



Medizinische Fakultät der Technischen Universität München

Neurologische Klinik und Poliklinik
am Klinikum rechts der Isar

Mechanische Rekanalisation beim akuten Hirninfarkt:
Outcomebetrachtung mit Einjahres-Follow-up

Vorgelegt von Lara Erika Rehwald

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. Jan H. Poppert
	2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 21.04.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	V
2	<u>Einführung</u>	1
2.1	Allgemeines zum Schlaganfall	1
2.1.1	Definition und Epidemiologie	1
2.1.2	Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls.....	2
2.1.3	Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	2
2.1.4	Anatomie der zerebralen arteriellen Gefäßversorgung.....	3
2.1.5	Symptomatik	4
2.1.5.1	Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).....	4
2.1.6	Diagnostik	6
2.1.6.1	„Time is brain“	6
2.1.6.2	Bildgebung.....	6
2.2	Entwicklung der Schlaganfalltherapie	6
2.2.1	Entstehung von Stroke Units	7
2.2.2	Zulassung der i.v.-Lyse-Therapie.....	7
2.2.3	Versuche der intraarteriellen Lyse (i.a.-Lyse).....	7
2.2.4	Einführung der mechanische Rekanalisation	8
2.3	Therapieverfahren im Detail	9
2.3.1	Allgemeine Therapie	9
2.3.2	Intravenöse Thrombolyse (i.v.-Lyse)	9
2.3.2.1	Anwendung der i.v.-Lyse - Medikament und Dosis.....	9
2.3.2.2	Kontraindikationen gegen die i.v.-Lyse	9
2.3.2.3	Nebenwirkungen der i.v.-Lyse	11
2.3.2.4	Grenzen der i.v.-Lyse	11
2.3.3	i.a.-Thrombolyse.....	12
2.3.4	Mechanische Thrombektomie (MTE)	12
2.3.4.1	Ältere Techniken zur mechanischen Thrombektomie.....	12
2.3.4.2	Gegenwärtiges Standartdevice zur MTE – die Stent-Retriever.....	13
2.3.4.3	Ausblick zur Weiterentwicklung der MTE-Devices	13
2.3.4.4	Komplikationen der mechanischen Thrombektomie.....	13
2.3.5	Das Bridging-Konzept.....	14
2.4	Allgemeine Komplikationen des Schlaganfalls	14
2.4.1	Klassifikationen intrakranieller Blutungen.....	14
2.5	Prognose und Outcome nach einem Schlaganfall	15

2.5.1	Messen des Outcomes	15
2.5.1.1	Der technische Rekanalisationsergebnis – die TICI-Klassifikation	15
2.5.1.2	Die modified Rankin Scale (mRS)	16
2.5.1.3	Der BARTHEL-Index	17
3	<u>Problemstellung</u>	19
4	<u>Material und Methoden</u>	20
4.1	Diagnostik und Therapievorgehen am Klinikum rechts der Isar	20
4.1.1	i.v.-Lyse	20
4.1.2	Intraarterielle Therapie	20
4.1.2.1	i.a.-Lyse	20
4.1.2.2	Mechanische Rekanalisation	21
4.1.2.3	Interventionalisten	21
4.1.2.4	Devices	21
4.2	Patientenkollektiv	21
4.3	Datenerhebung	23
4.3.1	Daten des Klinikums rechts der Isar in München	23
4.3.2	Auswertung der Arztberichte aus den Rehabilitationskliniken	23
4.3.3	Die Befragung nach einem Jahr	24
4.3.4	Erhebung und Definition einzelner Variablen	25
4.3.4.1	Der NIHSS bei Aufnahme, vor Intervention und bei Entlassung	25
4.3.4.2	Die neurologische Verbesserung während des Aufenthaltes	25
4.3.4.3	Risikofaktoren	25
4.3.4.4	Definition der Zeitfenster	26
4.3.4.5	Einteilung der TICI-Klassifikation	26
4.3.4.6	Auswertung intrakranieller Blutungen	26
4.4	Definition der Endpunkte	27
4.5	Gruppenunterteilung	27
4.6	Statistische Auswertung	28
5	<u>Ergebnisse</u>	29
5.1	Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	29
5.1.1	Basiseigenschaften des Gesamtkollektivs	29
5.1.2	Verwendete Devices	30
5.1.3	Outcome	30
5.1.3.1	Überblick über die vordefinierten Endpunkte	30
5.1.3.2	Primärer und sekundärer Endpunkt	31
5.1.3.3	Technisches Rekanalisationsergebnis	32

5.1.3.4	Korrelation zwischen der Symptom-bis-Angio-Zeit und dem technischen Rekanalisationsergebnis	32
5.1.3.5	Die Symptom-bis-Reperfusion-Zeit.....	32
5.1.3.6	Sicherheitsendpunkte und Komplikationen.....	33
5.1.3.7	Überlebenskurve nach Kaplan-Meier	34
5.2	Statistische Analysen zur Beantwortung der Problemstellungen	34
5.2.1	Die Entwicklung des mRS von der Rehabilitation bis nach einem Jahr	35
5.2.2	Outcome bei 80-jährigen und älteren Patienten	36
5.2.2.1	Mortalität der 80-jährigen und älteren Patienten.....	37
5.2.3	Outcome bei schwerem Schlaganfall (NIHSS ≥ 20)	38
5.2.4	Outcome bei „Symptom bis Leistenstich“-Zeitfenster >6 Stunden	39
5.2.5	Outcome bei erhöhtem Aufnahme-INR	40
5.2.6	Bridging oder alleinige MTE.....	41
5.2.6.1	Basiseigenschaften und Lyse-Kontraindikationen	41
5.2.6.2	Outcome bei Patienten mit und ohne Bridging.....	42
5.2.6.3	Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt	43
6	<u>Diskussion</u>	<u>44</u>
6.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	44
6.2	Outcome des Gesamtkollektivs im Kontext der aktuellen Studienlage.....	44
6.3	Diskussion zur Beantwortung der Problemstellung.....	47
6.3.1	Die Entwicklung des mRS innerhalb eines Jahres	47
6.3.2	Outcome der Subgruppen.....	48
6.3.2.1	Mechanische Rekanalisation bei älteren Patienten (≥ 80 Jahre)	48
6.3.2.2	Mechanische Rekanalisation bei schwerer Symptomatik (NIHSS ≥ 20)	49
6.3.2.3	Mechanische Rekanalisation bei überschrittenem Zeitfenster (>6 Stunden)	50
6.3.2.4	Mechanische Rekanalisation bei erhöhtem Aufnahme-INR (>1,3 bzw. >1,7).....	51
6.3.2.5	Bridging oder alleinige mechanische Rekanalisation.....	52
6.4	Diskussion der Methodik	54
7	<u>Zusammenfassung</u>	<u>55</u>
8	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	<u>56</u>
9	<u>Tabellenverzeichnis</u>	<u>57</u>
10	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>58</u>
11	<u>Anhang</u>	<u>65</u>
11.1	Lyseprotokoll	65
11.2	Anschreiben und Fragebogen.....	67

1 Abkürzungsverzeichnis

A. (Aa.)	Arteria (lat.), Arterie, (Mehrzahl)
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACA	Arteria cerebri anterior
BI	Barthel-Index
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EP	Endpunkt
ESCAPE	Endovascular treatment of Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with emphasis on minimizing CT to recanalization times
EXTEND-IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial
FET	Fisher-Exact-Test
HI	Hemorrhagic infarction
PH	Parenchymal hematoma
i.a.	intraarteriell
IMS	Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
IKB	Intrakranielle Blutung
ICB	Intrazerebrale Blutung
sIKB	symptomatische intrakranielle Blutung
IQR	Interquartilsrange
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
KHK	Koronare Herzkrankheit
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
MR CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
mRS	modified Rankin Scale

MRI	München Klinikum rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
MTE	Mechanische Thrombektomie
MWU	Mann-Whitney-U-Test
n.a.	nicht angegeben
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OR	Odds Ratio
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PH	Parenchymal Hematoma
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PWI	Perfusionsgewichtete Bildgebung
Reperf.	Reperfusion
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 8 Hours of Symptom Onset“
rt-PA	rekombinanter tissue-Plasminogenaktivator
SAB	Subarachnoidalblutung
SEP	Sicherheitsendpunkt
SITS-MOST	“Safety Implementations of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study”
STAR	Solitaire FR Thrombectomy for Acute Revascularisation
SWIFT-PRIME	“Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke“
Sympt.	Symptomatisch
TICI	Thrombolysis In Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
t-PA	Tissue Plasminogenaktivator
V.a.	Verdacht auf
χ^2	Chi-Quadrat-Test
Z.n.	Zustand nach

2 Einführung

2.1 Allgemeines zum Schlaganfall

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Als Schlaganfall bezeichnet man ein akut auftretendes, neurologisches Defizit, das durch eine Störung der Durchblutung im Gehirn entsteht. Diese Störung kann entweder durch einen Gefäßverschluss oder eine Blutung aus einem verletzten Gefäß bedingt sein. Im Falle einer Persistenz der Störung folgt eine Minderversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen mit resultierender Schädigung des betroffenen Hirngewebes. Je nach Lokalisation der Ischämie oder Blutung können verschiedene klinische Manifestationsformen auftreten (WHO 2013). Der Anteil ischämischer Schlaganfälle liegt bei circa 80% (Hermann 2010).

Die Schlaganfallinzidenz in Europa beträgt 140/100.000 Einwohner für Männer und 75/100.000 Einwohner für Frauen. Die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall zu erleiden steigt mit zunehmendem Alter (Heuschmann, Di Carlo et al. 2009). Bei einem hohen Anteil der Betroffenen führt er zu Behinderung (Hankey, Jamrozik et al. 2002) und ist mit enormen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden (Kolominsky-Rabas, Heuschmann et al. 2006). Weltweit lagen Schlaganfälle 2012 an zweiter Stelle der Todesursachen (WHO), wobei zu beachten ist, dass Krebserkrankungen in Subgruppen aufgeführt sind. Als eine gemeinsame Ursache betrachtet werden sie in anderen Statistiken häufig noch vor dem Schlaganfall aufgeführt (DESTATIS 2015 Februar 2).

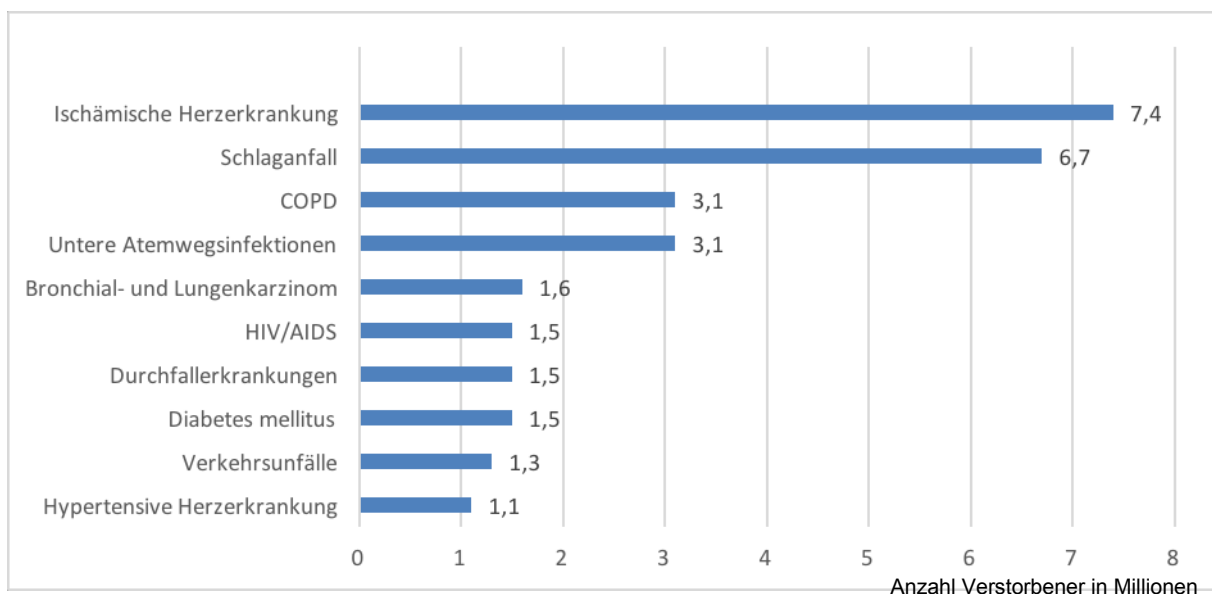


Abbildung 1: Die 10 weltweit führenden Todesursachen im Jahr 2012 (WHO)

2.1.2 Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls

Es gibt diverse Ursachen, die zur Entstehung eines Schlaganfalles beitragen. Um eine Einteilung zu ermöglichen, wurde 1993 die sogenannte TOAST-Skala (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) entwickelt. Nach ihr werden arterioarteriell-embolisch, kardioembolisch und lakunär bedingte Schlaganfälle unterschieden und von Schlaganfällen anderer oder unbekannter Ursache abgegrenzt (siehe Tabelle 1) (Adams, Bendixen et al. 1993, Grau, Weimar et al. 2001, Fure, Wyller et al. 2005).

