140259   0.046008   3.049 0.00537 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

**Abbildung 35:** Lineare Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse)

#### **4. Diskussion**

Als Meilenstein der Schlaganfall-Behandlung ist seit den Neunzigerjahren die intravenöse Lysetherapie anzusehen. Seit der Veröffentlichung der niederländische Studie MR CLEAN [183] in der Mitte des vergangenen Jahrzehnts erlebte die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls eine zweite Revolution. Die Überlegenheit der endovaskulären Therapie im direkten Vergleich zur medikamentösen Lyse führte teilweise zum vorzeitigen Abbruch von einigen weiteren randomisierten kontrollierten Studien (RCT = Randomized Controlled Trial), welche die Ergebnisse der niederländischen Studien unterstrichen. Die Erkenntnisse dieser RCTs bilden das Fundament aller in dieser Arbeit erwähnten Leitlinien. Die aktuellste, sozusagen dritte tief greifende Wandlung in der Schlaganfalltherapie basiert auf den Resultaten der DEFUSE 3 [206] und der DAWN Studie [207], welche am Ende des letzten Jahrzehntes veröffentlicht wurden. Durch das Einbeziehen der erweiterten Bildgebung mit der Detektion von Risikogewebe (Penumbra) soll die endovaskuläre Behandlung auch jenseits des sechs Stunden Zeitfensters erfolgen. Dies gilt für relevante Verschlüsse im vorderen Stromgebiet (ACI, M1-Segment). Die höchste Evidenz mit einer starken Empfehlung zur mechanischen Rekanalisation genießt in der aktuellen Leitlinie weiterhin der isolierte Verschluss einer großen Arterie im vorderen Stromgebiet [198]. Die Thrombektomie von Verschlüssen in den peripheren Mediasegmenten und in den ACA- und ACP-Segmenten besitzen in der aktuellen Leitlinie von 2021 teils eine niedrige Evidenz, teils basiert die Empfehlung lediglich auf dem Expertenkonsens. Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der endovaskulären Behandlungen von distalen Gefäßverschlüssen. Aus diesem Grund erfolgte die retrospektive Datenauswertung von Schlaganfallpatientinnen und -patienten, die zwischen August 2019 und Januar 2021 aufgrund eines Gefäßverschluss am Westpfalz-Klinikum GmbH in Kaiserslautern behandelt wurden. Im Folgenden werden die ausführlich dargestellten Resultate des letzten Kapitels interpretiert, mit der bestehenden Literatur in Bezug gesetzt und beurteilt. Hierbei werden wie bereits in den o.g. Kapiteln die Hypothesen als strukturelle Pfeiler der Diskussion genutzt. Es folgt eine tabellarische Zusammenfassung der Resultate basierend auf eigenen Daten und aktueller Literatur. Abschließend wird ein Resümee der Limitationen gezogen – inklusive kurzem Blick in die Zukunft.

#### **4.1. Untersuchungskollektiv und allgemeine Basisdaten**

Die durchaus sehr strenge Selektion der Personen richtet sich primär nach der besten Evidenz für Verschlüsse der Hirnarterien bei einem akuten Schlaganfall. Somit wurde primär ein Behandlungszeitfenster von maximal sechs Stunden festgelegt. Von den initial 244 untersuchten Thrombektomien lagen 40% (n=98) außerhalb dieses Zeitfensters. In einer aktuellen Studie aus China mit der Bestätigung der Ergebnisse der DAWN und DEFUSE 3 Studie wurden insgesamt 305 Fälle untersucht, wobei hier 67 Patientinnen und Patienten (22%) nach einem Zeitintervall von sechs Stunden behandelt wurden [234]. Im direkten Vergleich stellen sich in der folgenden Studie nahezu doppelt so viel Betroffene außerhalb des sechs Stunden Zeitfensters vor. Jedoch muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass in der o.g. Studie lediglich Verschlüsse des vorderen Stromgebietes (ACI, M1-Segment, ca. sechs Prozent M2-Verschlüsse) analysiert wurden. In dieser Studie wurden Verschlüsse aller Gefäßterritorien betrachtet, welches die hohe Ausschlussquote erklären könnte. Ein zweites wichtiges Einschlusskriterium ist die alleinige Berücksichtigung von isolierten Gefäßverschlüssen. Multisegmentale/Multiterritoriale Verschlüsse kamen hierbei bei ca. einem Drittel der Fälle vor (n=80). Eine systemische Übersichtsarbeit über die Ätiologie von gleichzeitigen multiterritorialen Infarkten zeigt, dass diese in 13% (n=1914) der Fälle auftreten (Gesamtanzahl n=15.056) und die Ursache meist kardioembolischer Natur ist [235]. Da die Prävalenz von Vorhofflimmern altersabhängig ist [236], ist künftig aufgrund des demographischen Wandels mit einer Zunahme von multiterritorialen Ischämien zu rechnen. Zur weiteren Verbesserung der Vergleichbarkeit und der Qualität wurde versucht etwaige externe Störfaktoren (z.B. fehlende Befunde/Angaben etc.) durch die strenge Vorgabe der primären Vorstellung über die hauseigene Notaufnahme und der Voraussetzung der Durchführung eines multiparametrischen Stroke CTs zu minimieren.

71 Personen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden somit in die Studie aufgenommen. Aufgrund des optimalen Behandlungszeitfensters sind in der initialen Bildgebung keine größeren Infarktareale abgrenzbar. Der Großteil der Verschlüsse befand sich im vorderen Stromgebiet (bis zu 85%) und war im Medialstromgebiet (M1-, M2-Segment) bei beiden Verschlussstypen lokalisiert. Dies deckt sich weitgehend mit der Literatur, so treten Verschlüsse in der hinteren Zirkulation in bis zu 20% der Fälle auf [237]. Das Durchschnittsalter in der PLVO-Gruppe mit 78 im Median liegt deutlich über dem Alter der großen und aktuellen Studien (siehe Tabelle 13). Wohingegen die aktuelle Datenlage hinsichtlich des Alters in der DMVO-Gruppe sich etwas heterogen präsentiert (Tabelle 14). Mit einem Mittelwert von 77,5 Jahre in der DMVO-Gruppe ist dieser im direkten Vergleich leicht erhöht. Über drei Viertel der Betroffenen weisen gleichzeitig mehrere Risikofaktoren auf, wobei die arterielle Hypertonie hierbei in allen Verschlusslokalisationen führend ist. Das

entspricht der aktuellen Studienlage. Der zweite häufigste Risikofaktor in beiden Gruppen stellt das Vorhofflimmern dar. Mit einer Quote von über 50% liegt sie jedoch über dem Durchschnitt der vorliegenden Vergleichsstudien, wobei der höchste Wert mit fast 36% in der TOPMOST-Studie nachweisbar ist [213]. Lediglich in der PLVO-Gruppe tritt in der vorliegenden Studie der Diabetes mellitus fast doppelt so häufig auf. Insgesamt ist eine niedrige Rate von Patientinnen und Patienten mit einer positiven Raucheranamnese zu eruieren (Tabelle 13). Das gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikofaktoren, der auffällige Unterschied hinsichtlich der Quote an Vorhofflimmern (bei beiden Verschlusstypen) und des Diabetes mellitus (PLVO-Gruppe) mit den aktuellen Studien lässt sich am ehesten dadurch erläutern, dass die Betroffenen in der durchgeführten Studie mit einem höheren Alter vertreten waren. Dies ist als Grund anzusehen, dass die häufigste dem Schlaganfall zugrunde liegende Genese in der vorliegenden Studie die Kardioembolie ist und das im Vergleich zur Literatur eine höhere Rate an multiterritorialen Ischämien bei den o.g. Ausschlusskriterien abgrenzbar war. Als Ursache der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer positiven Nikotinanamnese ist möglicherweise die teilweise fehlende Dokumentation in den Arztbriefen anzusehen.

Mit einem Median von Elf zeigt der initiale NIHSS Wert bei den distalen Gefäßverschlüssen eine mäßige funktionelle Beeinträchtigung bei Aufnahme und mit einer Einleitung einer Lysetherapie in bis zu 80% der Fälle weichen die Werte nicht wesentlich von den vergleichbaren Studien ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Verschlusstypen ist jedoch hinsichtlich der Bewältigung von Alltagsaktivitäten abgrenzbar. Bei der DMVO-Gruppe bestehen bereits vor dem Schlaganfall Symptome (mRS 1), die jedoch keine relevante Beeinträchtigung im Alltag mit sich ziehen, wohingegen in der PLVO-Gruppe die meisten vor dem Schlaganfall keine Symptome aufweisen (mRS 0). Die Tabelle 16 verdeutlicht dies anhand der distalen Mediaverschlüsse, welche den Großteil der DMVO-Gruppe ausmacht. In der durchgeführten Studie, die das Outcome der endovaskulär behandelten M1 und M2 Verschlüssen miteinander vergleicht, weisen drei Viertel der Betroffenen keinerlei Symptome im Vorfeld auf [209]. In der vorliegenden Studie stellen sich mit 30% der Untersuchten nicht mal halb so viel mit einem mRS-Wert von Null vor. Zumal sollte bei den peripheren Mediaverschlüssen beachtet werden, dass etwa 40% der Betroffenen initial schon einen mRS-Wert von Zwei und mehr aufweisen (Tabelle 16). Als mögliche Ursachen ist – unabhängig vom Alter oder möglichen Dokumentationsfehlern – die Tatsache einer womöglich bereits bestehenden positiven Schlaganfall-Anamnese heranzuziehen. Dies muss bei der Definition des endgültigen klinischen Outcomes diskutiert werden (siehe Kapitel 4.4.) und bedarf weiterer Untersuchungen.

#### **4.2. Zeitintervalle und Durchführbarkeit (Hypothese 1.5.2.)**

Vergleicht man die Zeitintervalle zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation, und der Bildgebung der beiden Verschlusstypen mit den abschließend aufgeführten Studien (Tabelle 13-15) sind kürzere Intervalle in den eigenen Daten zu eruieren. Dies liegt daran, dass teilweise in den vergleichenden Studien Fremdverlegungen involviert waren, welches den zusätzlichen Zeitaufwand erklären könnte. Die Interventionszeiten variieren in den jeweiligen distalen Territorien. Die komplette Intervention der Rekanalisation eines distalen Verschlusses im hinteren Stromgebiet hat im Median 45 Minuten benötigt, welches im direkten Vergleich zur TOPMOST-Studie etwas länger war (38,5 min) [213]. Verglichen mit der Studie von 2018 über die Rekanalisation von Verschlüssen im Anterior-Stromgebiet [210] betrug die Interventionszeit lediglich halb so lang (66 min versus 33,5 min im Median). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Studie von 2018 die ACA-Verschlüsse nicht isoliert auftraten, sodass die benötigte Zeit von zusätzlichen Thrombektomie-Manövern und Ähnlichem beachtet werden sollte. Einen signifikanten Unterschied ergibt sich hinsichtlich der benötigten Interventionszeiten bei den untersuchten Verschlusstypen jedoch nicht. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitintervall der Bildgebung bis zur Leistenpunktion (PLVO 79,4 min und DMVO 96,3 min im Mittelwert). Die 79,4 Minuten von der Bildgebung bis zur Leistenpunktion in der PLVO-Gruppe stellt das einzige Zeitintervall dar, welche die Vorgabe der Society of Neurointerventional Surgery [226] für eine sekundäre Verlegung erfüllt. Alle anderen erhobenen Zeitspannen übertreffen dies mit teilweise fast doppelter Länge. Als mögliche Ursache der teilweise stark abweichenden Zeiten müssen hier organisatorische/logistische Gründe in Erwägung gezogen werden. Faktoren, wie der Anreiseweg des Interventionalisten (im Dienst nicht primär vor Ort) oder die Organisation eines Anästhesie-Teams (alle Interventionen in Allgemein-Anästhesie) müssen hierbei diskutiert und optimiert werden, da das Fundament der Akuttherapie der Leitsatz „Time is brain“ ist [31]. Die Resultate der Reperfusion (mind. TIC1 2b) sind mit über 90% in beiden untersuchten Gruppen herausragend und in den meisten Fällen besser als in den abschließend angeführten Literaturverweisen. Alle endovaskulär behandelten Verschlüsse im Stromgebiet der ACA wurden erfolgreich wiedereröffnet, welches mit 100% dem Ergebnis der Studie von 2018 entspricht [210]. Die Wiedereröffnungsrate beim ersten Thrombektomie-Manöver ist über 40% vergleichbar mit der aktuellen Studienlage. So wurden 2019 insgesamt 164 Thrombektomien analysiert – mit dem Ergebnis, dass bei ca. 40% (n=62) das „first pass“ TIC1 3-Resultat abgrenzbar war und diese gleichzeitig mit einem besseren Outcome die Klinik verließen [229]. Der Grund für die zufrieden stellenden Resultate der Interventionen liegt möglicherweise in der Selektion der Patientinnen und Patienten, insbesondere da nur isolierte Gefäßverschlüsse in die Kohorte eingeschlossen wurden. Die höhere Rate an Reperfusionen sind zwar mit einem besseren Outcome

assoziiert [228], jedoch mehrfache Thrombektomie-Manöver nicht unbedingt zu höheren Rekanalisationen führen, waren für die proximalen großen Gefäßverschlüsse bereits publiziert [238]. In der durchgeführten Studie wurde durch die Regressionsanalyse gezeigt, dass dies nicht nur für die Gruppe der PLVO gilt. Auch für die Wiedereröffnung von distalen Verschlüssen ist dies anwendbar. In wie weit eine hohe Wiedereröffnungs-Rate das Outcome bei distalen Verschlüssen beeinflusst, muss weiter erforscht werden. Da die mehrfache Gefäßmanipulation zu Verletzungen im Sinne von Dissektionen oder gar zu Perforation mit aktiver Blutung führen kann, muss untersucht werden, ob eine niedrigere Reperfusion (z.B. TICI 2b) bereits ausreichend ist um ein akzeptables Outcome zu erlangen.