Genese	Häufigkeit	Kriterien
Arterio-arteriell embolisch/ Makroangiopathie	21%	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikaler oder subkortikaler Infarkt >1,5 cm • Stenose >50% oder Verschluss einer himversorgenden Arterie
Kardio-embolisch	26%	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikaler oder subkortikaler Infarkt >1,5 cm • Nachgewiesene kardioembolische Quelle (z.B. Vorhofflimmern, mechanische Herzklappen)
Mikroangiopathisch/ lakunär	21%	<ul style="list-style-type: none"> • Lakunärer Infarkt <1,5 cm • Kein Nachweis einer Stenose einer präzerebralen Arterie oder einer kardioembolischen Quelle
Andere Ursache	3,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Zuordnung zu Gruppe 1-3 • z.B. Hyperkoagulabilität, hämatologische Erkrankung, nicht-arteriosklerotische Vaskulopathie, Dissektion
Unbekannte Ursache	29%	<ul style="list-style-type: none"> • Keine oder ≥ 2 Ursachen gefunden

Tabelle 1: TOAST-Skala: Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles (Grau, Weimar et al. 2001, Fure, Wyller et al. 2005)

2.1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Das Gehirn ist sehr anfällig für Sauerstoff- und Glucosemangel, da Neurone durch ihre ständige De- und Repolarisation einen hohen Energiebedarf haben und einen Mangel wegen fehlender größerer Energiespeicher nicht tolerieren können (Hermann 2010). Im Falle eines ischämischen Schlaganfalles entsteht solch ein Mangelzustand durch die Minderdurchblutung des betroffenen Gewebes, was über komplexe pathophysiologische Prozesse schnell zum Gewebeschaden und einem Absterben der Zellen führt (Dirnagl, Iadecola et al. 1999). Solch ein durch Ischämie abgestorbenes Gewebeareal nennt man Infarkt (Zwahr 2006).

In der ischämischen Kernzone, unmittelbar am verschlossenen Gefäß ist der Blutfluss am stärksten eingeschränkt, sodass innerhalb weniger Minuten keine Stoffwechselfvorgänge mehr stattfinden und es zur Nekrose kommt (Hossmann and Traystman 2009). Nekrotisiertes Gewebe kann im Falle einer Reperfusion, also einer Wiederherstellung der Durchblutung, nicht mehr regenerieren.

Um diese Kernzone herum befindet sich eine Randzone, die sogenannte Penumbra, in welcher der Blutfluss weniger stark eingeschränkt ist. Das Gewebe ist zwar nicht mehr funktionstüch-

tig, zu Beginn aber noch vital. Eine Regeneration ist im Falle einer Reperfusion folglich noch möglich. Der Blutfluss muss jedoch zeitig wiederhergestellt werden, da es sonst zur Nekrose und damit zu einem Wachstum des Infarktgebietes kommt (Hata, Maeda et al. 2000). Neben dem Absterben von Gewebe kann es zu Gefäßschäden kommen. Ein anschließender Austritt von Flüssigkeit oder Blut kann Ödeme und Hämorrhagien verursachen (Hermann 2010).

2.1.4 Anatomie der zerebralen arteriellen Gefäßversorgung

Die großen hirnversorgenden Arterien entspringen aus den jeweils beidseitig angelegten Aa. carotis internae (ACI) und den Aa. vertebrales. Die ACI gelangt durch den Canalis caroticus ins Schädelinnere und teilt sich in die A. cerebri anterior (ACA) und die A. cerebri media (ACM) auf. Die ACA verläuft in der Fissura longitudinalis cerebri und versorgt die medialen Hemisphären sowie die Mantelkante. (Mense 2007, Schünke 2015). Die ACM ist in den meisten Fällen der stärkste Ast der ACI und stellt vom Verlauf betrachtet, ihre direkte Fortsetzung dar. Sie versorgt große Teile des konvexen zerebralen Kortex sowie einen Teil der Basalganglien (s. Abbildung 2) und wird weiterhin in die Segmente 1-4 unterteilt. Das M1-Segment reicht bis zur ersten größeren Gefäßaufzweigung. Das M2-Segment erstreckt sich in die Inselregion und wird nochmals in den Truncus inferior und superior unterteilt. Das M3-Segment verläuft entlang dem Operculum und als M4-Segment bezeichnet man die terminalen kortikalen Segmente (Zilles 2001, H. Schild 2003).

Die Aa. vertebrales erreichen das Schädelinnere durch das Foramen occipitale magnum und vereinigen sich auf der Ventralseite des Pons zur A. basilaris. Alle drei geben Äste zur Versorgung von Pons und Kleinhirn ab. Die A. basilaris teilt sich wiederum in zwei Aa. cerebri posteriores, welche okzipitale und untere Anteile des Temporallappens des zerebralen Kortex versorgen (Mense 2007).

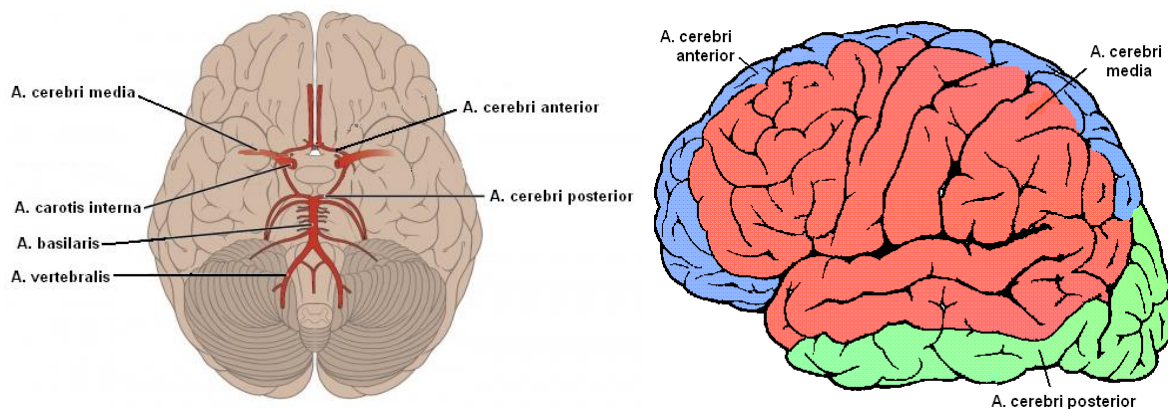


Abbildung 2: Zerebrale arterielle Gefäßversorgung
a.) Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns (Lecturio-Medizinteam)
b.) Versorgungsgebiete der Aa. cerebri anterior, media und posterior (Mayer 2014)

2.1.5 Symptomatik

Die Symptomatik eines Schlaganfalls kann sehr vielfältig sein und reicht von Störungen der Sprache, des visuellen Systems, der Motorik und der Sensibilität über Hirnnervenausfälle, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle bis hin zu kognitiven Störungen und Störungen der Vigilanz. Typisch ist, dass die Symptome sowohl beim ischämischen als auch beim hämorrhagischen Schlaganfall plötzlich auftreten.

Die Symptomatik ergibt sich aus der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Im Folgenden sollen beispielhaft mögliche Beschwerden bei Verschluss der ACM dargestellt werden. In Abhängigkeit von der Ausdehnung kann ein sensomotorisches Hemisyndrom auftreten, also sensible Ausfälle und Schwächen oder Lähmungen einer Körperhälfte. Gesichtsfeldausfälle, Aphasien und Neglect sind ebenfalls typisch (Hermann 2010). Bei einer Aphasie handelt es sich um eine Sprachstörung zerebraler Ursache, bei der die Sprechorgane wie Zunge und Kehlkopf intakt sind (Zwahr 2006). Ein Neglect liegt vor wenn der Betroffene einen Teil seines Körpers oder seiner Umgebung in mindestens einer Sinnesmodalität nicht wahrnehmen kann, obwohl die entsprechenden Sinnesorgane intakt sind (Zwahr 2006).

2.1.5.1 Der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Um den Schweregrad eines Infarktes messen zu können und über die Notwendigkeit einer Therapie zu entscheiden, wurde der NIHSS entwickelt (Brott, Adams et al. 1989). Er besteht aus insgesamt elf Kategorien, von denen drei nochmals unterteilt sind, sodass letztendlich 15 zu bewertende Items vorliegen, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind. Während einer circa siebenminütigen Patientenuntersuchung wird jedes Item bewertet und somit eine Punktzahl von 0 bis 42 vergeben (Brott, Adams et al. 1989). Eine hohe Punktzahl spricht für eine schwere neurologische Beeinträchtigung.

Der NIHSS hat eine hohe Reliabilität und Validität auch bei Erhebung durch Nicht-Neurologen (Brott, Adams et al. 1989, Goldstein and Samsa 1997, Kasner, Chalela et al. 1999) und findet in der Schlaganfall-Diagnostik, -Therapie und in Studien breite Anwendung (De Haan, Horn et al. 1993, Kasner, Chalela et al. 1999, Meyer and Lyden 2009, Quinn, Langhorne et al. 2011).

NIHSS-Kategorie		Punkte	
1a	Bewusstseinsgrad	0	Wach
		1	Benommen
		2	Stuporös
		3	Koma
1b	Bewusstseinsgrad Frage nach Monat und Alter	0	beide Fragen richtig beantwortet
		1	eine Frage richtig beantwortet
		2	keine Frage richtig beantwortet
1c	Bewusstseinsgrad Befehlen: Augen/Hände öffnen/schließen	0	beide Befehle richtig ausgeführt
		1	ein Befehl richtig ausgeführt
		2	kein Befehl richtig ausgeführt
2	Augenbewegung	0	Normal
		1	Partielle Blickparese
		2	Starke Abweichung oder totale Blickparese
3	Gesichtsfeld	0	Normal
		1	Partielle Hemianopsie
		2	Komplette Hemianopsie
		3	Beidseitige Hemianopsie/Blindheit
4	Fazialisparese	0	Normale symmetrische Bewegungen
		1	Geringe Parese (flache Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen)
		2	Partielle Parese des unteren Gesichts
		3	Komplette Parese ein- oder beidseits
5	Motorik Arm: Arme 90° (im Liegen 45°) nach vorne halten; Bewertung jeweils des linken <u>und</u> rechten Armes	0	Kein Absinken über 10 Sekunden
		1	Arm sinkt nach weniger als 10 Sekunden ab, Unterlage wird nicht berührt
		2	Anheben gegen Schwerkraft möglich, kann aber nicht gehalten werden
		3	Kein Anheben gegen die Schwerkraft möglich, Arm fällt
		4	Keine Bewegung möglich
6	Motorik Bein: Bein im Liegen 30° anheben, Bewertung jeweils des linken <u>und</u> rechten Beines	0	Kein Absinken über 10 Sekunden
		1	Bein sinkt nach weniger als 10 Sekunden ab, Unterlage wird nicht berührt
		2	Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, sinkt aber innerhalb von 5 Sek. ab
		3	Keine Anstrengung gegen die Schwerkraft möglich, Bein fällt
		4	Keine Bewegung möglich
7	Extremitätenataxie Finger-Nase- und Ferse- Schienbein-Test beidseits	0	Fehlend
		1	In einer Extremität vorhanden
		2	In zwei Extremitäten vorhanden
8	Sensibilität an Gesicht, Stamm, Extremitä- ten	0	Normal
		1	Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust
		2	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
9	Aphasie	0	Normal
		1	Leicht bis mittelschwer (Wortflüssigkeit oder Sprachverständnis eingeschränkt)
		2	Schwer (Informationsaustausch nur sehr begrenzt möglich)
		3	Stumm, globale Aphasie
10	Dysarthrie	0	Normal
		1	Leicht bis mittelschwer (einzelne verwaschene Wörter)
		2	Schwer (Patient redet unverständlich) oder stumm
11	Neglect	0	Kein Neglect
		1	Neglect in einer Modalität (visuell, taktil, auditiv)
		2	Kompletter halbseitiger Neglect in mehr als einer Modalitäten

Tabelle 2: NIH Stroke Scale (Brott, Adams et al. 1989, Berthele 2009)

2.1.6 Diagnostik

2.1.6.1 „Time is brain“

Der wichtigste Aspekt bei der Diagnostik und der Behandlung des Schlaganfalls ist die Zeit. Je länger ein Gefäß verschlossen ist, desto mehr Gewebe geht zu Grunde (Hata, Maeda et al. 2000). Daher sollte eine möglichst schnelle Rekanalisation des Gefäßes angestrebt werden (Veltkamp, Ringleb et al. 2010). Hierzu ist eine sofortige Reaktion der Betroffenen oder Angehörigen, ein zügiger Transport ins Krankenhaus sowie eine schnelle Einleitung von Diagnostik und Therapie notwendig (Diener, Weimar et al. 2012).