#### **4.3. Sicherheitsaspekte der endovaskulären Therapie (Hypothese 1.5.3.)**

Betrachtet man das Verhältnis der allgemeinen Blutungs-Ereignisse zwischen der DMVO- und der PLVO-Gruppe, so ist etwa ein 2:1-Verhältnis abgrenzbar, welches weitgehend den Ergebnissen der aktuellen Studien entspricht (Tabelle 13 und 14). Betrachtet man jedoch die Komplikation „Blutung“ in den jeweiligen Gruppen separat (PLVO 16%, DMVO 36%), so tritt eine Blutung in der durchgeführten Studie häufiger (über 50%) auf als in den vergleichenden Studien. Speziell die behandelte ACA-Gruppe weist eine hohe Blutungsrate auf (in 50% der Fälle Tabelle 15). Lediglich eine Dissektion hat sich in der Rekanalisation eines proximalen Gefäßverschlusses ereignet. Die übrigen fünf periprozeduralen Komplikationen trugen sich deutlich häufiger in der Gruppe der DMVOs zu. Hiervon waren 80% Gefäßperforationen, die alle bei der Thrombektomie von distalen Mediaästen passierten. Bei der Vergleichsstudie konnte bei einer mehr als doppelt so großen Kohorte keine Perforation nachgewiesen werden [209]. Die Rate an symptomatischen Blutungen oder der übrigen periprozeduralen Komplikationen entspricht mit unter zehn Prozent der aktuellen Literatur. Als mögliche Ursachen der höheren Komplikationsrate und der hohen Rate der Gefäßperforationen in der DMVO-Gruppe können die Unterschiede im Alter (höheres Alter in der durchgeführten Studie) angesehen werden und/oder die höheren Raten der Patientinnen und Patienten, die sich bereits initial mit einem höheren mRS-Score vorstellen. Die weitere Beobachtung der Komplikationen – insbesondere der Gefäßperforation bei der Wiedereröffnung von distalen Gefäßverschlüssen im Hinblick auf die Interaktion der Reperfusion und des Outcome – sollten weiter analysiert werden (siehe Kapitel 4.2.).

#### **4.4. Benefit, klinisches und funktionelles Ergebnis (Hypothese 1.5.4.)**

Wird der NIHSS-Score als Maß für den funktionellen Outcome betrachtet, so zeigt die Studie ein gutes Outcome mit einem NIHSS Wert bei der Entlassung von 2,5 im Median. Nahezu 70% der Patientinnen und Patienten verlassen die Klinik mit lediglich einer leichten Symptomatik unabhängig vom Verschlusstyp. Vergleicht man die NIHSS-Werte mit den aktuellen Studien liegt hierbei kein wesentlicher Unterschied vor (Tabelle 13 und Tabelle 14). Die Tatsache, dass behandelte Verschlüsse des hinteren Stromgebietes die Klinik mit einem schlechteren Outcome verlassen [239], ist in der isolierten Betrachtung der distalen ACP-Verschlüsse ersichtlich. Die abschließenden Werte der hinteren Zirkulation in der DMVO-Gruppe sind sowohl in der Vergleichsstudie (NIHSS im Median bei Vier) [214], als auch in der eigenen Studie (im Median bei sechs) gering erhöht. Betrachtet man die Differenz zwischen dem gefährdeten Hirngewebe (Tmax) und dem endgültigen Infarktausmaß als das bildmorphologische Benefit, so lässt sich unabhängig vom Verschlusstyp nachweisen, dass bis zu 70% Gewebe gerettet werden konnte. Die signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Tmax bei den Verschlusstypen spiegelt die Tatsache wider, dass im direkten Vergleich durch einen proximalen Gefäßverschluss mehrere nachgeschaltete Territorien minderversorgt sind. So zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des vom Infarkt gefährdeten Gewebes (Tmax) und folglich auch in der Ausprägung des geretteten Gewebes. Betrachtet man die hintere Zirkulation separat, ist zwar ein sehr niedriger p-Wert abgrenzbar, jedoch ist hierbei kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Als mögliche Ursache muss hierbei die geringe Fallzahl diskutiert werden. Insgesamt ist in beiden Gruppen im Abschluss-CT lediglich eine geringe Infarktdemarkation abgrenzbar, welches am ehesten durch die strenge Personenselektion bedingt ist.

Betrachtet man den abschließenden mRS-Score (Beobachtungszeitraum < 90 Tage) als Maß für das klinische Outcome, so gibt es zwischen den beiden Verschlusstypen keinen signifikanten Unterschied mit Nachweis eines guten Outcomes (mRS 0-2) bei etwa 40% aller Fälle. Analysiert man die aktuellen Studien hinsichtlich des Outcomes bei distalen Gefäßverschlüssen ist teilweise ein gutes Outcomes bei über der Hälfte der Fälle nachweisbar [217]. Die Ergebnisse dieser Studie fallen jedoch schlechter aus. Die isolierte Analyse der jeweiligen distalen Stromgebiete zeigt, dass lediglich das klinische Outcome der wiedereröffneten ACP-Verschlüsse mit den aktuellen Studien vergleichbar ist. In der vergleichenden Studie bezüglich der ACA Verschlüsse ist bei keinem entlassenen Fall ein gutes Outcome zu eruieren [210]. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich keine isolierten ACA-Verschlüsse in dieser Untersuchungskohorte befanden. Eine ältere Studie von 2016 mit der Evaluierung der endovaskulären Therapie bei ACA-Verschlüssen (primär isolierte und sekundär verschleppte Okklusionen) dokumentiert ein gutes Outcome (mRS 0-2 nach 90 Tagen) bei 36,6% der behandelten Patientinnen und Patienten [240]. Im

direkten Vergleich hierzu und auch zu den Studien hinsichtlich der Rekanalisation der peripheren Mediaverschlüssen ( [203] [209]) ist der Anteil eines guten Outcomes der therapierten distalen Fälle im vorderen Stromgebiet mit allenfalls 25% niedriger. Hierbei muss einerseits das höhere Alter der Personen berücksichtigt werden und andererseits der Unterschied im mRS-Score vor dem Schlaganfall. In den übrigen Studien konnte in über 70% der Fälle ein mRS von null Punkte erhoben werden (z.B. [209] und [241]) und maximal ein Viertel wiesen zwar Symptome auf, jedoch keine Beeinträchtigung (mRS 1). Die Tabelle 16 verdeutlicht anhand der peripheren Mediaverschlüssen (entsprechen dem größten Anteil in der DMVO-Gruppe), dass in dieser Studie nicht mal 30% der Betroffenen völlig symptomfrei vor der Klinikeinweisung waren. Über 40% der Fälle wiesen bereits bei Aufnahme einen mRS-Wert von über Zwei auf und ein Achtel der Patientinnen und Patienten sogar einen mRS-Wert von über Drei.

Am folgenden Beispiel wird die Schwäche der dichotomen Einteilung erläutert. Eine Patientin oder Patient erleidet einen akuten ischämischen Schlaganfall. Beim Eintreffen in die Klinik erfährt die/der behandelnde Ärztin/Arzt durch die Fremdanamnese der Familienmitglieder, dass die Schlaganfallpatientin oder -patient vor dem akuten Ereignis zwar Hilfe im Alltag benötigte, jedoch noch selbständig laufen konnte. Somit notiert die behandelnde Person einen mRS-Ausgangswert von Drei. Alle vorgegebenen Zeitintervalle der Society of Neurointerventional Surgery werden eingehalten, eine vollständige Rekanalisation wird erreicht und es zeigen sich weder Komplikationen noch eine Infarktdemarkation. Im 90-Tage Follow-Up notiert die oder der behandelnde Neurologin oder Neurologe einen mRS-Wert von Drei und somit wird dies fälschlicherweise als ein schlechtes Outcome gewertet, obwohl keine neuen Beeinträchtigungen aufgetreten sind. Es sollte künftig dem mRS-Status vor der Klinikeinweisungen mehr Beachtung geschenkt werden, wenn es um die Bewertung des klinischen Outcomes geht. Vereinzelt retrospektive Studien weisen darauf hin, dass sich in bis zu einem Drittel der Fälle nach einer endovaskulären Therapie der bereits initial erhöhte mRS-Wert nicht ändert [242]. So ist das Ziel der endovaskulären Behandlung erreicht worden, jedoch scheint die Mortalität im Vergleich zur den Patientinnen und Patienten, die sich ohne Beeinträchtigungen im Vorfeld vorgestellt hatten, in der ersten 90 Tagen erhöht zu sein [243]. In Anbetracht des demographischen Wandels und der Lebenszeitprävalenz einen Schlaganfall zu erleiden, sollte ein mögliches Umdenken im Bewertungsschema des Outcomes Bestandteil von weiteren Untersuchungen sein.

#### **4.5. Einflussfaktoren auf das Outcome – DMVO (Hypothese 1.5.5.)**

Bei der Analyse der Einflussfaktoren auf das Outcome konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere Reperfusion als TICI 2b mit einem höheren NIHSS-Wert bei Entlassung einhergeht, welches gleich zu setzen ist mit einem tendenziell schlechterem funktionellen Outcome. Dass das Resultat der Rekanalisation einen erheblichen Einfluss auf das klinische Outcome hat, ist bereits mehrfach für große Gefäßverschlüsse im vorderen Stromgebiet bestätigt worden [244]. Der mRS-Wert in den ersten 90 Tagen nach dem Schlaganfall wird signifikant durch das Alter und durch den initialen NIHSS-Wert geprägt. Die Tatsache, dass ein niedriger NIHSS-Wert bei Aufnahme bei Verschlüssen im vorderen und hinteren Stromgebiet mit einem guten Outcome assoziiert ist, wurde mehrfach ausführlich untersucht und dokumentiert [245]. Mehrere Studien konnten den starken Einfluss von hohem Alter auf das klinische Outcome nach einer endovaskulären Behandlung von großen Verschlüssen der Hirngefäße aufzeigen [246]. Somit besteht zwar eine schlechtes Outcome nach der endovaskulären Behandlung im Vergleich zur jüngeren Gruppe, jedoch ist das Ergebnis deutlich besser als die alleinige Lysetherapie (Kontrollgruppe) [188]. Daher stellt das hohe Alter alleine kein Ausschlusskriterium bei der Rekanalisation von proximalen Gefäßpathologien dar. Bei diesen möglichen Einflussfaktoren müssen zwei der wichtigsten Limitationen der Arbeit diskutiert werden: Primär ist der TICI-Score ursprünglich für die Beurteilung der Reperfusion von einem Mediaverschluss entwickelt worden. In-wie-weit dieses Scoring-System bei distalen Verschlüssen und Pathologien im hinteren Stromgebiet anwendbar ist [247] und welchen Einfluss die Rate der Reperfusion auf das klinische Outcome bei wiedereröffneten distalen Verschlüssen besitzt, sollte weiter untersucht werden. Das Fehlen einer Kontrollgruppe in Anlehnung an die großen Studien 2014/15, die den deutlichen Vorteil der endovaskulären Therapie im direkten Vergleich mit der Lysetherapie darstellen, stellt nicht nur die wichtigste Einschränkung dieser Studie, sondern auch eine grundlegende Limitation der meisten aktuellen Studien dar. In der aktuellen Studienlage häufen sich hinsichtlich der distalen Gefäßverschlüsse retrospektiven Analysen und Registerstudien. Die Ergebnisse sind teilweise noch widersprüchlich. So präsentiert eine Meta-Analyse vom Juli 2021 hinsichtlich des klinischen Outcomes zwischen der Lysetherapie und der endovaskulären Behandlung bei peripheren Gefäßverschlüssen keinen signifikanten Unterschied [217]. Andererseits zeigt eine aktuelle Studie, die die neue Generation von Stent-Retrievern zur Rekanalisation von distalen Gefäßverschlüssen evaluiert [241], ein gutes Outcome (mRS 0-2) in bis zu 83% der Fälle bei den endovaskulär therapierten, verschleppten distalen Verschlüssen [241]. Somit besteht insgesamt die Notwendigkeit von RCTs, die das klinische Outcome zwischen der medikamentösen und der endovaskulären Therapie bei distalen Gefäßverschlüssen eruieren. Betrachtet man die Ergebnisse der ACA-Verschlüsse isoliert, so sind tendenziell schlechtere Resultate nachweisbar (Blutungsauftritt in 50% der Fälle,

gutes Outcome im Beobachtungszeitraum in 25% der Beobachtungen). Dies führt zur Annahme, dass das klinische Ergebnis eines behandelten A2-Verschlusses beispielsweise nicht dem eines P2-Verschlusses gleichzusetzen sei. Daher sollten künftig die o.g. RCTs nach den verschiedenen Stromgebieten, und besser noch, nach den einzelnen Segmenten ausgerichtet sein, anstatt oberflächlich gehalten auf den allgemeinen Verschlusstyp. Dieser wichtige und richtige Weg wurde bereits durch die TOPMOST-Studie [213] eingeschlagen und weitere Studien sollten sich dem anschließen – mit dem klaren Ziel eine eindeutige Therapieempfehlung für die Verschlüsse in den peripheren Segmenten zu äußern, da sie bis zu 40% der Verschlüssen der hirnversorgenden Gefäße ausmachen [216].

**Tabelle 13:** Studienlage mit Gegenüberstellung der eigenen PLVO-Daten

<b>Proximal Large Vessel Occlusion (PLVO)</b>				
<b>Stromgebiet</b>	<b>Vorderes</b>		<b>Hinteres</b>	
	<b>Goyal et al</b> (HERMES Arbeitsgruppe 2016) [188]	<b>Berkhammer et al</b> (MR CLEAN 2014) [183]	<b>Sang et al</b> (2021) [212] (Untersuchte Gruppe mit pCASPECTs 8- 10 initial)	<b>Eigene Daten</b> (2021) alle PLVOs
<b>Betroffene Gefäße</b>	ACI, M1 (M2 und andere < 10%)	ACI, M1 (M2 und andere <10%)	Basilaris	ACI, M1, Basilaris
<b>Anzahl n</b>	634	233	397	38
<b>Alter Median (IQR)</b>	68 (57-77)	65,8 (54,4)	64 (56–73)	78 (16,8)
<b>Geschlecht n (%)</b>				
Weiblich	304 (8%)		95 (23,9%)	24 (63%)
Männlich	330 (52%)	135 (57,9%)		14 (37%)
<b>Risikofaktoren</b>				
Arterielle Hypertonie	352 (56%)		271 (68,3%)	29 (76%)
Diabetes mellitus	82 (13%)	34 (14,6%)	83 (20,9%)	15 (39%)
Vorhofflimmern	209 (33%)	66 (28,3%)	88 (22,2%)	19 (50%)
Raucheranamnese	194 (31%)			3 (8%)
<b>Betroffene Seite n (%)</b>				
Links		116 (49,8%)		17 (45%)
Rechts				18 (47%)
<b>NIHSS Median (IQR)</b>				
Akut	17 (14–20)	17 (14–21)	25 (15–32)	12 (10)
Entlassung		8		2,5 (3)
<b>ASPECT bei Aufnahme Median (IQR)</b>	9 (7–10)	9 (7–10)		10 (1,75)
<b>Infarktvolumen Entlassung ml</b>		49 (22–96)		38 (SD 73,7)
<b>Lysetherapie</b>	526 (83%)			23 (61%)
<b>Zeitintervalle min Median (IQR)</b>				
Symptombeginn – 1. Rekanalisation	285 (210–362)			196 (82)
Symptombeginn – Bildgebung			183 (85–239)	93,5 (34,8)
Aufnahme – Leistenpunktion			75 (50–329)	109 (40)
<b>Reperfusionsergebnis n (%)</b>				
TICI 2b/3		115 (58,7%) *	337 (84,9%)	38 (100%)
<b>Komplikationen n (%)</b>				
Blutung			40 (10,1%)	6 (16%)
Symptomatische Blutung	28 (4,4%)	18 (7,7%)	26 (6,5%)	2 (5%)
Dissektion		4 (1,7%)	5 (1,3%)	1 (2,6%)
Perforation		2 (0,9%)	5 (1,3%)	0
<b>Mortalität n (%)</b>	97 (15,3%) *	18,9%	139 (35%)	4 (11%)
<b>mRS vor Aufnahme</b>				
mRS 0		190 (81,5%)	328 (82,6%)	65,8%
mRS 1		21 (9%)	50 (12,6%)	21,1%
mRS 2		10 (5,2%)	19 (4,8%)	10,5%
<b>mRS 90 Tage n von Gesamt (%)</b>				
mRS 0-1	170 (26,9%) *	27 (11,6%)		13 (34%)
mRS 0-2	291 (46%) *	76 (32,6%)	154 (38,8%)	16 (42%)
mRS 0-3		119 (51,1%)		20 (53%)
<b>Weitere Informationen</b>	Metaanalyse Thrombektomie vs Lysetherapie. M2 und andere Verschlüsse unter 10%. * n=633	Thrombektomie vs Lysetherapie. U.a. Teil der HERMES Metaanalyse. M2 ACA < 10%. *n= 196	Die Studie zeigte, dass Patienten ab einen pCASPECTS von ≥ 5 von der endovaskulären Behandlung profitieren	

**Tabelle 14:** Vergleich der eigenen Daten mit der aktuellen Studienlage (DMVOs)

<b>Distal Medium Vessel Occlusion (DMVO)</b>				
	<b>Waqas et al. (2021) [217]</b>	<b>Ospel et al. (2020) [215]</b>	<b>Rikhtegar et al. (2021) [216]</b>	<b>Eigene Daten (2021)</b>
<b>Betroffene Verschlüsse</b>	A2, M3/4, P2/3/4	M2/3, A2/3, P2/3	A3, M3/4, P2/3, PICA, SCA	A2/3, M2/3, P1/2
<b>Anzahl n</b>	137	258	34 *	33
<b>Alter</b>				
Median (IQR)	68,5 (66,7–70,25)	72 (63–79)		79 (11,0)
Mittelwert (SD)			76 (12)	77,5 (10,6)
<b>Geschlecht n (%)</b>				
Weiblich	44 (32,1%)	127 (49,2%)		24 (73%)
<b>Risikofaktoren (n %)</b>				
Arterielle Hypertonie	90,9%	173 (67,1%)		30 (91%)
Diabetes mellitus	37,7%	50 (19,4%)		7 (21%)
Vorhofflimmern		72 (28,1%)		21 (64%)
<b>NIHSS Median (IQR)</b>				
Akut	11,5 (6,3–16,8)	7 (5–12)	7 (0-22) **	11 (10,2)
Entlassung			3 (0-31) **	2,5 (3)
<b>Zeitintervalle min (Median IQR)</b>				
Symptombeginn – Bildgebung		137 (81–225)		102 (105)
Leistenpunktion – Interventionsende			71	35 (36)
<b>ASPECTS bei Aufnahme Median (IQR)</b>		10 (9–10)		10
<b>Reperfusionsergebnis (%)</b>				
TICI 2b/3	77%	84 (41,8%) *	24 (70,5%)	30 (90%)
<b>Komplikationen (%)</b>				
Blutung	7,5%		7 (20,6%)	12 (36%)
Symptomatische Blutung	5,8%		3 (8,8%)	3 (9%)
<b>Mortalität (%)</b>	16,5%	23 (8,9%)	4 (11,8%)	3 (11%)
<b>mRS Abschlusswert (90 Tage)</b>				
mRS 0-1		129 (50%)		6 (18%)
mRS 0-2	54,7 %	174 (67,4%)	15 (44,1%)	12 (36%)
<b>Weitere Informationen</b>	Metaanalyse mit dem Vergleich der Thombektomie vs Lysetherapie. Zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Outcomes, der Mortalität und dem Auftreten einer symptomatischen Blutung	Untersuchung des Effektes der Lysetherapie bei distalen Verschlüssen versus keine Lysetherapie. Das Ergebnis zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich eines exzellenten Outcomes (mRS 0-1) in der Gruppe der lysierten Fälle (** 53,2% versus 41,7% [keine Lysetherapie]). *n=201	Untersuchung der behandelten distalen Verschlüsse mittels Tigertriever 13. *Gesamtzahl der Fälle 115. Daten sind von der Gruppe der 34 isolierten Fälle. Sie zeigte eine hohe Rate an Rekanalisationen bei einem akzeptablen Auftritt einer symptomatischen Blutung. Die Mortalitätsrate war insgesamt auffällig hoch bei Patienten über 80 Jahre (18,1%). ** Range	

**Tabelle 15:** Vergleich der eigenen Resultate mit aktueller Studienlage (ACA/ACP)

<b>Verschlüsse im Anterior Stromgebiet</b>			<b>Verschlüsse im Posteriorstromgebiet</b>		
<b>Daten</b>	<b>Uno et al. (2018) [210]</b>	<b>Eigene Daten (A2/3)</b>	<b>Herweh et al. (2021) [214]</b>	<b>Meyer et al. (TOPMOST 2021) [213]</b>	<b>Eigene Daten (P1/2)</b>
<b>Anzahl n</b>	9	4	23	92	5
<b>Alter (Median IQR)</b>	75 (56,5–80,5)	84 (15,2)	70	74 (62–81)	77 (30)
<b>Geschlecht n (%)</b>					
Weiblich		50%	9 (39,1%)	45 (48,9%)	2 (40%)
Männlich	88,9%	50%			3 (60%)
<b>Risikofaktoren</b>					
Arterielle Hypertonie	55,6%	100%	16 (69,6%)	70 (76,1%)	5 (100%)
Diabetes mellitus	22,2%	25%	4 (17,4%)	14 (15,2%)	0
Vorhofflimmern	22,2%	75%	6 (26,1%)	33 (35,9%)	3 (60%)
Raucheranamnese	11,1%	0%	5 (20%)		0
Dyslipidämie		100%	8 (36,4%)	35 (38%)	2 (40%)
<b>NIHSS Median (IQR)</b>					
Akut	24 (19–28,5)	10,5 (6,25)	9	5,5 (3-10)	9
Entlassung		3,5 (1,75)	4		6
<b>Lysetherapie</b>	77,8%	100%			80%
<b>Zeitintervalle Median (IQR) ; [Mean ± SD]</b>					
Symptombeginn – Rekanalisation	229 (182,5–345,5)	292 (140)			180 (20)
Leistenpunkt – Interventionsende	66 (41–168,5)	33,5 (24,2)		38,5 (23–62)	45 (23)
Aufnahme – Lyse		43,5 (8,25)	20 (±13)		42 (20,2)
Aufnahme – Leistenpunkt		134 (17,8)	122 (±100)		90 (21) (Mean 91,4)
<b>Reperfusionsergebnis</b>					
TICI 2b/3	100%	100%	56%	125 (87,4%)	5 (100%)
<b>Ätiologie</b>					
Makroangiopathie	2 (22%)	2 (50%)			0
Kardioembolisch	6 (66,7%)	1 (25%)			3 (60%)
Unklar	1 (11,1%)	1 (25%)			2 (40%)
<b>Komplikation n (%)</b>					
Blutung (SAB, HI)	3 (33,3%)	2 (50%)			0
Symptomatische Blutung		0	1 (4%)	4 (4,3%)	0
<b>mRS Abschlusswert</b>					
mRS 0-1		1 (25%)	4 (17,4%)	51 (66,2%)	2 (40%)
mRS 0-2	0 %	1 (25%)	10 (43,5%)	59 (76,6%)	4 (80%)
mRS ≥ 3	100 %	3 (75%)			0
<b>Mortalität n (%)</b>	2 (22,2%)	0	4 (17,4%)	9 (11,8%)	0
<b>Weitere Informationen</b>	Keine isolierten ACA Segment Verschlüsse, alle kombiniert oder verschleppt		Zeigte, dass die endovaskuläre Therapie sicher und durchführbar ist	Wiedereröffnung der peripheren Posteriorsegmente ist durchführbar und scheint sicher zu sein. Insbesondere bei einem NIHSS >10 profitiert der Patient von einer endovaskulären Behandlung	

**Tabelle 16:** Vergleich der eigenen Daten mit der Studienlage(distale Mediaverschlüsse)

<b>Verschlüsse in den peripheren Mediasegmenten</b>			
<b>Daten</b>	<b>de Havernon et al. (2021) [209]</b>	<b>San Román et al. (2018) [203]</b>	<b>Eigene Daten (2021) M2/3</b>
<b>Anzahl n</b>	57	67	24
<b>Alter</b>			
Mittelwert	71,7		74,9
Median (Range)	75 (20–86)		79 (9,5)
<b>NIHSS akut</b>			
Mittelwert	14,37		11,9
Median	14		12,5 (9,5)
<b>ASPECTS bei Aufnahme</b>			
Mittelwert	9,37		9,62
Median	10		10
<b>mRS vor Aufnahme n (%)</b>			<b>(Mean 1,25)</b>
mRS 0	43 (75,4%)		7 (29%)
mRS 1	14 (24,6%)		7 (29%)
<b>Komplikation n (%)</b>			
Gefäßperforation	0 (0%)		4 (16%)
Dissektion	1 (1,8%)		0
Sympt. Blutung	2 (3,5%)	0 (0%)	2 (8%)
<b>Mortalität</b>	6 (10,5%)		3 (12,5%)
<b>mRS Outcome - Abschlusswert n (%)</b>			
mRS 0-1		25 (37%)	3 (12,5%)
mRS 0-2	40 (70,2%)	39 (58%)	5 (21%)
mRS 0-3			13 (54%)
<b>Weitere Information</b>	Vergleich des Outcomes bei endovaskulär behandelten M1 und M2 Verschlüssen ohne einen signifikanten Unterschied.	Subanalyse aus der HERMES Arbeitsgruppe (8% M2 Verschlüsse) zeigte, dass ein gutes Outcome auch bei einem ASPECT Score ≤ 6 durch die mechanische Thrombektomie möglich ist.	