2.1.6.2 Bildgebung

Trifft ein Patient innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn in einer Klinik ein, steht der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels CT oder MRT im Vordergrund, um möglichst schnell eine intravenöse Lysetherapie (i.v.-Lyse) einleiten zu können (Diener, Weimar et al. 2012). Im CT wird zudem besonderes Augenmerk auf Infarktfrühzeichen (hyperdenses Arterienzeichen, kortikale Hypodensität und frühe Schwellung) gelegt, welche zwar keine generelle Kontraindikation für einen i.v.-Lyse darstellen, aber für ein erhöhtes Blutungsrisiko sprechen (Hacke, Kaste et al. 1995, Patel, Levine et al. 2001).

Die mit Kontrastmittel durchgeführte CT-Angiografie ermöglicht die Darstellung von Perfusionsdefiziten und Arterienastverschlüssen. Sie wird zum Nachweis proximaler und vertebro-basilärer Gefäßverschlüsse durchgeführt, um über die Option einer lokalen Rekanalisationstherapie zu entscheiden (Knauth, von Kummer et al. 1997, Hermann 2010).

Bei Eintreffen der Patienten nach mehr als 4,5 Stunden, bei unbekanntem Symptombeginn oder bei unklarer Ursache der neurologischen Defizite ist das MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) und MR-Perfusion (PWI) zu bevorzugen. Im hieraus gebildeten, sogenannten PWI-DWI-Mismatch kann Gewebe, das vom Absterben bedroht ist, dargestellt werden (Davis, Donnan et al. 2008).

2.2 Entwicklung der Schlaganfalltherapie

Noch vor 25 Jahren gab es keine Möglichkeiten zur Gefäßrekanalisation bei Patienten mit Schlaganfall. Seitdem hat eine deutliche Entwicklung stattgefunden, welche im Folgenden dargestellt werden soll.

2.2.1 Entstehung von Stroke Units

Mitte der 1990er Jahre wurden die erste Stroke Units in Deutschlands eröffnet. Auf diesen Stationen werden Patienten in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall durch ein spezialisiertes Team therapiert und überwacht. Mittlerweile gibt es bereits mehr als 250 Stroke Units in Deutschland. Die Chancen, einen Schlaganfall zu überleben und keine Folgeschäden davonzutragen steigen durch die Behandlung auf einer Stroke Unit im Vergleich zu weniger spezialisierten Stationen (Feichter 2016).

2.2.2 Zulassung der i.v.-Lyse-Therapie

1995 konnte im Rahmen der National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Studie (NINDS-Studie, multizentrisch, zweiarmige, prospektiv, 624 Patienten) nachgewiesen werden, dass Patienten mit ischämischem Schlaganfall von einer systemischen Thrombolyse mit rekombinatem Gewebs-Plasminogenaktivator (rt-PA) häufiger profitieren als von der Einnahme eines Placebos (Brott 1995). Daraufhin wurde rt-PA 1996 in den USA zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls bis drei Stunden nach Symptombeginn zugelassen. Im Jahr 2000 folgte die Zulassung in Europa (Sitzer, Förch et al. 2005, Diener, Weimar et al. 2012). Die ECASS III-Studie (European Cooperative Acute Stroke Study, multizentrisch, zweiarmig, prospektiv, 821 Patienten, davon 418 mit rt-PA) konnte zeigen, dass die i.v.-Lyse auch nach über 4,5 Stunden einem Placebo überlegen ist. Das Zeitfenster konnte daher im Oktober 2011 entsprechend erweitert werden (Hacke, Kaste et al. 2008, Veltkamp, Ringleb et al. 2010).

2.2.3 Versuche der intraarteriellen Lyse (i.a.-Lyse)

Die Lysetherapie wurde im Verlauf auch lokal mittels Katheter, also direkt im Zielgefäß am Thrombus durchgeführt. Man ging davon aus, dass hierdurch eine hohe Konzentration im Zielgefäß erreicht werden könne, während systemische Nebenwirkungen, vor allem Blutungen ausbleiben. Darüber hinaus erhoffte man sich eine Erweiterung des Therapiezeitfensters (Huttner, Grunwald, Wakhloo et al. 2011). Eine schweizer Studie (Vergleich des Therapieerfolges von zwei Zentren: Bern nach erfolgter i.a.-Lyse bei 55 Patienten vs. Zürich nach erfolgter i.v.-Lyse bei 57 Patienten, prospektive Outcomeerhebung) konnte zwar die Überlegenheit der i.a.-Lyse bei Patienten mit hyperdensem Mediazeichen beobachten (Mattle, Arnold et al. 2008), die allgemeine Studienlage war jedoch nicht eindeutig. Als mechanische Devices zur Thrombektomie aufkamen, wurden diese häufig in Kombination mit der i.a.-Lysetherapie angewendet. Seit dem erfolgreichen Einsatz von Stent-Retrievern, der neusten

Methode in der Schlaganfalltherapie (siehe Kapitel 2.2.4) wurde die i.a.-Lyse jedoch aufgegeben (Grunwald, Wakhloo et al. 2011).

2.2.4 Einführung der mechanische Rekanalisation

Im Verlauf wurden Verfahren zur mechanischen Thrombektomie (MTE), also zur mechanischen Entfernung des Thrombus aus dem Gefäß, entwickelt. Hierzu wurden zunächst verschiedene Techniken getestet (siehe Kapitel 2.3.4 ab S. 12), deren Wirksamkeit, Sicherheit und Überlegenheit gegenüber der i.v.-Lyse jedoch noch nicht nachgewiesen waren.

Im Jahr 2013 stellte die Veröffentlichung der 3. Interventional Management of Stroke-Studie die MTE in Frage (IMS-III, multizentrisch, zweiarmig, prospektiv, 656 Patienten). In dieser Studie konnten Patienten nach endovaskulärer Therapie (MTE oder i.a.-Lyse) nicht häufiger profitieren als durch alleinige i.v.-Lyse (Broderick, Palesch et al. 2013). Die neusten Devices, die sogenannten Stent-Retriever, fanden in der IMS-III-Studie jedoch kaum Anwendung. Da die Überlegenheit der Stent-Retriever gegenüber einem älteren Device, dem MERCI-Retriever®, jedoch bereits durch zwei Studien belegt war (Nogueira, Lutsep et al. 2012, Saver, Jahan et al. 2012), blieb die Frage nach besseren Ergebnissen durch Stent-Retriever-Thrombektomie weiterhin offen.

Im Jahr 2014 wurde die MR CLEAN-Studie (multizentrisch, randomisiert, zweiarmig, prospektiv, 500 Patienten) veröffentlicht, in der ein Vergleich zwischen mechanischen Thrombektomie (MTE) und alleiniger i.v.-Lyse durchgeführt wurde. Stent-Retriever wurden bei 81,5% der Patienten mit MTE angewendet. Erstmals gelang es, die Überlegenheit der MTE bezüglich dem technischen Rekanalisationsergebnis und dem funktionellem Outcome nachzuweisen (Berkhemer, Fransen et al. 2015). Die Veröffentlichung der MR CLEAN-Studie führte zum frühzeitigen Abbruch weiterer Studien, nämlich der ESCAPE- (316 Patienten), der EXTEND-IA- (70 Patienten), der REVASCAT- (206 Patienten) und der SWIFT PRIME-Studie (196 Patienten). Bei diesen Studien handelte es sich ebenfalls um multizentrische, prospektive, zweiarmige Studien zum Vergleich von MTE und alleiniger i.v.-Lyse. Auch hier kamen überwiegend Stent-Retriever zum Einsatz (ESCAPE bei 86,1%, in den anderen drei Studien bei 100% der MTE-Patienten) und es zeigte sich ebenfalls eindeutig, dass die mechanische Thrombektomie der alleinigen i.v.-Lyse bezüglich technischem Rekanalisationsergebnis und Outcome überlegen ist (detaillierte Ergebnisse siehe Kapitel 6.2) (Campbell, Mitchell et al. 2015, Goyal, Demchuk et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015).

In allen fünf Studien waren der proximale Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie des vorderen Stromgebietes (distale ACI, M1/2, in MR CLEAN auch A1/A2) und der Ausschluss eines relevanten bereits demarkierten Infarktes Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten. In der EXTEND-IA-Studie mussten zudem weitere bildgebende Kriterien vorliegen (kleiner Infarktkern, nachweisbare Penumbra).

Die mechanische Rekanalisation mit Stent-Retrievern ist mittlerweile als Standardtherapie des akuten Hirninfarkts in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie verankert und zwar bei Vorliegen eines großen, arteriellen Gefäßverschlusses im vorderen Stromgebiet sowie eines Zeitfensters von bis zu sechs Stunden nach Symptombeginn (Ringleb 2015).

2.3 Therapieverfahren im Detail

2.3.1 Allgemeine Therapie

Unabhängig von der eingeleiteten Therapie ist es bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall wichtig, regelmäßig den neurologischen Status zu überprüfen und die Vitalparameter zu überwachen. Hierzu sollte der Patient wenn möglich auf eine Stroke Unit verlegt werden, die eine intensive Betreuung gewährleistet (Diener, Weimar et al. 2012).

2.3.2 Intravenöse Thrombolyse (i.v.-Lyse)

2.3.2.1 Anwendung der i.v.-Lyse - Medikament und Dosis

Nach Ausschluss von Kontraindikationen sollte bei Verdacht auf Schlaganfall schnellst möglich eine i.v.-Lyse mit rt-PA durchgeführt werden. Empfohlen wird eine Menge von 0,9 mg/kg KG, maximal aber 90 mg. Hiervon werden 10% initial als Bolus gegeben und 90% als i.v.-Infusion über die Dauer einer Stunde (Veltkamp, Ringleb et al. 2010).

T-PA ist eine körpereigene aus dem Gefäßendothel stammende Proteinase, die die Vorstufe Plasminogen zu Plasmin aktiviert. Aktiviertes Plasmin hat die Eigenschaft Fibrin-Thromben in lösliche Proteine aufzuspalten. Rt-PA ist eine gentechnologisch hergestellte Variante, die zu therapeutischen Zwecken, wie beispielsweise zur Behandlung des akuten Herzinfarktes, der Lungenembolie und des akuten ischämischen Schlaganfalles genutzt werden kann (Antwerpes, Koolman 2009).

2.3.2.2 Kontraindikationen gegen die i.v.-Lyse

Voraussetzung für den Beginn einer i.v.-Lyse ist der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels Bildgebung. Eine weitere Kontraindikation der systemischen Lysetherapie ist eine

erhöhte Blutungsneigung, beispielsweise kurz nach einem operativen Eingriff, da die Behandlung mit rt-PA das Blutungsrisiko zusätzlich erhöht. Im Falle einer vorbestehenden Therapie mit Antikoagulanzen galt früher ein INR >1,3 als Grenzwert, mittlerweile wird das Blutungsrisiko bis zu einem Wert von 1,7 als vertretbar eingestuft (Ringleb 2015). Bei Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern ist die Behandlung zulässig (Veltkamp, Ringleb et al. 2010).

Absolute Kontraindikationen
Signifikantes Schädeltrauma oder ischämischer Schlaganfall in den vergangenen 3 Monaten
Symptome, die auf eine Subarachnoidalblutung hinweisen
Arterielle Punktion an nicht komprimierbarer Stelle in den vergangenen 7 Tagen
Intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte
Intrakranielle Neoplasie, arteriovenöse Malformation oder Aneurysma
Kürzlich erfolgte intrakranielle oder intraspinale Operation
Systolischer Blutdruck >185 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg
Aktive internistische Blutung
Akute Blutungsneigung bei z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl < 100.000/mm³ • Heparin-Verabreichung in den vergangenen 48 Stunden mit einer aPTT über der Norm • Aktuelle Einnahme von Antikoagulanzen mit INR >1,7 oder PT >15s • Aktuelle Einnahme direkter Thrombin- oder Faktor-X-Inhibitoren mit erhöhten sensitiven Labortests (z.B. aPTT, INR, Thrombozytenzahl, Faktor-Xa-Activity Assay)
Blutglukosespiegel <50 mg/dl
Relevanter Infarkt im CT (Hypodensität in >1/3 der zerebralen Hemisphäre)

Relative Kontraindikationen (Anwendung nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko möglich)

Sehr geringe oder spontan rasch rückläufige Symptomatik
Schwangerschaft
Epileptischer Anfall bei Symptombeginn mit postiktaler neurologischer Beeinträchtigung
Große Operation oder schweres Trauma in den vergangenen 14 Tagen
Gastrointestinale oder urogenitale Blutung in den vergangenen 21 Tagen
Akuter Myokardinfarkt in den vergangenen 3 Monaten

Tabelle 3: Kontraindikationen der i.v.-Lyse (eigene Tabelle nach (Boehringer_Ingelheim 2014 Oktober))

Bei Vorliegen eines sehr schweren Infarktes mit einem NIHSS>20 besteht zwar ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hämorrhagischer Veränderungen, jedoch konnte auch bei diesen Patienten ein Nutzen der i.v.-Lyse nachgewiesen werden. (N.N. 1997, Diener, Weimar et al. 2012). Auch bei über 80-Jährigen bestand lange Unsicherheit bezüglich der Anwendung von rt-PA. Für diese Patientengruppe konnte mittlerweile ebenfalls eine effektive und sichere Wirkung beobachtet werden. Die Anwendung wird daher sowohl bei einem NIHSS>20 als auch bei über 80-jährigen Patienten empfohlen (Wardlaw, Murray et al. 2012, Demaerschalk, Kleindorfer et al. 2016).