#### 4.6. Limitationen und Ausblick

Die größten Limitationen der Arbeit stellen sicher die retrospektive Auswertung, die relativ geringe Zahl der Patientinnen und Patienten und das Fehlen einer Kontrollgruppe dar. Daher ist die Begrifflichkeit „Benefit“ mit großer Vorsicht zu genießen, da RCTs notwendig sind, die (ähnlich zu 2014/2015 bei den PLVOs) den direkten Vorteil der endovaskulären Therapie zu der medikamentösen Lysetherapie bestätigen oder widerlegen. Zu den weiteren Einschränkungen zählt die Übertragung des initial für das Mediastromgebiet vorgesehene TICI-Scoring-Systems auf weitere Stromgebiete und die Dominanz der peripheren Mediaverschlüssen in der DMVO-Gruppe (24/33) mit resultierendem großen Einfluss auf die endgültigen Resultate. Zuletzt wird die Studie durch die allgemein gültige dichotome Einteilung eines guten klinischen Outcomes (mRS 0-2) limitiert, da die Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender Behinderung vernachlässigt werden und bereits zu Beginn in die Gruppe der negativen Resultaten fallen. Sowohl die durchgeführte Studie, als auch die o.g. Vergleichsstudien unterstreichen, dass die

endovaskuläre Therapie an peripheren Gefäßverschlüssen technisch durchführbar ist und keine erhöhte Mortalität aufweist. Randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig um einen möglichen Mehrgewinn hinsichtlich des Outcome gegenüber der Lysetherapie hervorzuheben. Beispielsweise sind zwei vielversprechende RCTs wurde im Herbst 2021 angemeldet worden. Die DISCOUNT Studie (ClinicalTrial.gov Identifizierungs-Nummer: NCT05030142), sowie die DISTAL Studie (ClinicalTrial.gov Identifizierungs-Nummer: NCT05029414) könnten als wichtige Vorreiter fungieren. Sie sind im Design her ähnlich angelegt wie die großen Studien 2015 – nur beziehen sie sich auf die Interventionen an distalen Gefäßverschlüssen.

## **5. Zusammenfassung**

Ziel der retrospektiven Analyse war die Evaluierung der endovaskulären Therapie an distalen Gefäßverschlüssen hinsichtlich der Aspekte der Sicherheit, der Durchführbarkeit und des Outcomes. Aus insgesamt 244 Thrombektomien in einem Zeitrahmen von 18 Monaten wurden 71 Patientinnen und Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Hierbei wurden 33 distale (DMVO) und 38 proximale Verschlüsse (PLVO) in der Angiographie behandelt. Die technische Durchführung wurde anhand von interventionellen Parametern und dem Infarktausmaß beurteilt. Die Sicherheit wurde durch die allgemeine Komplikationsrate (Blutungsereignis und periprozedurale Komplikation), den Auftritt einer symptomatischen Blutung und der Mortalität bewertet. Ein klinisches gutes Outcome definierte sich mit einem mRS-Wert von null bis zwei im Beobachtungszeitraum von bis zu 90 Tagen und als ein gutes funktionelles Outcome wurden niedrige NIHSS-Entlassungswerte festgelegt, die meist eine milde Symptomatik definieren. Das bildmorphologische Benefit ist anhand der Infarktdynamik von initialer und abschließender Bildgebung bewertet worden. Abschließend wurden noch einige mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome bei den endovaskulär therapierten peripheren Gefäßverschlüsse untersucht.

Insgesamt zeigt die Studie, dass die endovaskuläre Therapie bei distalen Gefäßverschlüssen sowohl in der Sicherheit, als auch in der Durchführung den Thrombektomien von proximalen Verschlüssen nicht unterlegen ist. Sie bedarf keiner längeren Interventionsdauer (Mean PLVO vs DMVO: 45,6 min vs 45,7 min) und zeigt ebenfalls gute Resultate in der Reperfusion (TICI 2b-3 PLVO vs DMVO: 100% vs 91%) bei einer ähnlichen Anzahl an Thrombektomie-Manövern pro Intervention (PLVO vs DMVO: 1,71 vs 1,94). Auch in Bezug auf die Mortalität (ca. 10%) und dem Auftreten einer symptomatischen Blutung (unter 10%) zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede. Hinsichtlich des funktionellen Outcome (NIHSS 0-4 bei Entlassung in ca. 70%) und des bildmorphologischen Resultats – ohne Nachweis von größeren Infarktarealen – sind in den

beiden untersuchten Gruppen gleich gute Ergebnisse zu eruieren. In einem Beobachtungszeitraum von bis zu 90 Tagen weisen beide Verschlusstypen in etwa 40% der Fälle ein gutes klinisches Outcome (mRS 0-2) auf. Im direkten Vergleich mit der aktuellen Studienlage ist in der DMVO-Gruppe ein gutes klinisches Outcome weniger häufig zu verzeichnen. Als mögliche Ursache sind das höhere Alter der Studienpopulation und der höhere initiale mRS-Ausgangswert zu diskutieren. Das Outcome der DMVO-Gruppe wird hierbei insbesondere von einem guten Ergebnis der Rekanalisation, dem Patientinnen und Patienten Alter zum Untersuchungszeitpunkt und dem Ausmaß der initialen Funktionsbeeinträchtigung (NIHSS akut) beeinflusst. Dass diese Faktoren eine wichtige Rolle für das klinische Endergebnis nach einer mechanischen Thrombektomie spielen, ist nach aktuellem Stand für die PLVOs ausreichend bekannt. Ein hohes Alter bei der endovaskulären Behandlung ist hierbei zwar mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet, dieser ist im direkten Vergleich zur alleinigen Lysetherapie dennoch besser. Dies verdeutlicht die allgemeine Notwendigkeit weitere Studien, z.B. im Design der RCTs vom Jahre 2015 bezogen auf die distalen Gefäßverschlüsse mit einer Subgruppen-Analyse hinsichtlich des Alters. Korrelierend zur aktuellen Leitlinie von 2021 ist die endovaskuläre Therapie von distalen Verschlüssen sicher und technisch durchführbar und unabhängig vom Alter in Betracht zu ziehen, wenn ein isolierter Gefäßverschluss, ein Behandlungszeitfenster von unter sechs Stunden und der Nachweis einer Penumbra vorliegt. Damit konnten in der vorliegenden Studie ähnlich gute Ergebnisse – wie bei den interventionell therapierten großen Gefäßverschlüssen – erzielt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Schlaganfall. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-011, DEGAM-Leitlinie Nr. 8 [Internet], 02/2020, gültig bis 02/2025 [zitiert am 16.06.2021], URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011\\_S3\\_Schlaganfall\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011_S3_Schlaganfall_2021-03.pdf).
- [2] Berlis A: Arterielle Rekanalisation beim Schlaganfall. In: Mahnken A, Thromas C, Wilhelm K (Hrsg): Interventionelle Radiologie. 1. Aufl., 268–280, Thieme, Stuttgart, 2019.
- [3] Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K.: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland, Frequency and Care of Stroke in Germany. Aktuelle Neurologie 37, 330–340 (2010).
- [4] Busch MA, Schlenkewitz A, Nowossadeck E, Gößwald A: Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt–Gesundheitsforschung–Gesundheitsschutz 56, 656–660 (2013).
- [5] Truelson T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G: Stroke incidence and prevalence in Europe : a review of available data. European Journal of Neurology 13, 581–598 (2006).
- [6] Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V: Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies : a systematic review. The Lancet Neurology 8, 355–369 (2009).
- [7] Foerch C, Misselwitz B, Sitzler M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T: The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse Up to the Year 2050. Deutsches Ärzteblatt 105, 467–473 (2008).
- [8] WHO: The top 10 causes of death [Internet]. 09.12.2020 [zitiert am 16.06.2021], URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [9] Rucker V, Wiedmann S, O’Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU: Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany from 1998 to 2015. Stroke 49, 2577–2583 (2018).
- [10] Kunst AE, Amiri M, Janssen F: The Decline in Stroke Mortality: Exploration of Future Trends in 7 Western European Countries. Stroke 42, 2126–2130 (2011).
- [11] Marks E: The Aphorisms of Hippocrates [Internet], 52–53. Collins & Co, New York, 1818. [zitiert am 16.06.2021]. URL: <https://collections.nlm.nih.gov/bookviewer?PID=nlm:nlmuid-2556068R-bk#page/58/mode/2up>.
- [12] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators: Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 315 diseases and injuries an healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388, 1603–1658 (2016).

- [13] Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL: Care needs and economics consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. *European Journal of Neurology* 12, 264–267 (2005).
- [14] Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS: Long-Term Disability After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study 1989-1990. *Stroke* 33, 1034–1040 (2002).
- [15] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ: Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry. *Stroke* 37, 1179–1183 (2006).
- [16] Reichert A, Fröhlich J, Himmler S, Krauth C, Amelung VE: Gesundheitsökonomische Potenziale einer ganzheitlichen Nachsorge von Schlaganfallpatienten, *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 22, 297–305 (2017).
- [17] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferrant S, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Viranis SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB.: Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update, A Report From the American Heart Association. *Circulation* 131, 29–322 (2015).
- [18] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh 3rd EE: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41 (1993).
- [19] Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Gräßel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas P: Schlaganfallursache und Pflegebedürftigkeit im Langzeitverlauf, Langzeitergebnisse aus einem bevölkerungsbezogenen Schlaganfallregister – dem Erlanger Schlaganfall. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 77, 714–719 (2009).
- [20] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG: New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 27, 502–508 (2009).
- [21] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG: The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovascular Diseases* 36, 1–5 (2013).
- [22] Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation* 113, 409–3449 (2006).
- [23] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen M, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelson T, Diener H-C, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C,

- Wang X, Yusuf S: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 376, 112–123 (2010).
- [24] Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Probability of Stroke : A Risk Profile From the Framingham Study. *Stroke* 22, 312–318 (1991).
- [25] Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke M, Diener H-C: Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke – The German Stroke Data Bank. *Stroke* 32, 2559–2566 (2001).
- [26] Eckstein H-H, Kühnl A, Berkenfeld J, Dörfler A, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M: Epidemiologie extracranieller Carotisstenose. In: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose, 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 004-028 [Internet], 03. Februar 2020 [zitiert am 16.06.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/004-028l\\_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-02\\_03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf).
- [27] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 369, 283–292 (2007).
- [28] Giles MF, Rothwell PM: Systematic Review and Pooled Analysis of Published and Unpublished Validations of the ABCD and ABCD 2 Transient Ischemic Attack Risk Scores. *Stroke* 41, 667–673 (2010).
- [29] Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, Hata J, Yoshimura S, Ago T, Okada Y, Kitazono T: ABCD3 and ABCD3-I Scores Are Superior to ABCD2 Score in the Prediction of Short- and Long-Term Risks of Stroke After Transient Ischemic Attack. *Stroke* 45, 418–435 (2015).
- [30] Eschenfelder CC, Zeller JA, Stinglele R: Schlaganfall Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie* 26, 298–308 (2006).
- [31] Saver JL: Time Is Brain – Quantified, *Stroke* 37, 263–266 (2006).
- [32] Gomez CR: Editorial: Time Is Brain. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 3, 1–2 (1993).
- [33] Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 13, 723–725 (1981).
- [34] Jansen O: Ischämische Hirnerkrankungen. In: Jansen O, Forsting M, Sartor K (Hrsg.): *Neuroradiologie*. 4. Aufl., 134, Thieme, Stuttgart, 2008.
- [35] Vavilala MS, Lee LA, Lam AM: Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clinics of North America* 20, 247–264 (2002).
- [36] Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PCM: Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 38, 1500–1516 (2018).
- [37] Bristow MS, Simon JE, Brown RA, Eliasziw M, Hill MD, Coutts SB, Frayne R, Demchuk AM, Mitchell JR: MR perfusion and diffusion in acute ischemic stroke: human gray and white

- matter have different thresholds for infarction. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 25, 1280–1287 (2005).
- [38] Paciaroni M, Caso V, Agnelli G: The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities. *European Neurology* 61, 321–330 (2009).
- [39] Yilmaz U, Reith W: Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. *Radiologe* 52, 375–385 (2012).
- [40] Shetty SK, Lev MH: CT Perfusion in Acute Stroke. *Neuroimaging Clinics of North America* 15, 481–501 (2005).
- [41] Lev MH, Nichols SJ: Computed Tomographic Angiography and Computed Tomographic Perfusion Image of Hyperacute Stroke. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 11, 273–287 (2000).
- [42] Wardlaw JM, Mielke O: Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment – Systematic Review. *Radiology* 235, 444–453 (2005).
- [43] Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM: Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology* 22, 1534–1542 (2001).
- [44] Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, Becker U, Urban G, O'Reilly C, Barber PA, Sharma P, Goyal M, Gahn G, von Kummer R, Demchuk AM: Extent of Hypoattenuation on CT Angiography Source Images Predicts Functional Outcome in Patient With Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 39, 2485–2490 (2008).
- [45] Menon BK, Demchuk AM: Computed Tomography Angiography in the Assessment of Patients With Stroke/TIA. *The Neurohospitalist* 1, 187–199 (2011).
- [46] Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, Hill MD, Tomsick T, Khatri P, Zaidat OO, Jauch EC, Eesa M, Jovin TG, Broderick JP: Evaluation of Interval Times From Onset to Reperfusion in Patients Undergoing Endovascular Therapy in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Circulation* 130, 265–272 (2014).
- [47] Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pindea C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogusslavsky J, Dillon WP: Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra Receiver Operation Characteristic Curve Analysis in 130 Patients Suspected of Acute Hemispheric Stroke. *Stroke* 37, 979–985 (2006).
- [48] Turowski B, Haenggi D, Wittsack H-J, Aurich V: Computerized Analysis of Brain Perfusion Parameter Images. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebende Verfahren* 179, 525–529 (2007).
- [49] Leiva-Salinas C, Wintermark M: Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clinics of North America* 20, 455–468 (2010).
- [50] Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron J-C, Davis S, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Donnan GA, Eastwood JD, Fiebach JB, Fisher M, Furie