2.3.2.3 Nebenwirkungen der i.v.-Lyse

Die häufigste Nebenwirkung der i.v.-Lyse ist mit einer Häufigkeit von >10% das Auftreten von Blutungen aus Gefäßverletzungen, insbesondere an der Injektionsstelle. Bei bis zu 10% der Schlaganfallbehandlungen mit i.v.-Lyse treten systemische oder intrakranielle Blutungen auf (Boehringer_Ingelheim 2014 Oktober). In den großen Schlaganfall-Studien konnten intrakranielle Blutungen sogar bei 12 bis 27% der mit i.v.-Lyse behandelten Patienten bildgebend nachgewiesen werden, aber nur 2 bis 6% waren mit einer klinischen Verschlechterung verbunden (Hacke, Kaste et al. 2008, Berkhemer, Fransen et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015). Ferner werden bei 1 bis 10% der Behandlungen Herzerkrankungen (bspw. kardiogener Schock) und bei 0,1-1% Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksenkungen beobachtet. Weitere Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen, systemische Embolien, Übelkeit und Erbrechen sind selten (jeweils <0,1%) (Boehringer_Ingelheim 2014 Oktober).

2.3.2.4 Grenzen der i.v.-Lyse

Nur 9% aller Schlaganfallpatienten wurden laut statistischem Bundesamt im Jahr 2011 mit i.v.-Lyse behandelt (Deutscher_Verband_der_Universitätsklinika 2013 September). Einige Studien deuten darauf hin, dass bei circa 50% der Patienten Kontraindikationen gegen rt-PA vorliegen (Nogueira, Lutsep et al. 2012, Saver, Jahan et al. 2012, Abilleira, Cardona et al. 2014). Insbesondere das Zulassungszeitfenster von 4,5 Stunden verbietet bei einer Vielzahl an Patienten die Anwendung, da nach diesem Zeitraum kein Nutzen, dafür aber ein deutlich erhöhtes Hirnblutungsrisiko besteht (Lees, Bluhmki et al. 2010).

Ein weiterer Nachteil der i.v.-Lyse ist die vergleichsweise geringe Rate (circa 40%) an wiedereröffneten Gefäßen (Saver, Goyal et al. 2015), was mit schlechtem Outcomes verbunden ist (Abilleira, Cardona et al. 2014). Eine Ursache für die geringe Rekanalisationsrate ist die Thrombuslänge. In circa 73% der ACM-Hauptstammverschlüsse wurden Thromben mit einer Länge von mehr als 8 mm beobachtet (Kamalian, Morais et al. 2013). Da lange Gefäßverschlüsse eine geringere Chance auf Wiedereröffnung durch i.v.-Lyse haben, erklärt sich die geringe Rekanalisationsrate (Riedel, Zimmermann et al. 2011, Behrens, Mohlenbruch et al. 2014). Hinzukommend spielt die Zusammensetzung des Thrombus eine Rolle für die Ansprechbarkeit der i.v.-Lyse (Kim, Heo et al. 2006, Puig, Pedraza et al. 2012, Santos, Marquering et al. 2016).

2.3.3 i.a.-Thrombolyse

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 dargestellt wurden Thrombolytika auch intraarteriell als alleinige Intervention oder mit der i.v.-Lyse oder der MTE kombiniert verabreicht. Aufgrund des erfolgreichen Einsatzes der Stent-Retriever hat sich die i.a.-Lyse jedoch nicht durchgesetzt.

2.3.4 Mechanische Thrombektomie (MTE)

Vor der Entwicklung der erfolgreichen Stent-Retriever wurden anderen Devices zur mechanische Thrombektomie (MTE) verwendet. Die meisten dieser „älteren Techniken“ sind mittlerweile obsolet, sollen aber im Folgenden kurz beschrieben werden. Anschließend erfolgt die Darstellung der Funktionsweise der Stent-Retriever.

2.3.4.1 Ältere Techniken zur mechanischen Thrombektomie

Bei der Thrombusfragmentierung wurde mit Hilfe eines Mikrokatheters der Thrombus durchstoßen und somit in kleinere Teile zerlegt (Gralla, Brekenfeld et al. 2012). Eine häufige Komplikation waren distale Embolien durch die Fragmente (Nakano, Iseda et al. 2002).

Eine Erweiterung des Gefäßverschlusses (Angioplastie) wurde durch Aufpumpen eines Ballonkatheters erreicht (Zwahr 2006, Gralla, Brekenfeld et al. 2012).

Beim sogenannten Penumbra®-System handelte es sich um ein Aspirationssystem. Es saugte den Thrombus über einen mit einer Unterdruckpumpe verbundenen Katheter an (Clark 2009).

Beim Phenox Clot Retriever® handelte es sich um eine Mikrobürste, die über einen Mikrokatheter distal des Thrombus freigesetzt wurde. Anschließend wurde die Bürste mitsamt Thrombus zurückgezogen (Prothmann, Lockau et al. 2012).

Der MERCI-Retriever® (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) konnte dank seiner kornenzieherartigen Form durch den Thrombus hindurch gedreht und anschließend durch Zurückziehen entfernt werden. (Asadi, Dowling et al. 2015).



Abbildung 3: Der Phenox Clot-Retriever® (Prothmann, Lockau et al. 2012)

Abbildung 4: Der MERCI-Retriever® (Sussman, Kellner et al. 2013)



2.3.4.2 Gegenwärtiges Standarddevice zur MTE – die Stent-Retriever

Stent-Retriever stellen die neuste Gruppe und mittlerweile das Standard-Device zur mechanischen Thrombektomie dar. Bei ihrer Anwendung (siehe Abbildung 5) wird der Thrombus mit einem Mikrokatheter durchdrungen (2) und das Stent-ähnliche Instrument durch Zurückziehen des Katheters entfaltet (3). Somit wird eine sofortige Flusswiederherstellung ermöglicht. Anschließend wird der Stent mitsamt Thrombus zurückgezogen und komplett geborgen (4, 5) (Gralla, Brekenfeld et al. 2012).

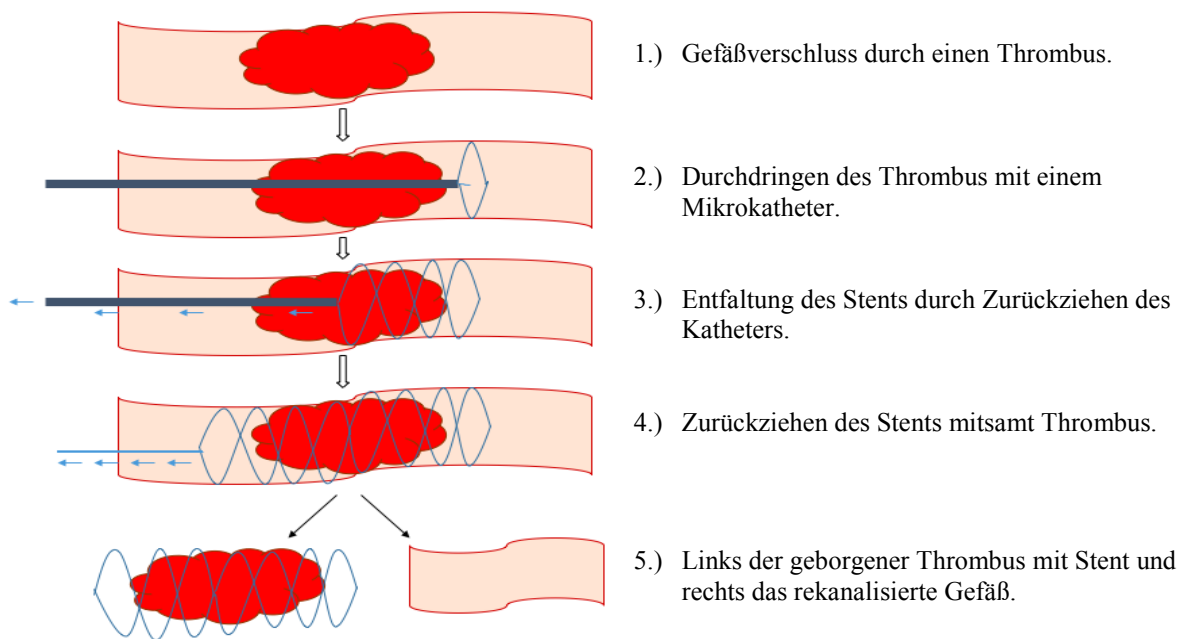


Abbildung 5: Funktionsweise der Stent-Retriever-Thrombektomie (eigene Abbildung)

2.3.4.3 Ausblick zur Weiterentwicklung der MTE-Devices

Die neuste Entwicklung ist eine Kombination aus einer Aspirationspumpe und einem Stent-Retriever (ADAPT-Technik). Hierbei wird ein primärer Aspirationsversuch durchgeführt, da hierdurch eine schnellere und schonendere Eröffnung des Zielgefäßes erreicht werden kann. Die tatsächliche Rekanalisation des Gefäßes gelingt allerdings deutlich seltener als durch Stent-Retriever. Daher werden letztere bei Scheitern des Aspirationsversuches eingesetzt und erhöhen die Wahrscheinlichkeit auf ein gutes technische Rekanalisationsergebnis (Maegerlein 2016).

2.3.4.4 Komplikationen der mechanischen Thrombektomie

Bei Durchführung der mechanischen Rekanalisation können abhängig von den verwendeten Devices folgende Komplikationen auftreten: Intrakranielle Blutungen, Gefäßdissektionen

oder -perforationen, Verschleppung von Emboli in distal gelegene Territorien, Vasospasmen, Dislokationen oder Reverschlüsse bei der Verwendung von Stents sowie Hämatome an der Punktionsstelle. Die häufigsten interventionsbezogenen Komplikationen sind mit einem Auftreten von 1 bis 5% Gefäßverletzungen und mit 5 bis 9% Embolisationen in distal gelegene Gefäßgebiete (Behme, Gondecki et al. 2014, Kurre, Bazner et al. 2016).

2.3.5 Das Bridging-Konzept

Das Bridging-Konzept stellt eine Kombination aus i.v.-Lyse und mechanischer Rekanalisation dar. Ist eine MTE vor Ort nicht möglich, soll die i.v.-Lyse die Zeit bis zur Verlegung in ein Zentrum mit Interventionsmöglichkeit überbrücken (Diener, Weimar et al. 2012). Auch bei initial vorhandener Interventionsmöglichkeit wird der Vorteil des Bridging-Konzeptes darin gesehen, dass die Therapie durch die i.v.-Lyse schneller eingeleitet werden kann („Time is brain“) und die MTE im Anschluss die Chance auf ein gutes Rekanalisationsergebnis erhöht (Knauer and Huber 2011).

2.4 Allgemeine Komplikationen des Schlaganfalls

Neben neurologischen Komplikationen (Hirnödem, Blutungen, erhöhter intrazerebraler Druck, epileptische Anfälle) sind in der Frühphase vor allem Entzündungen der Lunge und des Harntrakts, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen gefürchtet. Langfristige Auswirkungen hängen stark von der Lokalisation und der Größe des Gefäßverschlusses ab. Sie umfassen Lähmungen von Gesicht und Extremitäten, Inkontinenz oder den Verlust kognitiver Fähigkeiten, was alltägliche Tätigkeiten wie Sprechen, Schlucken oder Gehen beeinträchtigt (Berufsverband_Deutscher_Internisten 2016 Oktober 17).

2.4.1 Klassifikationen intrakranieller Blutungen

Intrakranielle Blutungen (IKB) umfassen Blutungen, die epidural, subdural, subarachnoidal oder intrazerebral (im Parenchym) lokalisiert sind.

Bei der Einteilung intrazerebraler Blutungen ist beim Vergleich von Studien auf die genaue Definition zu achten, da unterschiedliche Klassifikationen existieren. In der ECASS-1-Studie wurden ICBs mittels bildgebender Verfahren entsprechend ihrer Ausdehnung wie in Tabelle 4 dargestellt unterteilt. HI steht hierbei für „hemorrhagic infarction“ und PH für „parenchymal hematoma“ (Hacke, Kaste et al., 1998).

In ECASS-2 und -3 wurden ICBs zusätzlich zu dieser Klassifikation anhand klinischer Kriterien in symptomatisch und asymptomatisch unterteilt. Eine Blutung galt als symptomatisch,

wenn sie als Ursache für eine Verschlechterung des NIHSS von mindestens 4 Punkten identifiziert wurde. Eine asymptomatische Blutung erfüllte diese Kriterien nicht (Hacke, Kaste et al. 1998, Hacke, Kaste et al. 2008). In der Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) hingegen galten ICBs nur dann als symptomatisch, wenn eine PH-2 Blutung vorlag, die eine NIHSS-Verschlechterung um mindestens 4 Punkte verursachte (Wahlgren, Ahmed et al. 2007).

Subarachnoidalblutungen (SAB) können ebenfalls anhand CT-morphologischer Kriterien entsprechend der Fisher-Klassifikation eingeteilt werden, welche in Tabelle 5 dargestellt ist (Broderick, Palesch et al. 2013).

ECASS-Einteilung	Bedeutung
HI-1	Kleine Hämorrhagien am Infarkttrand.
HI-2	Ineinander übergehende Petechien innerhalb der Infarktzone, welche keinen raumfordernden Effekt haben.
PH-1	Blutgerinnsel in maximal 30% der Infarktzone mit wenig raumforderndem Effekt.
PH-2	Blutgerinnsel in mehr als 30% der Infarktzone mit wesentlichem raumforderndem Effekt.

Tabelle 4: Klassifikation der ICBs nach ECASS-1 (Hacke, Kaste et al. 1995)

Fisher-Grad	CT-Befund
I	Kein Hinweis auf Blutung.
II	SAB von einer Breite < 1 mm.
III	SAB mit einer Breite > 1 mm aber ohne Ventrikeleinbruch.
IV	SAB jeder Breite mit Ventrikeleinbruch oder Ausdehnung ins Hirnparenchym.

Tabelle 5: Klassifikation der SABs nach Fischer (Broderick, Palesch et al. 2013)

2.5 Prognose und Outcome nach einem Schlaganfall

Insgesamt überleben etwa 17% aller Schlaganfall-Patienten den ersten Monat nicht. Von den Überlebenden sind circa 50% im Alltag eingeschränkt (Klijn, Hankey et al. 2003). Nach einem ACM-Verschluss versterben ohne Therapie sogar bis zu 40% der Patienten innerhalb eines Monats, mehr als 90% sind am Alltag auf Hilfe angewiesen (Roubec, Kuliha et al. 2013).

2.5.1 Messen des Outcomes

2.5.1.1 Der technische Rekanalisationsergebnis – die TICI-Klassifikation

Um das technische Ziel der mechanischen Thrombektomie (MTE), nämlich das technische Rekanalisationsergebnis beschreiben zu können, wurde zunächst der Thrombolysis in Myocardial Infarction Score (TIMI) verwendet. Dieser Score enthält vier Unterteilungen und reicht von 0 (keine Perfusion) bis 3 (vollständige Perfusion). Er findet Anwendung bei der

Beurteilung von Behandlungsergebnissen an den Koronararterien (Group 1985, Higashida, Furlan et al. 2003, Fugate, Klunder et al. 2013).

Dieser TIMI-Score wurde 2003 erstmals abgeändert und als TICI-Score (Thrombolysis in Cerebral Infarction) beschrieben. Der Unterschied bestand in einer weiteren Unterteilung von Grad 2 in 2a und 2b wie in Tabelle 6 dargestellt ist (Higashida, Furlan et al. 2003). Die Definition des TICI-Scores, insbesondere des Grades 2a ist je nach betrachteter Studie variabel. Meist wird für den Grad 2a ein Anteil des darstellbaren Gefäßgebietes angegeben (50%, 67% oder 2/3) oder sogar der TIMI-Score verwendet (Fugate, Klunder et al. 2013). Beim Vergleich von Studien muss daher auf die genaue Definition geachtet werden.

TICI-Score	Bedeutung
0	Keine Perfusion. Kein anterograde Fluss im Verschlussbereich.
1	Durchdringen von Kontrastmittel mit minimaler Perfusion.
2	Partielle Perfusion.
2a	<2/3 des gesamten Gefäßgebietes kann dargestellt werden.
2b	Komplette Darstellung des gesamten Gefäßgebietes, jedoch langsamer als normal.
3	Komplette Perfusion. Distal des Verschlusses genauso schnell wie davor.

Tabelle 6: TICI-Klassifikation nach (Higashida, Furlan et al. 2003)

2.5.1.2 Die modified Rankin Scale (mRS)

Die Rankin Scale wurde 1957 entwickelt, um die Erholung von Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis beschreiben zu können (Rankin 1957). Sie besaß ursprünglich 5 Kategorien und wurde im Verlauf als modified Rankin Scale (mRS) um Grad 0 und 6 erweitert. In Tabelle 7 ist die modifizierte Skala nach Rankin und van Swieten dargestellt (van Swieten, Koudstaal et al. 1988, Banks and Marotta 2007). Die mRS beschreibt dabei nicht nur das Ausmaß der Alltagsabhängigkeit, sondern berücksichtigt zudem Symptome, die auch bei kompletter Selbstständigkeit unangenehm oder einschränkend sein können wie beispielsweise eine bleibende Sprach- oder Sensibilitätsstörung (van Swieten, Koudstaal et al. 1988).

Der mRS ist der am häufigsten verwendete Score, zur Messung des Patienten-Outcomes in heutigen Schlaganfall-Studien (Quinn, Dawson et al. 2009). Er sollte frühestens drei Monate nach einem Schlaganfall in einem Gespräch zwischen einem zertifizierten Beobachter, dem Patienten und gegebenenfalls einer Pflegeperson erhoben werden (Lees, Bath et al. 2012). Der mRS ist eine valide Skala mit klinischer Relevanz (Banks and Marotta 2007) und hat eine starke Inter-Rater Reliabilität (Berger, Weltermann et al. 1999).

Wert	Bedeutung
0	Keine Symptome.
1	Bleibende Symptome, die weder im Alltag noch bei Aktivitäten (Freizeit/Sport) einschränkend sind.
2	Einschränkung durch bleibende Symptomatik, der Alltag kann aber noch selbstständig bewältigt werden .
3	Hilfe im Alltag ist nötig, Gehen aber noch selbstständig möglich.
4	Hilfe im Alltag nötig; Unfähigkeit, selbstständig zu gehen.
5	Bettlägerig, konstante Pflege notwendig.
6	Verstorben.

Tabelle 7: Die modified Rankin' Scale (van Swieten, Koudstaal et al. 1988)

2.5.1.3 Der BARTHEL-Index

Der Barthel-Index (BI) wurde ursprünglich entwickelt, um bei Patienten in Rehabilitation die Abhängigkeit von fremder Hilfe bei alltäglichen Aktivitäten zu messen und um Entwicklungsprozesse festzuhalten (Mahoney and Barthel 1965). Der BI besitzt 10 Items und kann Werte zwischen 0 und 100 erreichen. Je niedriger der BI eines Patienten ist, desto größer ist die Abhängigkeit von fremder Hilfe. Ein BI von 100 Punkten bedeutet volle Selbstständigkeit in den abgefragten Tätigkeiten. Die einzelnen Kategorien und die entsprechende Punkteverteilung sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die Test-Retest Reliabilität des BI ist gut und besser als bei vergleichbaren Scores (Green, Forster et al. 2001). Daher wird der BI häufig zur Beschreibung eines Endpunktes in Studien verwendet und ist nach dem mRS der in Schlaganfall-Studien am häufigsten verwendete Score zur Beschreibung des Patienten-Outcomes (Quinn, Dawson et al. 2009, Quinn, Langhorne et al. 2011).

<u>Essen</u>	
10	Selbstständig möglich
5	Hilfe nötig (z.B. beim Schneiden von Fleisch oder Brot)
0	Völlig unselbstständig
<u>Aufsetzen/Umsetzen (bspw. aus Bett in Stuhl/Rollstuhl)</u>	
15	Selbstständig möglich
10	Benötigt Aufsicht oder geringe Hilfe
5	Benötigt erhebliche Hilfe
0	Wird nicht aus dem Bett transferiert
<u>Sich waschen (Hände, Gesicht, Haare kämmen, Zähne putzen)</u>	
5	Selbstständig möglich
0	Nicht selbstständig möglich
<u>Toilettenbenutzung</u>	
10	Komplett selbstständig möglich
5	Benötigt Hilfe bspw. wegen fehlendem Gleichgewicht/Umgang mit Kleidung
0	Nicht möglich
<u>Baden/Duschen</u>	
5	Selbstständig und ohne Aufsicht möglich
0	Nicht selbstständig oder nur unter Aufsicht möglich
<u>Aufstehen/Gehen</u>	
15	Aufstehen und 50m Gehen ohne Gehwagen, ohne Aufsicht und ohne Hilfe möglich
10	Aufstehen und 50m Gehen mit Gehwagen ohne Aufsicht und ohne Hilfe möglich
5	Aufstehen/Gehen mit Hilfe oder selbstständige Mobilität mit dem Rollstuhl im Wohnbereich
0	Keine der aufgeführten Fertigkeiten möglich
<u>Treppensteigen</u>	
10	Ohne Aufsicht oder Hilfe ist Treppensteigen (mind. 1 Stockwerk) möglich
5	Mit Hilfe ist Treppensteigen (mind. 1 Stockwerk) möglich
0	Treppensteigen nicht möglich
<u>An- und Auskleiden</u>	
10	Ankleiden ist komplett selbstständig möglich
5	Mindestens der Oberkörper kann selbstständig angekleidet werden
0	Ankleiden ist nicht selbstständig möglich
<u>Stuhlinkontinenz</u>	
10	Keine Stuhlinkontinenz
5	Durchschnittlich nicht häufiger als 1x/Woche stuhlinkontinent
0	Durchschnittlich häufiger als 1x/Woche stuhlinkontinent
<u>Harninkontinenz</u>	
10	Harnkontinenz
5	Kompensiert Harninkontinenz (Einnässen nicht häufiger als 1x/Tag)
0	Durchschnittlich häufiger als 1x/Tag harninkontinent

Tabelle 8: Der Barthel-Index

3 Problemstellung

Die dargestellte Entwicklung der Schlaganfalltherapie zeigt, dass die i.v.-Lyse eine bewährte Methode ist, ihr aufgrund der Kontraindikationen, des kurzen Zeitfensters und der eingeschränkten Wirksamkeit jedoch Grenzen gesetzt sind. Die mechanische Thrombektomie (MTE) stellt für ein selektiertes Patientengut (großer arterieller Gefäßverschluss, Intervention innerhalb von sechs Stunden möglich) eine weitere Methode dar und ist der i.v.-Lyse überlegen. Der langfristige Erfolg der MTE und der Umgang mit speziellen Subgruppen sind jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Ziel dieser Arbeit ist es, durch Erhebung eines Einjahres-Follow-ups die Wirksamkeit der mechanischen Rekanalisation nach mehr als drei Monate nachzuweisen.

Zudem werden in dieser Arbeit sämtliche Patienten mit einem Gefäßverschluss im Mediastromgebiet betrachtet, bei denen eine MTE durchgeführt wurde. Es lagen keine Ausschlusskriterien (Altersgrenzen, überschrittene Zeitfenster, vorbestehende Alltagsabhängigkeit etc.) vor, sodass sich ein unselektiertes Patientengut ergibt, dass die Betrachtung von Nutzen und Risiken der MTE auch für spezielle Patientengruppen ermöglicht.

So soll untersucht werden, ob die MTE auch für Patienten in fortgeschrittenem Alter und mit schwerer Symptomatik wirksam und sicher ist.

Ferner ist es Ziel herauszufinden, ob die MTE auch bei Patienten mit überschrittenem oder unbekanntem Zeitfenster mehr Nutzen als Risiken birgt.

Abschließend soll betrachtet werden, ob Patienten mit hohen INR-Werten oder nach bereits eingeleiteter i.v.-Lyse ein höheres Risiko für intrakranielle Blutungen haben.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit bzw. des Nutzens soll ein mRS bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik und ein mRS ein Jahr nach dem Schlaganfall betrachtet werden. Zur Beurteilung von Sicherheit und Risiken dient die 90-Tage-Mortalität und das Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen.

4 Material und Methoden

4.1 Diagnostik und Therapievorgehen am Klinikum rechts der Isar

Wird ein Patient mit Verdacht auf Schlaganfall am Klinikum rechts der Isar (MRI) innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn vorstellig, so steht nach Anamnese und klinischer Untersuchung die schnellstmögliche Durchführung einer zerebralen Bildgebung im Vordergrund, um eine intrakranielle Blutung auszuschließen und über das weitere Prozedere entscheiden zu können. In sogenannten Lyseprotokollen halten die behandelnden Ärzte Informationen zur Anamnese (Beschwerden, Beginn der Symptomatik), zur klinischen Untersuchung (NIHSS bei Aufnahme) und zum Ablauf der Diagnostik (Zeitpunkt des Eintreffens, durchgeführte Bildgebung) fest (Details siehe Anhang 11.1 auf S. 65). Sie dienen sowohl dem strukturierten Vorgehen bei der Patientenversorgung als auch dem Qualitätsmanagement.