- KL, Goldmakher GV, Hacke W, Kidwell CS, Kloska SP, Köhrmann M, Koroshetz W, Lee T-Y, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Ostergaard L, Powers WJ, Provenzale J, Schellinger P, Silbergleit R, Sorensen AG, Wardlaw J, Wu O, Warach S: Acute Stroke Imaging Research Roadmap. *American Journal of Neuroradiology* 29, 23–30 (2008).
- [51] Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM: Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2 *American Journal of Neuroradiology* 30, 232–252 (2009).
- [52] Ozdoba C, Sturzenegger M, Schroth G: Internal Carotid Artery Dissection: MR Imaging Features and Clinical-Radiologic Correlation. *Radiology* 199, 191–198 (1996).
- [53] Adams JG, Melhem ER: Clinical Usefulness of T2-Weighted Fluid-Attenuated Inversion Recovery MR Imaging of the CNS. *American journal of roentgenology* 172, 529–536 (1999).
- [54] Dechambre SD, Duprez T, Grandin CB, Lecouvet FE, Peeters A, Cosnard G: High signal in cerebrospinal fluid mimicking subarachnoid haemorrhage on FLAIR following acute stroke and intravenous contrast medium. *Neuroradiology* 42, 608–611 (2000).
- [55] Lee KM, Kim JH, Kim E, Choi BS, Bae YJ, Bae H-J: Early Stage of Hyperintense Acute Reperfusion Marker on Contrast-Enhanced FLAIR Images in Patients With Acute Stroke. *American journal of roentgenology* 206, 1–4 (2016).
- [56] Moseley ME, Cohen Y, Mintrovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR : Early Detection of Regional Cerebral Ischemia in Cats: Comparison of Diffusion- and T2-Weighted MRI and Spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* 14, 330–346 (1990).
- [57] Blackband SJ, Flint JJ, Hansen B, Shepard TM, Lee CH, Streit WJ, Forder JR: On the Origins of Diffusion MRI Signal Changes in Stroke. *Frontiers in Neurology* 11, Article 549, 1–7 (2020).
- [58] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OS, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang D-W, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C: DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet* 10, 978–986 (2011).
- [59] Broocks G, Leischner H, Hanning U, Flottmann F, Faizy TD, Schön G, Sporns P, Thomalla G, Kamalian S, Lev MH, Fiehler J, Kemmling A: Lesions Age Imaging in Acute Stroke: Water Uptake in CT Versus DWI-FLAIR Mismatch. *Annals of Neurology* 88, 1144–1152 (2020).
- [60] Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex Ultrasound and Magnet Resonance Angiography Compared With Digital Subtraction Angiography in Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review. *Stroke* 34, 1324–1331 (2003).
- [61] Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J,

- Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Lancet* 7, 299–309 (2008).
- [62] Barr JD: Cerebral Angiography in the Assessment of Acute Cerebral Ischemia: Guidelines and Recommendations. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 15, 57–66 (2004).
- [63] Villablanca JP, Hooshi P, Martin N, Jahan R, Duckweiler G, Lim S, Frazee J, Gobin YP, Sayre J, Bentson J, Vinuela F: Three-dimensional helical computerized tomography angiography in the diagnosis, characterization, and management of middle cerebral artery aneurysms: comparison with conventional angiography and intraoperative findings. *Journal of Neurosurgery* 97, 1322–1332 (2002).
- [64] Bash S, Villablanca P, Jahan R, Duckweiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J: Intracranial Vascular Stenosis and Occlusive Disease: Evaluation with CT Angiography, MR Angiography, and Digital Subtraction Angiography. *American Journal of Neuroradiology* 26, 1012–1021 (2005).
- [65] Kaufmann TJ, Huston J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF: Complications of Diagnostic Cerebral Angiography. *Radiology* 243, 812–819 (2007).
- [66] Mattioni A, Cenciarelli S, Eusebi P, Brazelli M, Mazzoli T, Del Sette M, Gandolfo C, Marinoni M, Finocci C, Saia V, Ricci S: Transcranial Doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 1–42 (2020).
- [67] Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, Hobson R, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Mathews V, Villablanca P, Warach S, Walters B: Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 40, 3646–3678 (2009).
- [68] Tsivgoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV: Validation of Transcranial Doppler With Computed Tomography Angiography in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke* 38, 1245–1249 (2007).
- [69] Baracchini C, Tonello S, Meneghetti G, Ballotta E: Neurosonography monitoring of 105 spontaneous cervical artery dissections, A prospective study. *Neurology* 75, 1864–1870 (2010).
- [70] Eyding J, Krogias C, Schöllhammer M, Eyding D, Wilkening W, Meves S, Schröder A, Przuntek H, Postert T: Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 26, 576–582 (2006).
- [71] Takahashi S, Tanizaki Y, Kimura H, Akaji K, Kano T, Suzuki K, Takayama Y, Kanzawa T, Shidoh S, Nakazawa M, Yoshida K, Mihara B: Comparison of Cerebral Blood Flow Data Obtained by Computed Tomography (CT) Perfusion with that Obtained by Xenon CT Using 320-Row CT. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24, 635–641 (2015).

- [72] Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME: Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolic Rate of Oxygen Requirements for Cerebral Function and Viability in Humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 5, 600–608 (1985).
- [73] Linn J, Wismann M, Brückmann H: Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Kapitel 1.17 Gefäße. 52–66. Springer, Heidelberg, 2011.
- [74] Malhotra K, Goyal N, Tsivgoulis G: Internal Carotid Artery Occlusion: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Current Atherosclerosis Reports* 19, 41 (2017).
- [75] Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D, Yuntun N: Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *European Journal of Neurology* 9, 615–624 (2002).
- [76] Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR: Symptoms and Signs of Posterior Circulation Ischemia in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Archives of neurology* 69, 346–351 (2012).
- [77] Schulz UG, Fischer U: Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *Journal of Neurology. Neurosurgery and Psychiatry* 88, 45–53 (2017).
- [78] Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Lenkey C, Mitchell RJ: Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *Journal of Neurosurgery* 54, 151–169 (1981).
- [79] Cilliers K, Page BJ: Anatomy of the Middle Cerebral Artery: Cortical Branches, Branching Pattern and Anomalies. *Turkish Neurosurgery* 27, 671–681 (2017).
- [80] Kopp H, Ludwig M (Hrsg.): Checkliste Doppler- und Duplexsonografie. Intrakranielle hirnversorgende Arterien. 5. Auflage. 282–284. Thieme, Stuttgart, 2016.
- [81] Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9 (2013).
- [82] Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, Zaidat OO, Saver JL: Time to Endovascular Reperfusion and Degree of Disability in Acute Stroke. *Annals of Neurology* 78, 584–593 (2015).
- [83] Smith WS, Corry MD, Fazackerley J, Isaacs SM: Improved paramedic sensitivity in identifying stroke victims in the prehospital setting. *Prehospital Emergency Care*, 207–210 (1999).
- [84] Miyamatsu N, Kimura K, Okamura T, Iguchi Y, Nakayama H, Toyota A, Watanabe M, Morimoto A, Morinaga M, Yamaguchi T: Effects of Public Education by Television on Knowledge of Early Stroke Symptoms Among a Japanese Population Aged 40 to 74 Years, A Controlled Study. *Stroke* 43, 545–549 (2012).
- [85] Bouillon B, Kanz KG, Lackner CK, Mutscher W, Sturm J: Die Bedeutung des Advanced Trauma Lif Support (ATLS) im Schockraum. *Unfallchirurg* 107, 844–850 (2004).
- [86] Grensemann J, Fuhrmann V, Kluge S: Oxygen Treatment in Intensive Care and Emergency Medicine. *Deutsches Ärzteblatt* 115, 455–462 (2018).
- [87] Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, Gray R: Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke, The

- Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association* 318, 1125–1135 (2017).
- [88] Appleton JP, Sprigg N, Bath PM: Blood pressure management in acute stroke. *Stroke and Vascular Neurology* 1, 72–82 (2016).
- [89] Nagi M, Pfefferkorn T, Haberl RL: Blutzucker und Schlaganfall. *Nervenarzt* 70, 944–949 (1999).
- [90] Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E: Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Stroke. *Archives of Neurology* 42, 661–663 (1985).
- [91] Denorme F, Portier I, Kosaka Y, Campbell RA: Hyperglycemia exacerbates ischemic stroke outcome independent of platelet glucose uptake. *Journal of thrombosis and haemostasis* 19, 536–546 (2021).
- [92] Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J: Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Medicine* 41, 823–832 (2015).
- [93] Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2, 81–84 (1974).
- [94] Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G: The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet. Neurology* 13, 844–854 (2014).
- [95] Harbison J, Hossain O, Jenkinsin D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke* 34, 71–76 (2003).
- [96] Nguyen TTM, van den Wijngaard IR, Bosch J, van Belle E, van Zwet EW, Dofferhoff-Vermeulen T, Duijndam D, Koster GT, de Schryver ELLM, Kloos LMH, de Laat KF, Aerden LAM, Zylicz SA, Wermer MJH, Kruyt ND.: Comparison of Prehospital Scales for Predicting Large Anterior Vessel Occlusion in the Ambulance Setting. *Journal of the American Medical Association neurology* 78, 157–164 (2021).
- [97] Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, Kettner M, Roumia S, Kulikovski J, Keller I, Manitz M, Martens D, Grün D, Walter S, Lesmeister M, Ewen K, Brand J, Fousse M, Kaufmann J, Zimmer VC, Mathur S, Bertsch T, Guldner J, Magull-Seltenreich A, Binder A, Spüntrup E, Chatzikonstantinou A, Adam O, Kronfeld K, Liu Y, Ruckes C, Schumacher H, Grundwald IQ, Yilmaz U, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K: Prehospital Stroke Management Optimized by Use of Clinical Scoring vs Mobile Stroke Unit for Triage of Patients With Stroke. *Journal of the American Medicine Association neurology* 76, 1484–1492 (2019).
- [98] Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C, Weber J, Villringer K, Fiebich JB, Audebert HJ: Effects of Golden Hour Thrombolysis. A Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) Substudy. *Journal of the American Medicine Association neurology* 72, 25–30 (2015).

- [99] Kunz A, Nolte CH, Erdur H, Fiebach JB, Geisler F, Rozanski M, Scheitz JF, Villringer K, Waldschmidt C, Weber JE, Wendt M, Winter B, Zieschang K, Grittner U, Kaczmarek S, Endres M, Ebinger M, Audebert HJ: Effects of Ultraearly Intravenous Thrombolysis on Outcomes in Ischemic Stroke: The STEMO (Stroke Emergency Mobile) Group. *Circulation* 135, 1765–1767 (2017).
- [100] Ehntholt MS, Parasram M, Mir AS, Lerario MP: Mobile Stroke Units: Bringing Treatment to the Patient. *Current treatment options in neurology* 22 (2020).
- [101] Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Kiencke P: Training as a Prerequisite for Reliable Use of NIH Stroke Scale. *Stroke* 29, 1258–1259 (1998).
- [102] Banks JL, Marotta CA: Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. A Literature Review and Synthesis. *Stroke* 38, 1081–1096 (2007).
- [103] Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ: Barthel Index for Stroke Trials. Development, Properties, and Application. *Stroke* 42, 1146–1151 (2011).
- [104] Rha J-H, Saver JL: The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke* 38, 967–973 (2007).
- [105] Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA: Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* 73, 1066–1072 (2009).
- [106] Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, Akhtar N, Orouk FO, Salam A, Shuaib A, Alexandrov AV: Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 38, 948–954 (2007).
- [107] Striebel H: Fibrinolytika (Thrombolytika). In: Striebel H (Hrsg.): *Die Anästhesie*. 4. Aufl., 612–613, Thieme, Stuttgart. 2019.
- [108] Fugate JE, Rabinstein AA: Absolute und Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *The Neurohospitalist* 5, 110–121 (2015).
- [109] Gebrauchsinformation Actilyse, Boehringer Ingelheim [Internet, zitiert am 16.06.2021]. URL: <https://hcp.boehringer-ingelheim.com/at/content/actilyse-gebrauchsinformation>.
- [110] The NINDS t-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 333, 1581–1587 (1995).
- [111] The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke* 28, 2109–2118 (1997).
- [112] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (STIS-MOST): an observational study. *Lancet* 369, 275–282 (2007).