4.1.1 i.v.-Lyse

Bei Eintreffen eines Patienten im Lysezeitfenster und nach Ausschluss von Kontraindikationen, insbesondere einer intrakraniellen Blutung, kann eine i.v.-Lyse durch Neurologen eingeleitet werden. Nähere Informationen zu den Kontraindikationen und zur Anwendung der i.v.-Lyse sind in Kapitel 2.3.2 auf S.9 dargestellt. Das Lysezeitfenster betrug auch am MRI initial drei Stunden, wurde aber 2008 auf 4,5 Stunden erweitert. Beim INR wurden anfangs Werte bis 1,3 akzeptiert, 2011 konnte auch diese Grenze auf 1,7 erweitert werden.

4.1.2 Intraarterielle Therapie

Ist CT-angiographisch ein Gefäßverschluss nachweisbar, der einer mechanischen Thrombektomie zugänglich ist, wird der Patient in der Neuroradiologie vorgestellt. Zur intraarteriellen Therapie werden außerdem Patienten aus externen Kliniken zuverlegt, an denen ein neuro-radiologische Intervention nicht möglich ist.

4.1.2.1 i.a.-Lyse

Die i.a.-Lyse wurde am MRI mit rt-PA durchgeführt und spätestens 6 Stunden nach Symptombeginn begonnen. Die Maximaldosis entsprach der Dosis bei der i.v.-Lyse (0,9 mg/kg KG, maximal 90 mg), jedoch wurden meist deutlich geringere Dosen verwendet. Bei vorausgegangener oder noch laufenden i.v.-Lyse wurde diese frühzeitig gestoppt, um in der Gesamtmenge (i.v.-rt-PA + i.a.-rt-PA) die Maximaldosis nicht zu überschreiten. Die i.a.-Lyse

wurde bis Juni 2010 durchgeführt, meist als Zusatz zur mechanischen Rekanalisation. Seit dem Aufkommen der Stent-Retriever wurde von ihr zunehmend abgesehen.

4.1.2.2 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation erfolgt in der Regel bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. In Einzelfällen kann auch nach Überschreiten des Zeitfensters oder bei unbekanntem Symptombeginn ein Eingriff im Rahmen eines individuellen Heilversuches durchgeführt, sofern sich bildgebend Hinweise auf zu rettendes Gewebe ergeben.

4.1.2.3 Interventionalisten

Das neuroradiologische Interventions-Team bestand über den Beobachtungszeitraum dieser Arbeit aus 4 bis 5 Ärzten. Diese trainierten den Eingriff zunächst durch Übungen an Modellen (auch Tiermodellen). Es folgte die Assistenz bei Eingriffen an Patienten und anschließend die selbstständige Durchführung unter Supervision. Nach circa 2 Jahren intensiver Übung und beaufsichtigter Angiographieerfahrung entschied der Interventionsleiter über die Aufnahme eines Kandidaten ins Interventionsteam und die damit verbundene Rufbereitschaft.

4.1.2.4 Devices

Im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit kamen unterschiedliche Devices zum Einsatz. Im Jahr 2007 wurde ausschließlich der Phenox Clot Retriever® verwendet, 2008 zusätzlich das Penumbra-System® und der Merci-Retriever®. In wenigen Fällen wurde ein Angioplastieballon, das Penumbra Pulse Flow Restoration System® oder ausschließlich ein Mikrokatheter eingesetzt. Seit 2009 erfolgte der Eingriff fast ausschließlich mit Stent-Retrievern (Solitär, Trevo, Revive, Preset). In Einzelfällen wurde neben der mechanischen Thrombektomie der ACM eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Stenting der ACI durchgeführt.

4.2 Patientenkollektiv

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten stammen aus einer gemeinsamen Datenbank der Kliniken für Neurologie und Neuroradiologie des MRI. Hier werden Daten von Patienten eingepflegt, für die ein Lyseprotokolle aus der Abteilung für Neurologie vorliegt und durch Daten der in der Abteilung für Neuroradiologie therapierten Patienten ergänzt. Für diese Arbeit wurden Daten derjenigen Patienten extrahiert, die zwischen Januar 2006 und April 2012 behandelt wurden und bei denen ein für die MTE zugänglicher Gefäßverschluss angiographisch nachgewiesen werden konnte (N=407, Abbildung 6).

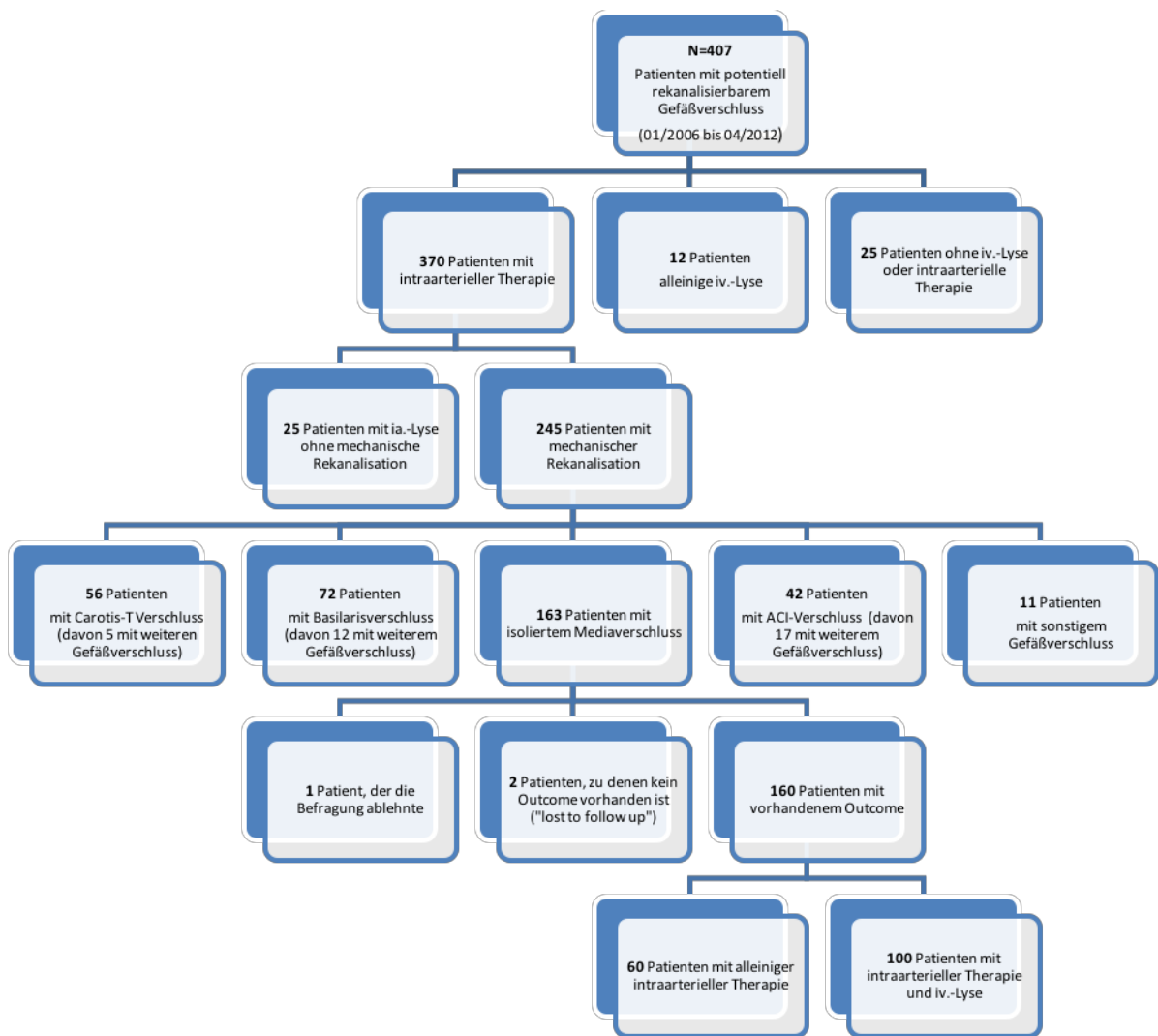


Abbildung 6: Patientenkollektiv

Von diesen 407 Patienten erhielten 12 Patienten eine i.v.-Lyse aber keine intraarterielle Intervention. Hierunter wurde bei 10 Patienten aufgrund einer sehr leichtgradigen oder durch die i.v.-Lyse bereits deutlich gebesserten Symptomatik auf ein intraarterielles Vorgehen verzichtet. Bei einer Patientin lehnten Angehörige eine intraarterielle Intervention aufgrund schwerer Vorerkrankungen ab und in einem weiteren Fall wurde die i.v.-Lyse in einem externen Haus begonnen. Bei Verlegung zur Intervention stellte sich heraus, dass die Symptomatik bereits deutlich früher als initial angegeben begonnen hatte, und der Patient damit außerhalb des Zeitfensters für eine Intervention lag.

Bei 25 Patienten wurde weder eine i.v.-Lyse noch eine intraarterielle Intervention durchgeführt. Gründe hierfür waren in den meisten Fällen ein unklares Zeitfenster, ein bereits demar-

kierter Infarkt oder eine rückläufige Symptomatik. Bei einem Patienten wurde aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos auf eine i.v.-Lyse und auch auf eine i.a.-Intervention verzichtet.

Von den verbleibenden 370 Patienten wurden für diese Arbeit Daten derjenigen Patienten extrahiert, bei denen eine MTE durchgeführt wurde und ein Verschluss im Mediastromgebiet vorlag. Hiervon wurden drei Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen: Zwei Patienten waren „lost to follow up“, da sie weder telefonisch oder per Post, noch über Angehörige oder den Hausarzt erreichbar waren. Eine Abfrage in der zema-Meldezentrale war aufgrund des Wohnsitzes im Ausland ebenfalls nicht möglich. Ein Patient lehnte die Befragung ab.

Patienten, bei denen im Rahmen eines individuellen Heilversuches nach über sechs Stunden eine MTE durchgeführt wurde, wurden nicht ausgeschlossen.

4.3 Datenerhebung

Die Daten des Klinikums rechts der Isar wurden während des Aufenthalts der Patienten in die Datenbank eingepflegt. Circa drei Monate nach Entlassung erfolgte die Anforderung und Auswertung der Arztberichte aus den Rehabilitationskliniken und nach einem Jahr die Befragung. Im Folgenden sind Details zu den einzelnen Schritten aufgeführt.

4.3.1 Daten des Klinikums rechts der Isar in München

Initial wurden die Daten aus den Lyseprotokollen durch die Autorin in die Datenbank übernommen und durch Informationen aus Arztberichten und dem Krankenhausinformationssystem (KIS) ergänzt, beispielsweise zu Risikofaktoren, dem NIHSS bei Entlassung und ggf. dem Todesdatum.

Im Falle einer neuroradiologischen Intervention (MTE oder i.a.-Lyse) fügte eine Doktorandin der neuroradiologischen Klinik Daten aus Interventionsberichten hinzu. Diese umfassten unter anderem den Angiographiebeginn, den Zeitpunkt der Reperfusion, die verwendete Devices und ggf. auftretende Komplikationen wie intrakranielle Blutungen, Verschleppung von Thrombusmaterial, Dissektionen, In-Stent-Thrombosen oder Mikrodrahtperforationen.

4.3.2 Auswertung der Arztberichte aus den Rehabilitationskliniken

Anhand der Arztberichte der Rehabilitationskliniken rekonstruierten zwei Rater (eine Doktorandin und ein Assistenzarzt) einen mRS-Wert, der dem Zustand bei der dortigen Entlassung entsprach. Kamen die Rater bei einem Patienten auf unterschiedliche mRS-Werte, wurden der jeweilige Brief gemeinsam betrachtet und sich auf den besser zutreffenden Wert geeinigt.

Patienten, die bereits im MRI verstorben waren, erhielten ein Rehabilitations-mRS von 6 Punkten. Zur Differenzierung wurde unterschieden zwischen „noch während des Klinikaufenthaltes verstorben“ und „in der Rehabilitationsklinik verstorben“.

Patienten mit guter oder vollständiger Symptomrückbildung, die keine Rehabilitation benötigten, bekamen in Abhängigkeit vom Einjahres-mRS und der Restsymptomatik bei Entlassung aus dem MRI einen Wert von 0 bis 2 zugewiesen.