- [113] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet* 352, 1245–1251 (1998).
- [114] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Maching TM, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D: Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 359, 1317–1329 (2008).
- [115] Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, Kessler C, Molina C, Leys D, Muddegowda G, Poli S, Schellinger P, Schwab S, Serena J, Toni D, Wahlgren N, Hacke W: Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *International Journal of Stroke* 14, 483–490 (2019).
- [116] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho T-H, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, de la Ossa P, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Vilringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Lemmens R, Muir KW, Nighighossian N, Pedraza S, Gerloff C: MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England Journal of Medicine* 379, 611–622 (2018).
- [117] Ma H, Campbell BVC, Patsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, Kleinig TJ, Wijeratne T, Curtze S, Dewey HM, Miteff F, Tsai C-H, Lee J-T, Phan TG, Mahant N, Sun M-C, Krause M, Sturm J, Grimley R, Chen C-H, Hu C-J, Wong AA, Field D, Sun Y, Barber PA, Sabet A, Jannes J, Jeng J-S, Clissold B, Markus R, Lin C-H, Lien L-M, Bladin CF, Christensen S, Yassi N, Sharma G, Bivard A, Desmond PM, Yan B, Mitchell PJ, Thijs V, Carey L, Meretoja A, Davis SM, Donnan GA: Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England Journal of Medicine* 380, 1795–1803 (2019).
- [118] Hennerici MG, Kern R, et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Gültig bis 30.12.2021, [zitiert am 16.06.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-117l\\_S1\\_Zerebrovaskulaere\\_Erkrankungen\\_2017-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-117l_S1_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017-07.pdf).
- [119] The IST-3 Collaborative group: Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 14, 485–496 (2015).
- [120] Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM: Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke* 41, 2254–2258 (2010).

- [121] Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingle R, Deuschl G, Jansen O: The Importance of Size. *Stroke* 42, 1775–1777 (2011).
- [122] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE: Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 47, 581–641 (2016).
- [123] Nepal G, Kharel G, Ahamad ST, Basnet B: Tenecteplase versus Alteplase for the Management of Acute Ischemic Stroke in a Low-income Country-Nepal: Cost, Efficacy, and Safety. *Cureus* 10, 1–9 (2018).
- [124] Zitek T, Ataya R, Brea I: Using Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke: What Is the Hold up? *Western Journal of Emergency Medicine* 21, 199–202 (2020).
- [125] Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen J-KS, Ravn GM, Grønning BA, Chabriat H, Chang K-C, Davalos AE, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A: Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurology* 14, 575–584 (2015).
- [126] von Kummer R, Mori E, Truelsen T, Mori E, Truelsen T, Jensen J-KS, Grønning BA, Fiebach JB, Lovbald K-O, Pedraza S, Romero JM, Chabriat H, Chang K-C, Davalos A, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LE, Shuaib A, Albers GW: Desmoteplase 3 to 9 Hours After Major Artery Occlusion Stroke – The DIAS-4 Trial. *Stroke* 47, 1–8 (2016).
- [127] Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB: Local Intraarterial Thrombolysis Vertebrobasilar Thromboembolic Disease. *American Journal of Neuroradiology* 4, 401–404 (1983).
- [128] Dorn F, Liebig T: Endovascular thrombectomy for the treatment of acute thromboembolic MCA-occlusion. *Radiologie up2date* 4, 309–317 (2013).
- [129] Köhrmann M: Prähospitalversorgung und Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 3, 149–155 (2010).
- [130] Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Büdingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW.: Comparison of Intraarterial and Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke With Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign. *Stroke* 39, 379–383 (2008).
- [131] Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M: PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 29, 4–11 (1998).
- [132] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *The Journal of the American Medical Association* 282, 2003–2011 (1999).
- [133] Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 38, 2633–2639 (2007).

- [134] Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA.: Results of a Multicentre, Randomised Controlled Trial of Intra-Arterial Urokinase in the Treatment of Acute Posterior Circulation Ischaemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 20, 12–17 (2005).
- [135] Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of Basilar Artery Occlusion: A Systematic Analysis Comparing Intra-Arterial and Intravenous Thrombolysis. *Stroke* 37, 922–928 (2006).
- [136] The IMS Study Investigators: Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35, 904–912 (2004).
- [137] The IMS II Trial Investigators: The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38, 2127–2135 (2007).
- [138] Liebig T, Gralla J, Schroth G: Endovascular Treatment of Acute Stroke: Evolution and Selection of Techniques and Instruments Based on Thrombus Imaging. *Clinical Neuroradiology* 25, 299–306 (2015).
- [139] Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G: Mechanical Thrombolysis and Stenting in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 43, 280–285 (2012).
- [140] Spiotta AM, Chaudry MI, Hui FK, Turner RD, Kellogg RT, Turk AS: Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: a technical review. *Journal of Neurointerventional Surgery* 7, 2–7 (2015).
- [141] Asadi H, Dowling R, Yan B, Wong S, Mitchell P: Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke. *Internal Medicine Journal* 45, 798–805 (2015).
- [142] Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silvermann IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial. *Stroke* 36, 1432–1438 (2005).
- [143] Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin P: Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 39, 1205–1212 (2008).
- [144] Prothmann S, Lockau H, Dorn F, Poppert H, Förschler A, Zimmer C, Liebig T: The Phenox Clot Retriever as Part of a Multimodal Mechanical Thrombectomy Approach in Acute Ischemic Stroke. *The Scientific World Journal* 2012, 1–7 (2012).
- [145] Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Po Sit S: The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *American Journal of Neuroradiology* 29, 1409–1413 (2008).
- [146] The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators: 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* 40, 2761–2768 (2009).

- [147] Przybylowski CJ, Ding D, Starke RM, Durst CR, Crowley RW, Liu KC: Evolution of endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *World Journal of Clinical Cases* 2, 614–622 (2014).
- [148] Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann M-S, Reith W: Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke* 41, 2559–2567 (2010).
- [149] Pérez MA, Miloslavski E, Fischer S, Bätzner H, Henkes H: Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 4, 1–4 (2012).
- [150] Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO: Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 380, 1241–1249 (2012).
- [151] Schwaiger BJ, Kober F, Gersing AS, Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Poppert H, Prothmann S: The pREset Stent Retriever for Endovascular Treatment of Stroke Caused by MCA Occlusion: Safety and Clinical Outcome. *Clinical Neuroradiology* 26, 47–55 (2014).
- [152] Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Young ML, Fease JL, Scholz JM, Milner AM, Hehr TH, Roohani P, Mulder M, Tarrel RM: Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 8, 1123–1128 (2016).
- [153] Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M, Perras M, Brooks C, Gounis MJ, Kan P, Wakhloo AK, Puri AS: ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interventional Neuroradiology* 22, 325–332 (2016).
- [154] Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggreffe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, Wiesmann M, Knauth M, Mpotsaris A, Psychoglos MN: Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clinical Neuroradiology* 28, 327–338 (2018).
- [155] Gurkas E, Akpınar CK, Aytac E: ADVANCE: An effective and feasible technique in acute stroke treatment. *Interventional Neuroradiology* 23, 166–172 (2017).
- [156] Turk AS, Spiotta A, Frei D, Mocco J, Baxter B, Fiorella D, Siddiqui A, Mokin M, Dewan M, Woo H, Turner R, Hawk H, Miranpuri A, Chaudry I: Initial clinical experience with the ADAPT technique: A direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 6, 231–237 (2014).
- [157] Möhlenbruch MA, Kabbasch C, Kowoll A, Broussalis E, Sonnberger M, Müller M, Wiesmann M, Trenkler J, Killer-Oberpfalzer M, Weber W, Mpotsaris A, Bendszus M, Stampfl S: Multicenter experience with the new SOFIA Plus catheter as a primary local aspiration catheter for acute stroke thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 9, 1223–1227 (2017).

- [158] Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D: Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. *Stroke* 39, 1770–1773 (2008).
- [159] Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Synder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco J: First Food and Drug Administration-Approved Prospective Trial of Primary Intracranial Stenting for Acute Stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 40, 3552–3556 (2009).
- [160] Levy EL, Rahman M, Khalessi AA, Beyer PT, Natarajan SK, Hartney ML, Fiorella DJ, Hopkins LN, Siddiqui AH, Mocco J: Midterm Clinical and Angiographic Follow-Up for the First Food and Drug Administration-Approved Prospective, Single-Arm Trial of Primary Stenting for Stroke: SARIS. *Neurosurgery* 69, 915–920 (2011).
- [161] Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP, Do D-D, Remonda L, Mordasini P, Arnold M, Nedeltchev K, Meier N, Gralla J: Stent Placement in Acute Cerebral Artery Occlusion: Use of a Self-Expandable Intracranial Stent for Acute Stroke Treatment. *Stroke* 40, 847–852 (2009).
- [162] Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN: Angioplasty of Intracranial Occlusion Resistant to Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 48, 1282–1290 (2001).
- [163] Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S: Direct Percutaneous Transluminal Angioplasty for Acute Middle Cerebral Artery Trunk Occlusion - An Alternative Option to Intra-arterial Thrombolysis. *Stroke* 33, 2872–2876 (2002).
- [164] Yamamoto S, Yamagami H, Todo K, Kuramoto Y, Ishikawa T, Imamura H, Ueno Y, Adachi H, Kohara N, Sakai N: Correlation of Middle Cerebral Artery Tortuosity with Successful Recanalization Using the Merci Retrieval System with or without Adjunctive Treatments. *Neurologia medico-chirurgica* 54, 113–119 (2014).
- [165] Zhu L, Liebeskind DS, Jahan R, Starkman S, Salamon N, Duckwiler G, Vinuela F, Tateshima S, Gonzales N, Villablanca P, Ali LK, Kim D, Ovbiagele B, Froehler M, Tenser M, Saver JL: Thrombus Branching and Vessel Curvature Are Important Determinants of Middle Cerebral Artery Trunk Recanalization With Merci Thrombectomy Devices. *Stroke* 43, 787–792 (2012).
- [166] Schwaiger BJ, Gersing AS, Zimmer C, Prothmann S: The Curved MCA: Influence of Vessel Anatomy on Recanalization Results of Mechanical Thrombectomy after Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* 36, 971–976 (2015).
- [167] Darkhabani Z, Nguyen T, Lazzaro MA, Zaidat OO, Lynch JR, Fitzsimmons BF, Linfante I: Complications of endovascular therapy for acute ischemic stroke and proposed management approach. *Neurology* 79, 192–198 (2012).
- [168] Kurre W, Bänzner H, Henkes H: Mechanische Thrombektomie Akutkomplikation und Spätfolgen. *Radiologie* 56, 32–41 (2016).

- [169] Eugéne F, Gauvrit JY, Ferré JC, Gentric JC, Besseghir A, Ronzière T, Raoult H: One-Year MR Angiographic and Clinical Follow-Up after Intracranial Mechanical Thrombectomy Using a Stent Retriever Device. *American Journal of Neuroradiology* 36, 126–132 (2015).
- [170] Mazighi M, Mesegeur E, Labreuche J, Amarenco P: Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 43, 1302–1308 (2012).
- [171] Saver JL: Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9, 333–343 (2011).
- [172] Hui FK, Hussain MS, Spiotta A, Bhalla T, Toth G, Moskowitz SI, Elgabaly M, Sivapatham T, Rasmussen PA: Merci Retrievers as Access Adjuncts for Reperfusion Catheters: The Grappling Hook Technique. *Neurosurgery* 70, 456–460 (2012).
- [173] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA: Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *The New England Journal of Medicine* 368, 893–903 (2013).
- [174] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E: Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 368, 904–913 (2013).
- [175] Kidwell CS, Jahan RJ, Gornbein JG, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL: A Trial of Imaging Selection Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 368, 914–923 (2013).
- [176] Mokin M, Khalessi AA, Mocco J, Lanzino G, Dumont TM, Hanel RA, Lopes DK, Fessler II RD, Ringer AJ, Bendok BR, Veznedaroglu R, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI: Endovascular treatment of acute ischemic stroke: the end or just the beginning?. *Neurosurgical Focus* 36, 1–10 (2014).
- [177] Jahan R: Solitaire Flow-Restoration Device for Treatment of Acute Ischemic Stroke: Safety and Recanalization Efficacy Study in a Swine Vessel Occlusion Model. *American Journal of Neuroradiology* 31, 1938–1943 (2010).
- [178] Jansen O, Macho J, Killer-Oberpfalzer M, Liebeskind D, Wahlgren N: Neurothrombectomy for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the TREVO Study. *Cerebrovascular Diseases* 36, 218–225 (2013).
- [179] Nogueira RG, Lutsep H, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS: Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 380, 1231–1240 (2012).
- [180] Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castano C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Besselmann M, Moreno A, Schroth G:

Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44, 2802–2807 (2013).

- [181] Khatri P, Yeatts SD, Mazighi M, Broderick JP, Liebeskind DS, Demchuk AM, Amarenco P, Carrozella JS, Foster LD, Goyal M, Hill MD, Palesch YY, Jauch EC, Haley EC, Vagal A, Tomsick TA: Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet* 383, 567–574 (2014).
- [182] Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, Zaidat OO, Frei D, von Kummer R, Cockroft KM, Khatri P, Liebeskind DS, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP: Recanalization and Clinical Outcome of Occlusion Sites at Baseline CT Angiography in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Radiology* 273, 202–210 (2014).
- [183] Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama á Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kapelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG: van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ: A Randomised Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 371, 11–20 (2015).
- [184] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Easa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Pyckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 372, 1019–1030 (2015).
- [185] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castano C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernández-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A: Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 372, 2296–2306 (2015).
- [186] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA,

McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond GA, Donnan GA, Davis SM: Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England Journal of Medicine* 372, 1009–1018 (2015).

- [187] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R: Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England Journal of Medicine* 372, 2285–2295 (2015).
- [188] Goyal M, Menon BJ, van Zwan WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YBWE, Bonafe A, Jahan R, Diener H-C, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, San Román L, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BCV, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387, 1723–1731 (2016).
- [189] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 35, 2170–2178 (2004).
- [190] Mahon BR, Nesbit GM, Barnwell SL, Clark W, Marotta TR, Weill A, Teal PA, Qureshi AI: North American Clinical Experience with the EKOS MicroLysis Infusion Catheter for the Treatment of Embolic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* 24, 534–538 (2003).
- [191] Reinhard M, Taschner CA, Hörsch N, Allignol A, Maurer CJ, Niesen W-D, Lambeck J, Wallesch CW, Urbach H, Weiler C, Schuchardt V, Griesser-Leute H-J: Endovascular Treatment versus Sonothrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular disease* 40, 205–214 (2015).
- [192] Alexandrov AV, Köhrmann M, Soenne L, Tsivgoulis G, Barreto AD, Demchuk AM, Sharma VK, Mikulik R, Muir KW, Brandt G, Alleman J, Grotta JC, Levi CR, Molina CA, Saqqur M, Mavridis D, Psaltopoulou T, Vosko M, Fiebich JB, Mandava P, Kent TA, Alexandrov AW, Schellinger OD: Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 18, 338–347 (2019).
- [193] Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke recurrence: Predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 48, 891–895 (1997).
- [194] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bèjot Y, Cabrejo L, Cha J-K, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim Y-J, Lapergue B, Lavallée PC, Lee B-C, Lee K-B, Leys D, Mahagne M-H, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung S-M, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vichaut É, Yelles N, Bruckert E: A

Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 382, 9–19 (2020).

- [195] Platz T, Witte OW, Liepert J, Siebler M, Audebert H, Koenig E: Neurorehabilitation nach Schlaganfall – ein Positionspapier aus dem Kompetenznetzwerk Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* 38, 150–156 (2011).
- [196] Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, Jansen O, Groden C, Veltkamp R: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Register Nr. 030-140 [Internet], 10/2015, gültig bis 10/2020 [zitiert am 20.09.2021], URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030140\\_LL\\_akuter-ischämischer-schlaganfall\\_rekanalisierende-therapie\\_2015\\_archiviert.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030140_LL_akuter-ischämischer-schlaganfall_rekanalisierende-therapie_2015_archiviert.pdf).
- [197] Muche-Borowski C, Kopp I: Wie eine Leitlinie entsteht. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 25, 217–223 (2011).
- [198] Ringleb PA, Köhrmann M, Jansen O, Berlis A, Fischer U, Laufs U, Mordasini P, Schellinger PD, Schubert GA, Sonnberger M, Sykoea M, Urbach H, Wachter R, Wagner M, Weiler C, Harloff A, Langguth P: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Internet], [zitiert am 21.09.2021]. URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030\\_046\\_LL\\_Akuttherapie\\_Ischämischer\\_Schlaganfall\\_2021.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischämischer_Schlaganfall_2021.pdf).
- [199] Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J: European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 0, 1–30 (2019).
- [200] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 49, 46–99 (2018).
- [201] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 50, 344–418 (2019).
- [202] Menon BK, Hill MD, Davalos A, Roos YBWEM, Campbell BCV, Dippel DWJ, Guillemin F, Saver JL, van der Lugt A, Demchuk AM, Muir K, Brown S, Jovin T, Mitchell P, White P, Bracard S, Goyal M: Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 11, 1065–1069 (2019).
- [203] San Román S, Menon BK, Blasco J, Hernández-Pérez, Dávalos A, Majoie CBLM, Campbell BCV, Guillemin F, Lingsma H, Anxionat R, Epstein J, Saver JL, Marquering H, Wong JH,

Lopes D, Reimann G, Desal H, Dippel DWJ, Coutts S, du Mesnis de Rochemont R, Yavagaal D, Ferre JC, Roos YBWEM, Liebeskind DS, Lenthall R, Molina C, Al Ajlan FS, Reddy V, Dowlatshahi D, Nader-Antoine S, Oppenheim C, Mitha AP, Davis SM, Weimar C, van Oostenbrugge RJ, Cabo E, Kleinig TJ, Donnan GA, van der Lugt A, Demchuk AM, Berkhemer OA, Boers AMM, Ford GA, Muir KW, Brown BS, Jovin T, van Zwam WH, Mitchell PJ, Hill MD, White P, Bracard S, Goyal M: Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *The Lancet Neurology* 17, 895–904 (2018).

- [204] Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA, Roy D, Thornton J, Dorado L, Bonafe A, Levy EI, Diener H-C, Hernández-Pérez M, Pereira VM, Blasco J, Quesada H, Rempel J, Jahan R, Davis SM, Stouch BC, Mitchell PJ, Jovin TG, Saver JL, Goyal M: Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy. *Stroke* 47, 798–806 (2016).
- [205] Goyal M, Ospel JM, Menon BK, Hill MD: MeVO: the next frontier. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 12, 545–547 (2020).
- [206] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahin A, Olivor J-M, Tekle WG, Shields R, Graces T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG: Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England Journal of Medicine* 378, 11-21 (2018).
- [207] Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG: Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England Journal of Medicine* 378, 708-718 (2018).
- [208] Lemmens R, Hamilton SA, Liebeskind DS, Tomsick TA, Demchuk AM, Nogueira RG, Marks MP, Jahan R, Gralla J, Yoo AJ, Yeatts SD, Palesch YY, Saver JL, Pereira VM, Broderick JP, Albers GW, Lansberg MG: Effect of endovascular reperfusion in relation to site of arterial occlusion. *Neurology* 86, 762–770 (2016).
- [209] De Havenon A, Narata AP, Amelot A, Saver JL, Bozorgchamir H, Mattle HP, Ribo M, Andersson T, Zaidat OO: Benefit of endovascular thrombectomy for M2 middle cerebral artery occlusion in the ARISE II study. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 13, 779–183 (2021).
- [210] Uno J, Kameda K, Otsuji R, Ren N, Nagaoka S, Kazushi M, Ikai Y, Gi H: Mechanical Thrombectomy for Acute Anterior Cerebral Artery Occlusion. *World Neurosurgery* 120, 957–961 (2018).

- [211] Gratz PP, Schroth G, Gralla J, Mattle HP, Fischer U, Jung S, Mordasini P, Hsieh K, Verma RK, Weisstanner C, El-Koussy M: Whole–Brain Susceptibility–Weighted Thrombus Imaging in Stroke: Fragmented Thrombi Predict Worse Outcome. *American Journal of neuroradiology* 36, 1277–1282 (2015).
- [212] Sang H, Li F, Yuan J, Liu S, Luo W, Wen C, Zhu Q, Chen W, Lin M, Zhong Y, Wang Z, Ling W, Shi Z, Chen H, Liu W, Liu Z, Yao X, Xiong F, Zeng G, Hu X, Dong H, Mao A, Yang G, Huang J, Chen L, Gong Z, Tao J, Liu H, Wu D, Qiu Z, Xang Q, Zi W, Li F: Values of Baseline Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score for Treatment Decision of Acute Basilar Artery Occlusion. *Stroke* 52, 811–820 (2021).
- [213] Meyer L, Stracke CP, Jungi N, Wallocha M, Broocks G, Sporns PB, Maegerlein C, Dorn F, Zimmermann H, Naziri W, Abdullayev N, Kabbasch C, Behme D, Jamous A, Maus V, Fischer S, Möhlenbruch M, Weyland CS, Langner S, Meila D, Miszczuk M, Siebert E, Lowens S, Krause LU, Yeo LLL, Tan BY-Q, Anil G, Gory B, Galván J, Schüller Arteaga M, Navia P, Raz E, Shapiro M, Arnberg F, Zelenák K, Martinez-Galdamez M, Fischer U, Kastrup A, Roth C, Papanagiotou P, Kemmling A, Gralla J, Psychogios M-N, Andersson T, Chapot R, Fiehler J, Kaesmacher J, Hanning U: Thrombectomy for Primary Distal Posterior Cerebral Artery Occlusion Stroke: The TOPMOST Study. *Journal of the American Medical Association neurology* 78, 434–444 (2021).
- [214] Herweh C, Abdalkader M, Nguyen TN, Puetz V, Schöne D, Kaiser D, Chen C-H, Jeng J-S, Möhlenbruch MA, Ringleb PA, Nagel S: Mechanical Thrombectomy in Isolated Occlusion of the Proximal Posterior Cerebral Artery. *Frontiers in Neurology* 12, 1-6 (2021).
- [215] Ospel JM, Menon BK, Demchuk AM, Almekhlafi MA, Kashani N, Mayank A, Fainardi E, Rubiera M, Khaw A, Shankar JJ, Dowlatsahi D, Puig J, Sohn S-II, Ahn SH, Poppe A, Calleja A, Hill MD, Goyal M: Clinical Course of Acute Ischemic Stroke Due to Medium Vessel Occlusion With and Without Intravenous Alteplase Treatment. *Stroke* 51, 3232–3240 (2020).
- [216] Rikhtegar R, Mosimann PJ, Weber R, Wallocha M, Yamac E, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Chapot R: Effectiveness of very low profile thrombectomy device in primary distal medium vessel occlusion, as rescue therapy after incomplete proximal recanalization or following iatrogenic thromboembolic events. *Journal of neurointerventional surgery* 0, 1–6 (2021).
- [217] Waqas M, Kuo CC, Dossani RH, Monteiro A, Baig AA, Alkhalidi M, Capuzzo JM, Levy EI, Siddiqui AH: Mechanical thrombectomy versus intravenous thrombolysis for distal large–vessel occlusion: a systematic review and meta–analysis of observational studies. *Neurosurgical Focus* 51, 1–8 (2021) .
- [218] Samed Online Plattform [Internet], [zitiert am 18.10.2021]. URL: <https://www.samed.com/>.
- [219] Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan A, Jadhav AP, Liebeskind DS, Lobotesis K, Meila D, Meyer L, Raphaeli G, Gupta R: Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions. A Consensus Statement on Present Knowledge and Promising Directions. *Stroke* 51, 2872–2884 (2020).

- [220] Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, Donnarumma R, Rapp K, Sailor S: Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Journal of Neuroscience Nursing* 29, 384–392 (1997).
- [221] Lyden P: Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 48, 513–519 (2016).
- [222] Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR: Exploring the Reliability of the Modified Rankin Scale. *Stroke* 40, 762–766 (2009).
- [223] Rankin J: Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scottish Medical Journal* 2, 200–215 (1957).
- [224] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Shouten HJ, van Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607 (1988).
- [225] Sporns P, Schmidt R, Minnerup J, Dziewas R, Kemmling A, Dittrich R, Zoubi T, Heermann P, Cnyrim C, Schwindt W, Heindel W, Niederstadt T, Hanning U: Computed Tomography Perfusion Improves Diagnostic Accuracy in Acute Posterior Circulation Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 41, 242–247 (2016).
- [226] McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, Abruzzo TA, Albani B, Arthur AJ, Alexander MJ, Albuquerque FC, Baxter B, Bulsura KR, Chen M, Delgado Almandoz JE, Frasier JF, Frei D, Gandhi CD, Heck DV, Hetts SW, Hussain MS, Kelly M, Klucznik R, Lee S-K, Leslie-Mawzi T, Meyers PM, Prestigiacomo CJ, Lee Pride G, Patsalides A, Starke RM, Sunenshine P, Rasmussen PA, Jayaraman MV: Initial hospital management of patients with large vessel occlusion (ELVO). *Journal of neurointerventional surgery* 9, 316–323 (2017).
- [227] Jang KM, Nam TK, Ko MJ, Choi HH, Kwon JT, Park SW, Byun JS: Thrombolysis in Cerebral Infarction Grade 2c or 3 Represents a Better Outcome than 2b for Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 419–439 (2020).
- [228] Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A, Eese M, Demchuk AM, Menon B, Goyal M: Not All "Successful" Angiographic Reperfusion Patients Are an Equal Validation of a Modified TICI Scoring System. *Interventional Neuroradiology* 20, 21–27 (2014).
- [229] Nikoubashman O, Dekeyzer S, Riankin A, Keulers A, Reich A, Mpotsaris A, Wiesmann M: True First-Pass Effect, First-Pass Complete Reperfusion Improves Clinical Outcome in Thrombectomy Stroke Patients. *Stroke* 50, 2140–2146 (2019).
- [230] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Journal of American Medical Association* 274, 1017–1025 (1995).
- [231] Capasso R, Vallone S, Serra N, Zelent G, Verganti L, Sachetti, Bigliardi G, Pichetto L, Caranci F, Zini A: Qualitative versus automatic evaluation of CT perfusion parameters in acute posterior circulation ischaemic stroke. *Neuroradiology* 63, 317–330 (2021).