Lehnten Patienten einen Rehabilitationsaufenthalt trotz einschränkender Restsymptomatik ab oder war die Klinik trotz intensiver Nachforschung unbekannt, erhielten auch sie einen Wert abhängig vom Einjahres-mRS und der Restsymptomatik bei Entlassung aus dem MRI.

4.3.3 Die Befragung nach einem Jahr

Sofern möglich wurden die Patienten ein Jahr nach dem Aufenthalt am MRI per Post mit einem Anschreiben kontaktiert. Dieses Anschreiben diente der Aufklärung über die Befragung und der Einholung eines Einverständnisses. Zudem wurde ein Fragebogen beigefügt (Details hierzu folgen im übernächsten Absatz). Wenn im Fragebogen keine eindeutigen Angaben vorlagen oder die Patienten nicht antworteten, wurden sie oder die Angehörigen telefonisch kontaktiert. Waren sie mehrfach nicht erreichbar, erfolgte zunächst eine Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt. Blieb auch dies erfolglos, wurden die Patienten in der zema-Melderegisterauskunft gesucht, in der Informationen über die aktuelle Adresse oder das Versterben eines Patienten verfügbar sind. Wenn auch unter dieser Adresse keine Kontaktaufnahme möglich war, dank der Melderegisterauskunft aber bekannt, dass der Patient noch lebte, erhielt er einen mRS von 5 Punkten. Sämtliche Tätigkeiten zur Erhebung des sekundären Endpunktes (vom Fragebogen bis zur zema-Abfrage) wurden durch die Autorin durchgeführt.

Die Zeit zwischen Entlassung aus dem MRI und der Befragung sollte ein Jahr betragen. Da die Befragung ab Mai 2011 durchgeführt wurde, war eine Erhebung nach einem Jahr für Patienten mit Behandlung zwischen 2006 und 2009 nicht mehr möglich. Bei ihnen wurde versucht, den Zustand der Patienten ein Jahr nach dem Eingriff zu rekonstruieren. Als Befragungsdatum wurde der tatsächliche Befragungszeitpunkt festgehalten.

War der Patient nach weniger als einem Jahr verstorben, wurde das Todesdatum als Befragungsdatum festgehalten. Wenn ein Patient nach über einem Jahr verstorben war, wurde ein mRS-Wert (0-5) sofern möglich rekonstruiert und Todes- sowie Befragungsdatum notiert.

Der Fragebogen (siehe Anlage 11.2 auf S.67) wurde in Zusammenarbeit einer neurologischen Assistenzärztin, einem Oberarzt der Klinik für Neurologie und der Autorin entwickelt. Er

beinhaltet Fragen zur Einschätzung von mRS und BI, sowie zu Folgeerkrankungen, Risikofaktoren und aktueller Medikation. Der Fragebogen wurde vor Verschicken der ersten Anschreiben von Nicht-Medizinern im Alter von 20, 50 und 75 Jahren gelesen und auf Verständnis geprüft.

4.3.4 Erhebung und Definition einzelner Variablen

4.3.4.1 Der NIHSS bei Aufnahme, vor Intervention und bei Entlassung

Der NIHSS bei Aufnahme wurde bei Eintreffen eines Patienten in der Klinik durch einen Arzt der neurologischen Klinik erhoben. In den meisten Fällen entspricht er dem NIHSS vor Intervention. Bei einigen Patienten kam es während des Aufenthaltes zu einer Verschlechterung, welche letztendlich erst zur Therapieentscheidung führte. Hier weicht der NIHSS vor Intervention von dem bei Aufnahme ab.

Der Entlassungs-NIHSS wurde bei Entlassung aus dem MRI durch den behandelnden Neurologen erhoben. War ein Patient verstorben erhielt er einen Punktzahl von 42.

Intubierte und beatmete Patienten erhielten maximal einen NIHSS von 35 Punkten, da die Kategorien 3, 10 und 11 (vgl. Tabelle 2 auf S. 5) hier nicht bewertet werden konnten.

4.3.4.2 Die neurologische Verbesserung während des Aufenthaltes

Die neurologische Verbesserung zwischen Aufnahme und Entlassung wird anhand der NIHSS-Differenz ($\text{NIHSS}_{\text{Entlassung}} - \text{NIHSS}_{\text{vor Intervention}}$) beurteilt. Die Veränderung wird in Anlehnung an die Kriterien der ECASS-3-Studie als „deutliche Verbesserung“ gewertet, wenn sich ein Patient bis zur Entlassung um mindestens 8 NIHSS-Punkte verbesserte oder wieder einen NIHSS von 0 oder 1 erreichte (siehe Tabelle 9).

Gruppe	NIHSS-Differenz (Entlassung-Aufnahme)
Deutliche Verbesserung	Verbesserung ≥ 8 Punkte oder NIHSS von 0 oder 1 bei Entlassung
Weder deutliche Verbesserung noch Verschlechterung	Verschlechterung um ≤ 3 Punkte oder Verbesserung um ≤ 7 Punkte
Verschlechterung	Verschlechterung um ≥ 4 Punkte oder Versterben des Patienten

Tabelle 9: Gruppen der NIHSS-Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung

4.3.4.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Adipositas und Informationen zu Raucherstatus und Familienanamnese galten als vorliegend, wenn sie im

Arztbrief explizit genannt wurden. Bei der Befragung nach einem Jahr wurden sie nochmals abgefragt, sodass fehlende Informationen ergänzt werden konnten. Das Vorliegen einer Hyperlipidämie wurde angenommen, wenn sie explizit im Arztbrief benannt war oder der Patient bereits vor dem Ereignis aufgrund einer Dyslipoproteinämie Lipidsenker einnahm.

4.3.4.4 Definition der Zeitfenster

Das „Symptom-bis-Lyse“-Zeitfenster ist definiert als Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und dem Beginn der Lysetherapie.

Das „Symptom-bis-Angio“-Zeitfenster beschreibt die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der Angiographie.

Als „Angio-bis-Reperusionszeit“ wird der Zeitraum zwischen Beginn der Angiographie und dem Zeitpunkt einer erfolgreichen Gefäßrekanalisation bezeichnet. Bei frustriertem Rekanalisationsversuch ist dieser Wert nicht vorhanden.

4.3.4.5 Einteilung der TICI-Klassifikation

Für die Einteilung des Gefäßverschlusses nach der TICI-Klassifikation wurden angiographische Bilder und Befunde der Intervention von einem Oberarzt und einer Doktorandin der Neuroradiologie gesichtet und gemeinsam ausgewertet. Der TICI-Score vor Intervention wurde anhand des Befundes bei Angiographiebeginn festgelegt, das technische Rekanalisatonsresultat nach dem erreichten TICI-Score bei Abschluss der Angiographie.

Die Rekanalisation galt bei einem TICI-Score von 2b oder 3 als erfolgreich. In dieser Arbeit entsprach der TICI-Score 2b einer Darstellbarkeit von mindestens 2/3 des Versorgungsgebietes. Ein TICI-Score von 2a/1 entsprach einem schlechten Ergebnis und ein TICI-Score von 0 einem frustrierten Rekanalisationsversuch.

4.3.4.6 Auswertung intrakranieller Blutungen

Intrakranielle Blutungen wurden nach bildmorphologischen Kriterien unterteilt. Intrazerebrale Blutungen nach der ECASS-1-Klassifikation und Subarachnoidalblutungen nach der Fisher-Klassifikation. Hierzu wurden radiologische Befunde von einem Oberarzt der Neuroradiologie ausgewertet. Hinzukommend wurde bei allen Blutungen zwischen symptomatischen und asymptomatischen Blutungen unterschieden. Symptomatisch galt eine Blutung, die wie in der ECASS-2- und -3-Studie als Ursache für eine NIHSS-Verschlechterung um mindestens 4 Punkte identifiziert wurde. Diese Einteilung erfolgte durch einen Assistenzarzt der Neurologie. Zu den unterschiedlichen Einteilungen siehe auch Kapitel 2.4.1.

4.4 Definition der Endpunkte

Der primäre Endpunkt ist der mRS bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik. Ein mRS von 0-1 wird als „gutes“ Outcome, ein Wert von 2-6 als „ungünstiges“ Outcome gewertet.

Der sekundäre Endpunkt ist der mRS bei Befragung nach einem Jahr. Auch hier gilt die Unterteilung eines mRS von 0-1 als „gutes“ und eines mRS von 2-6 als „ungünstiges“ Outcome.

Weitere Endpunkte sind ein gutes technisches Rekanalisationsergebnis (TICI-Score von 2b/3), eine deutliche NIHSS-Verbesserung (Definition s. Kapitel 4.3.4.1) und eine weitere Unterteilung des primären und sekundären Endpunktes („gut=0-2“ vs. „ungünstig=3-6“).

Der primäre Sicherheitsendpunkt ist die Mortalität nach 90 Tagen.

Der sekundäre Sicherheitsendpunkt das Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen (Definition siehe Kapitel 4.3.4.6).

4.5 Gruppenunterteilung

Das unselektierte Patientengut dieser Arbeit ermöglicht eine Analyse von Subgruppen. Durch vorbestehende Eigenschaften bzw. das Therapievorgehen werden folgende Gruppen unterteilt:

- Alter bei Ereignis: 18-79-Jährige vs. ≥ 80 -Jährige.
- Schweregrad des Schlaganfalls: NIHSS vor Intervention < 20 vs. $\text{NIHSS} \geq 20$.*
- Zeit zwischen Symptom- und Angiographiebeginn: < 6 Stunden vs. ≥ 6 Stunden
- INR bei Aufnahme: $\text{INR} \leq 1,3$ vs. $\text{INR} > 1,3$ und $\text{INR} \leq 1,7$ vs. $\text{INR} > 1,7$.**
- Therapiekonzept: Bridging vs. alleinige MTE.

* Diese Unterteilung erfolgt in Anlehnung an die IMS-3 Studie, in der ein $\text{NIHSS} < 8$ einem leichten, ein NIHSS von 8-19 einem moderaten und ein $\text{NIHSS} \geq 20$ einem schweren Schlaganfall entspricht.

** Diese Grenzwerte ergeben sich aus der alten und neuen Zulassung der i.v.-Lyse (siehe Kapitel 2.3.2.2, S. 9).

4.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22. Zusammenhänge zwischen qualitativen Merkmalen wurden durch den Chi-Quadrat-Test (χ^2) geprüft und mit der Odds Ratio und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Bei kleinen Stichproben ist die Aussage des χ^2 -Tests nur eingeschränkt gültig (erwartete Häufigkeit < 5 in mehr als 20% der Zellen), sodass in diesen Fällen der Fisher-Exakt-Test (FET) angewendet wurde. Quantitative, normalverteilte Merkmale wurden durch den T-Test, quantitative, nicht-normalverteilte Merkmale durch den Mann-Whitney-U Test (MWU) überprüft.

Die Veränderung vom primären zum sekundären Endpunkt (Rehabilitations-mRS im Vergleich zum mRS nach einem Jahr) wurde durch den Mc Nemar- und den Vorzeichentest (Sign-Test) überprüft, die Korrelation zwischen dem Symptom-bis-Angio-Zeitfenster (in Minuten, intervallskaliert) und dem Rekanalisationsergebnis (TICI 0-3, ordinalskaliert) mittels Rangkorrelation nach Spearman (r_s). Zur Darstellung der kumulativen Überlebensrate wurde eine Kaplan-Meier-Analyse mit Signifikanztest nach Mantel-Cox (Log Rang) durchgeführt, eine multivariate Analyse mittels binärer logistischer Regression.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests $p \leq 0,05$ festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Autorin. Bei der multivariaten Analyse unterstützte eine Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München.

5 Ergebnisse

Zunächst erfolgt die deskriptive Darstellung des Gesamtkollektivs (Kapitel 5.1), anschließend die Analysen für die Problemstellungen (Kapitel 5.2).

5.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

5.1.1 Basiseigenschaften des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 160 Patienten in die Berechnungen einbezogen. Tabelle 10 zeigt die Basiseigenschaften sowie das Symptom-bis-Angio-Zeitfenster für alle 160 Patienten mit MTE und das Symptom-bis-Lyse-Zeitfenster für 100 Patienten mit zusätzlicher i.v.-Lyse.