- [232] Kemmling A, Langner S, Flottmann F, Siemonsen S, Fiehler J, Forkert N: Clinical outcome prediction by quantitative regional infarction of ASPECTS regions in stroke. Vortrag. 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Gürzenich, Köln, 23.–25. Oktober 2014.
- [233] Sanjeeth , Ambresh A: Outcome assesment of acute ischemic stroke by NIHSS score. *Indian Journal of Neuroscience* 7, 26–32 (2021).
- [234] Huang Q, Gu M, Zhou J, Jian T, Shi H, Chen X, Zhang Y: Endovascular treatment of acute ischemic stroke due to anterior circulation large vessel occlusion beyond 6 hours: a real-world stud in China. *BioMed Central neurology* 21, 1–8 (2021).
- [235] Akhtar T, Shahjouei S, Zand R: Etiologies of simulataneous cerebral infarcts in multiple arterial territories: A simple literature–based pooled analysis. *Neurological Society of India* 67, 602–695 (2019).
- [236] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of internal medicine* 155, 469–473 (1995).
- [237] Markus HS, van der Warp HB, Rothwell PM: Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischaemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention. *The Lancet Neurology* 12, 989–998 (2013).
- [238] Flottmann F, Leischner H, Broocks G, Nawabi J, Bernhardt M, Faizy TD, Deb-Chatterji M, Thomalla G, Fiehler J, Brekenfeld C: Recanaization Rate per Retrieval Attempt in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 49, 2523–2525.
- [239] Sommer P, Posekany A, Serles W, Marko M, Scharer S, Fertl E, Ferrari J, Lang W, Vosko M, Szabo S, Kiechl S, Knoflauch M, Greisenegger S: Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke?. *Stroke* 49, 2728–2732 (2018).
- [240] Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch M: Mechanical Thrombectomy of Distal Occlusions in the Anterior Cerebral Artery: Recanalization Rates, PEriprocedural Complications, and Clinical Outcome. *American Journal of Neuroradiology* 73, 673–678.
- [241] Guenego A, Mine B, Bonnet T, Elens S, Suarez JV, Jodaitis L, Ligot N, Naeije G, Lubicz B: Thrombectomy for distal medium vessel occlusion with a new generation of Stent retriever (Tigertretriever 13). *Interventional Neuroradiology* 13, 1–11 (2021).
- [242] Slawski DE, Salahuddin H, Shawver J, Kenmuir CK, Tietjen GE, Korsnack A, Zaidi SF, Jumaa MA: Mechanical Thrombectomy in Elderly Stroke PATients with Mild-to-Moderate Baseline Disability. *Interventional Neurology* 7, 246–255 (2018).
- [243] Salwi S, Cutting S, Slagado AD, Espaillat K, Fusco MR, Groehler MT, Chitale RV, Kirshner H, Schrag M, Jasne A, Burton T, MacGrory B, Saad A, Jayaraman MV, Madsen TE, Dakay K, McTaggart R, Yaghi S, Khatri P, Mistry AM, Mistry EA: Mechanical Thrombectomy in Patients With Ischemic Stroke With Prestroke Disability. *Stroke* 51, 1539–1545 (2020).

- [244] Dekker L, Geraedts VJ, Hund H, Cannegieter C, Nogueira RG, Goyal M, van den Wijngaard IR: Importance of Reperfusion Status after Intra-Arterial Thrombectomy for Prediction of Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Stroke. *Interventional Neurology* 7, 137–147 (2018).
- [245] Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 70, 2371–2377 (2008).
- [246] Finitis S, Epstein J, Richard S, Bourcier R, Sibon I, Dargazanli C, Arquizan C, Anxionnat R, Audibert G, Zhu F, Mazighi M, Blanc R, Lapergue B, Consoli A, Marnat G, Gory B: Age and Outcome after Endovascular Treatment in Anterior Circulation Large-Vessel Occlusion Stroke: ETIS Registry Results. *Cerebrovascular Diseases* 50, 68–77 (2021) .
- [247] Jung C, Yoon W, Ahn SJ, Choi BS, Kim JH, Suh SH: The Revascularization Scales Dilemma: Is It Right to Apply the Treatment in Cerebral Ischemia Scale in Posterior Circulation Stroke?. *American journal of neuroradiology* 37, 285–289 (2016).

## 7. Anhang

### 7.1. Ethikvotum



#### Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz  
Telefon (06131) 28822-63 /-64 /-65 /-67  
Telefax (06131) 28822-66

---

Landesärztekammer Rhld.-Pf. · Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz

Herrn  
PD Dr. André Kemmling  
Westpfalz-Klinikum  
Hellmut-Hartert-Str. 1  
67655 Kaiserslautern

#### - Ethik-Kommission -

Ansprechpartner:  
Frau Pierzina, Frau Simenc  
Frau Rademacher, Frau Escudero

Telefon:  
-63 (Pie), -64 (Si), -65 (Rd), -67 (Es)

E-Mail: [ethik-kommission@laek-rip.de](mailto:ethik-kommission@laek-rip.de)

Bitte geben Sie bei jedem Schriftwechsel  
die Antragsnummer an!

---

Mainz, den 22.01.2021 / Rd

Antragstitel: Multiparametrische Bild-basierte Prädiktion des klinischen Outcome bei neu-  
rovaskulären Notfällen  
Antragsnummer: 2020-15461-retrospektiv

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf der Grundlage der zur Beratung vorgelegten Unterlagen sowie der durch Ihr Schreiben vom 17.01.2021 nachgereichten Dokumente bestehen nach dem gegenwärtigen Stand keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Studie. Sie erhalten damit ein zustimmendes Votum.

Ferner gibt die Ethik-Kommission folgende allgemeine Hinweise:

Die Verantwortlichkeit des Studienarztes bleibt in vollem Umfang bestehen und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Die Entscheidung ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Der Ethik-Kommission sind schwerwiegende Vorkommnisse (bezogen auf Studienprotokolle und Protokollverstöße) in beurteilbarer Form unverzüglich mitzuteilen. Die Ethik-Kommission bittet darum, dass ihr das Ergebnis der Studie zur Kenntnis gebracht wird.

Entsprechend § 9 der Geschäftsordnung der Ethik-Kommission wurde der Vorgang außerhalb einer Sitzung entschieden.



Mit freundlichen Grüßen

Dr. Andrea Wagner  
Geschäftsführende Ärztin

Folgende Unterlagen haben zur Beratung vorgelegen:

Synopsis - nicht verfügbar - Studiensynopsis.pdf (hinzugefügt 17.01.2021)

Datei Prüfsumme.pdf (hinzugefügt 05.11.2020)

Kurzbeschreibung.pdf (hinzugefügt 05.11.2020)

Lebenslauf - nicht verfügbar - Lebenslauf Studienleiter.pdf (hinzugefügt 05.11.2020)

nicht zutreffend - nicht verfügbar - Begleitschreiben.pdf (hinzugefügt 05.11.2020)

Kostenübernahmeerklärung - Kostenübernahmeerklärung.pdf (hinzugefügt 04.11.2020)

Antragsformular - Antragsformular retrospektive Datenauswertung (2).pdf (hinzugefügt 04.11.2020)

Antragsformular - Antragsformular retrospektive Datenauswertung (1).pdf (hinzugefügt 04.11.2020)

Das Votum ist gültig für folgende Studienzentren:

PD Dr. André Kemmling,  
Westpfalz-Klinikum  
Hellmut-Hartert-Str. 1  
67655 Kaiserslautern

## Qualitätssicherung Neuro

Bitte unbedingt ausfüllen

Datum:

Behandeltes Gefäß/ Gefäße	
NIHSS	
mRS zu Hause (0-5)	
mRS aktuell (0-5)	
Onset	
Eintreffen im Krh	
i.v. Lyse Start	
Anästhesieform	
Leistenpunktion	
1.Rekanalisation um	
Letzte Rekanalisation um	
Anzahl Rekanalisationsversuche	
Abschlusskontrolle um	
Durchleuchtungszeit	
DFP in [cGy]	
PTA? Bitte Gefäß(e) eintragen:	
Stent? Bitte Gefäß(e) eintragen:	
Thrombolyse?	
Wenn Komplikationen (bitte ankreuzen)	
Blutungen (ICB; SAB)	
Gefäßverletzung	
Dissektion	
Embolisation in neue Territorien	

Modified Rankin Scale (mRS):

- 0 – Keine Symptome.
- 1 – Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
- 2 – Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
- 3 – Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
- 4 – Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
- 5 – Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.

### 7.3. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

**Tabelle 17:** National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – Scoring System

Parameter	NIHSS-Punkte (0 - 42 Punkte)
1 (a) Vigilanz	0 = Wach 1 = Benommen 2 = Somnolent 3 = Koma
1 (b) Orientierung (Monat und Alter)	0 = Beide richtig 1 = Eine Frage richtig 2 = Keine richtig
1 (c) Befolgen von Kommandos (Augen und nicht paretische Hand öffnen / schließen)	0 = Beide richtig befolgt 1 = Eine Aufforderung richtig befolgt 2 = Keine richtig befolgt
2 Blickbewegungen	0 = Normal 1 = Partielle Blickparese 2 = Forcierte Blickdeviation
3 Gesichtsfeld	0 = Keine Einschränkung 1 = Partielle Hemianopsie 2 = Komplette Hemianopsie 3 = Bilaterale Hemianopsie (Blindheit) (Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte)
4 Fazialisparese	0 = Normal 1 = Gering 2 = Partiiell 3 = Vollständig auf eine oder beiden Seite
5 Motorik (Arme)	0 = Kein Absinken 1 = Absinken 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich 3 = Kein aktives Anheben (Arm fällt sofort nach passiven Anheben) 4 = Keine Bewegung (Amputation oder Versteifung 0 Punkte)
6 Motorik (Beine)	0 = Kein Absinken 1 = Absinken 2 = Aktive Bewegung gegen Schwerkraft (sinkt binnen 5 sec ab) 3 = Kein aktives Anheben 4 = Kein Bewegung (Amputation oder Versteifung 0 Punkte)
7 Extremitäten Ataxie	0 = Fehlend 1 = In einer Extremität vorhanden 2 = In zwei Extremitäten vorhanden
8 Sensibilität	0 = Normal 1 = Leicht bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust 2 = Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
9 Sprache	0 = Normal 1 = Leichte bis mittelschwere Aphasie 2 = Schwere Aphasie 3 = Stumm, globale Aphasie (auch bei Koma)
10 Dysarthrie	0 = Normal 1 = Leicht bis mittelschwer 2 = Schwer, anarthrisch
11 Neglect	0 = Keine Abnormalität 1 = Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit 2 = Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit

## 7.4. Einteilung der modifizierten Rankin Skala (mRS)

Tabelle 18: Einteilung der modifizierten Rankin Skala (mRS)

mRS Grad	Befund
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung
2	Geringgradige Beeinträchtigung <i>Eingeschränkt im Alltag, jedoch keine Hilfe nötig</i>
3	Mäßiggradige Beeinträchtigung <i>Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber selbständig gehen</i>
4	Mitterschwere Beeinträchtigung <i>Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen</i>
5	Schwere Beeinträchtigung <i>Benötigt permanente pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent</i>
6	Tod

## 7.5. Binäre Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse)

```
## Call:
## glm(formula = mrs_entlassung_0_2_Dichotome_binary ~ age_numeric +
##   Rekanalisationen_numeric + TICI_gut_binary + Lyse_binary +
##   Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric + _Tmax_numeric +
##   NIHSS_akkut_numeric, family = "binomial", data = data_dmvo)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.86412  -0.47412  -0.00009   0.71794   1.79009
##
## Coefficients:
##
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    -2.229e+01  6.228e+03  -0.004  0.9971
## age_numeric     -8.201e-02  5.240e-02  -1.565  0.1176
## Rekanalisationen_numeric -4.167e-01  7.527e-01  -0.554  0.5799
## TICI_gut_binary1  1.661e+01  5.095e+03   0.003  0.9974
## Lyse_binary1    1.807e+01  3.583e+03   0.005  0.9960
## Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric -1.374e-02  8.066e-03  -1.704  0.0884
##           _Tmax_numeric    -7.641e-02  2.333e-01  -0.328  0.7433
## NIHSS_akkut_numeric    -1.637e-01  1.277e-01  -1.281  0.2001
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

## Call:
## glm(formula = NIHSS_entlassung_0_4_binary ~ age_numeric + Rekanalisationen_numeric +
##   TICI_gut_binary + Lyse_binary + Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric +
##   _Tmax_numeric, family = "binomial", data = data_dmvo)
##
## Deviance Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -2.1896  0.4812  0.5833  0.7333  0.9152
##
## Coefficients:
##
##              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    -1.882e+01  2.400e+03  -0.008  0.994
## age_numeric     1.569e-02  4.677e-02   0.336  0.737
## Rekanalisationen_numeric 4.125e-01  7.252e-01   0.569  0.569
## TICI_gut_binary1  1.862e+01  2.400e+03   0.008  0.994
## Lyse_binary1    3.548e-01  1.364e+00   0.260  0.795
## Symptombeginn_ErsteRekanalisation_numeric -4.717e-03  7.562e-03  -0.624  0.533
##           _Tmax_numeric    8.492e-02  2.161e-01   0.393  0.694
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Abbildung 36: Binäre Regressionsanalyse der Outcome-Parameter (Ergebnisse)

## 8. Danksagung

*„Dankbarkeit ist nicht nur die größte aller Tugenden, sondern auch die Mutter von allen.“*

*Marcus Tullius Cicero (\*106 v. Chr.)*

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Chefarzt der Klinik für Neuroradiologie Herrn Prof. Dr. med. André Kemmling für die Überlassung des Themas und die Förderung dieser Arbeit vom Grundstein bis zur Fertigstellung. Weiterer Dank gilt dem Oberarzt in der Klinik für Neuroradiologie, Herrn Dr. med. Martin Blumentritt für seine stets zielgerichteten Tipps bei der Datenakquise und Anfertigung des Werks.

Nicht zuletzt gebührt ein spezieller Dank meinen Freunden und meiner Familie für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht. Sie waren die ganzen Jahre eine Stütze und ermöglichten mir meinen Werdegang. Somit schließe ich mit einem herzlichen Dank an meine Eltern, Herrn Dr. med. Habib und Frau Palwasha Naziri, meiner Tante Frau Parwin Amini, meinen Schwestern Aisha und Fatma Naziri und mit einem großen Dankeschön vom ganzen Herzen an meine Oma Sosan Aziza Naziri.