Eigenschaft	Gesamt (%)	
Gesamtanzahl Patienten (%)	160 (100)	
Alter in Jahren (Median ± IQR)	72,5 ± 20,0	
Männliches Geschlecht (%)	73 (45,6)	
NIHSS vor Intervention (Median ± IQR)	15 ± 6	
<u>Vorerkrankungen/-medikation/Risikofaktoren</u>		
Plättchenhemmung als Prämedikation (%)	51 (32,1)*	
Phenprocoumon als Prämedikation (%)	18 (11,3)*	
Arterielle Hypertonie (%)	117 (73,6)*	
Hyperlipidämie (%)	46 (28,9)*	
Diabetes mellitus (%)	27 (17,0)*	
Vorhofflimmern (%)	82 (51,3)	
KHK (%)	25 (15,7)*	
Aktiv- oder Ex-Raucher (%)	62 (38,8)	
Adipositas (BMI ≥ 30) (%)	20 (12,5)	
Familienanamnese positiv (%)	25 (15,6)	
<u>Symptom- bis Interventionsbeginn</u>	<u>160 MTE (%)</u>	<u>100+i.v.-Lyse (%)</u>
Beginn der Symptome/Lyse unbekannt (%)	5 (3,1)	13 (13)
Zeit von Symptombeginn bis Beginn der...	...Angiographie	...i.v.-Lyse
Median ± IQR in Minuten (Stunden:Minuten)	195±130 (3:15±2:10)	107±40 (1:47±0:40)
Zeitfenster in Gruppen:		
0-3 Stunden (%)	45 (28,1)	82 (82)
3-4,5 Stunden (%)	70 (43,8)	4 (4)**
4,5-6 Stunden (%)	26 (16,3)	1 (1)***
6-10 Stunden (%)	9 (5,6)****	----
>10 Stunden (%)	5 (3,1)*****	----

* Die Daten beziehen sich auf eine Gesamtzahl von 159 statt 160, da für eine Patientin die entsprechenden Informationen fehlen. Sie wurde bewusstlos aufgefunden, verstarb im Krankenhaus und Angehörige waren nicht bekannt.

** Behandlungen in den Jahren 2010 bis 2012, also nach Erweiterung der Lyse-Zulassung bis 4,5 Stunden.

*** Diese Patientin überschritt das Lysezeitfenster mit 4 Stunden und 40 Minuten nur knapp.

**** Ursachen für die Überschreitung des maximalen Zeitfensters von 6 Stunden:

- Bei 4 Patienten wurde das Zeitfenster (6:05-6:45) ab dem Zeitpunkt berechnet, zudem sie zuletzt symptomfrei gesehen wurden. Da die tatsächlichen Fenster evtl. kürzer waren, wurden individuelle Heilversuche durchgeführt.
- Bei 3 Patienten lagen leichtgradige Symptome bereits zu einem früheren Zeitpunkt vor, von dem das Zeitfenster berechnet wurde. Die Intervention wurde erst im Verlauf aufgrund einer akuten Verschlechterung durchgeführt.
- Bei 2 Patienten war ein genauer Symptombeginn bekannt, eine Interventionsbeginn war jedoch erst nach knapp 7 Stunden (6:43, 6:55 Stunden) möglich. Die Intervention wurde nach genauer Abwägung unter Zuhilfenahme bildgebender Kriterien im Rahmen eines individuellen Heilversuches durchgeführt.

***** Für diese Patienten konnte nur der Zeitpunkt angegeben werden, zudem sie zuletzt symptomfrei gesehen wurden. In den meisten Fällen lagen wake-up strokes vor. Mittels Bildgebung ergaben sich Hinweise, dass der eigentliche Symptombeginn später gewesen sein musste, sodass auch hier individuelle Heilversuche durchgeführt wurde.

Tabelle 10: Basiseigenschaften des Gesamtkollektivs

5.1.2 Verwendete Devices

129 Patienten (80,63%) wurden mit Stent-Retrievern behandelt. Bei den überlebenden 31 Patienten (19,37 %) kamen ältere Devices (Phenox Clot-®-Retreiver, MERCI-Retriever®, Penumbra-System®, in einem Fall ein Angioplastie-Ballon (Ryujin-Ballon®) zum Einsatz.

5.1.3 Outcome

5.1.3.1 Überblick über die vordefinierten Endpunkte

Tabelle 11 gibt einen Überblick über alle vordefinierten Endpunkte. In den folgenden Abschnitten werden ausgewählte Endpunkte graphisch dargestellt.

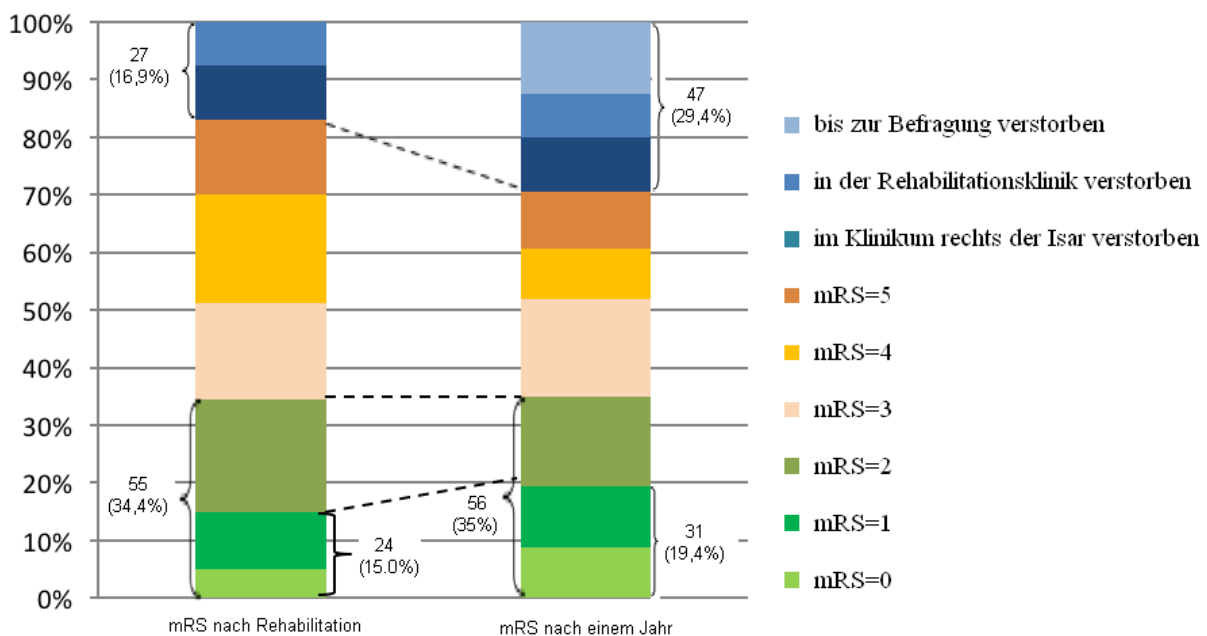
	Häufigkeit (%)
Gesamtzahl	160 (100)
Primärer Endpunkt:	
mRS 0-1 nach Rehabilitation	24 (15,0)
Sekundärer Endpunkt:	
mRS 0-1 nach 1 Jahr	31 (19,4)
Weitere Endpunkte:	
Technisches Rekanalisationsergebnis: TICI-Score 2b/3	124 (77,5)
Deutliche NIHSS-Verbesserung	72 (45,0)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	55 (34,4)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	56 (35,0)
Sicherheitsendpunkte (SEP):	
Primärer SEP: 90-Tage-Mortalität	35 (21,9)
Sekundärer SEP: symptomatische IKB	10 (6,3)

Tabelle 11: Endpunkte des Gesamtkollektivs

5.1.3.2 Primärer und sekundärer Endpunkt

Die Verteilung aller mRS-Werte nach Rehabilitation und bei Befragung ist im Folgenden graphisch dargestellt. Der Anteil der Patienten ohne Beeinträchtigung (mRS 0-1) stieg zwischen Rehabilitation und einem Jahr leicht an (15%→19,4%), der Anteil derjenigen, die ihren Alltag ohne Hilfe bewältigen konnten war konstant (guter mRS 0-2: 34,4%→35%). Darüber hinaus verstarben weitere Patienten im genannten Zeitraum (16,9%→29,4%). Aus diesen Beobachtungen folgt, dass nach einem Jahr weniger Patienten im Alltag abhängig sind als nach Rehabilitation.

Die mittlere Dauer zwischen Aufnahme und Zeitpunkt der Befragung lag bei 12,00 Monaten \pm 15,87 Monaten (Median \pm IQR).

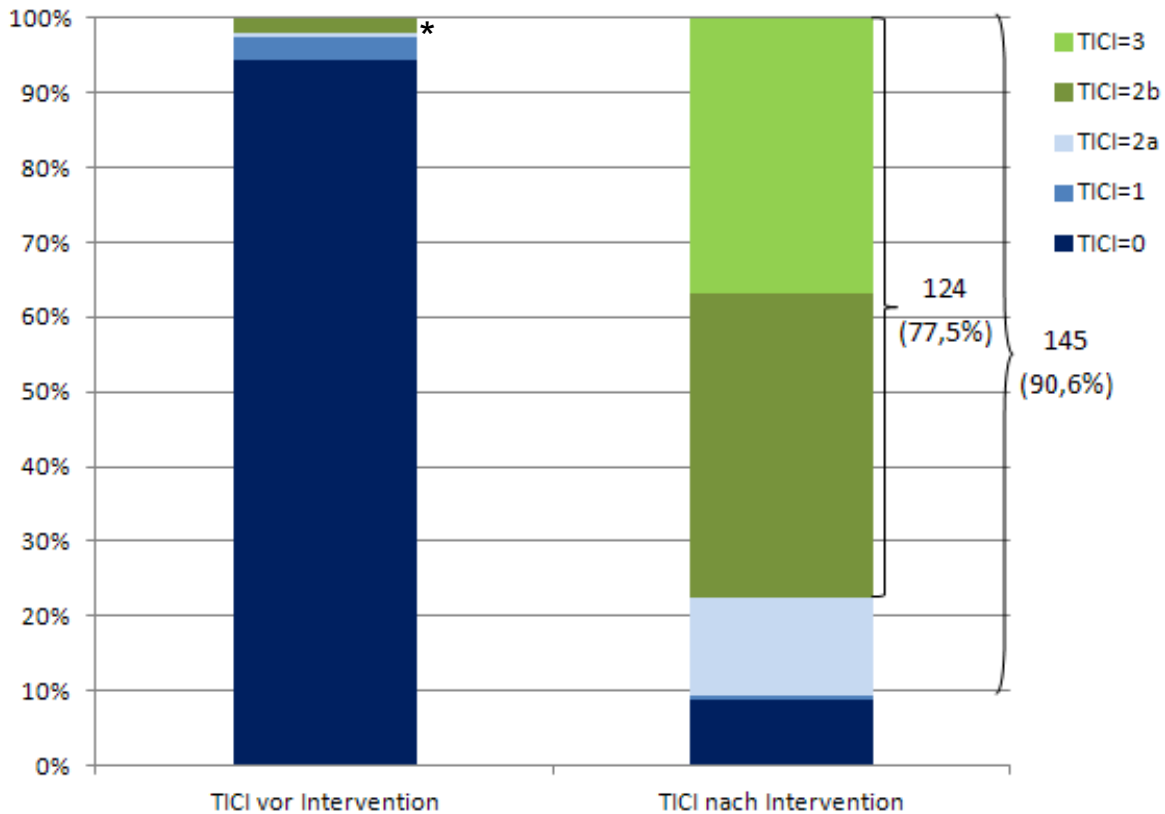


Von den 160 Patienten des Gesamtkollektivs starben 15 noch während dem Aufenthalt im Klinikum rechts der Isar und 10 weitere in der Rehabilitationsklinik (Einjahres-mRS=6). 127 konnten befragt werden, mit den überlebenden 8 wurde wie folgt verfahren:
 - 1 Patient verstarb nach 41 Monaten an einer malignen Erkrankung, eine Befragung war nicht mehr möglich. In diesem Fall wurde der Rehabilitations-mRS als Einjahres-mRS übernommen.
 - 2 Patienten waren laut zema-Melderegisterauskunft verstorben, das genaue Todesdatum war nicht bekannt. Beide hatten bereits bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik einen mRS von 5 Punkten, sodass von ihrem Versterben innerhalb des ersten Jahres ausgegangen wurde (Einjahres-mRS=6).
 - 5 Patienten konnten nicht befragt werden. Da aber durch die zema-Melderegisterauskunft bekannt war, dass sie noch lebten, wurde ihnen der schlechteste mRS für einen lebenden Patienten zugeteilt (Einjahres-mRS=5).

Abbildung 7: Primärer und sekundärer Endpunkt

5.1.3.3 Technisches Rekanalisationsergebnis

Abbildung 8 zeigt die Verteilung des TICI-Scores vor und nach Intervention. Bei 77,5% der Patienten konnte durch die MTE ein erfolgreiches Rekanalisationsergebnis (entsprechend einem TICI 2b/3) erreicht werden.



* Bei drei Patienten lag bereits bei Interventionsbeginn ein TICI 2b vor:

1. Nach auswärtiger Diagnose eines M1-Verschlusses wurde eine i.v.-Lyse eingeleitet und die Patientin zur MTE zuverlegt. Bei Darstellung des Gefäßes zu Beginn der Angiographie war der Verschluss bereits wiedereröffnet (max. 100 Minuten nach Lysebeginn).
2. Nach initialem Einleiten der i.v.-Lyse verzögerte sich das Vordringen mit dem Katheter. Bei Ankunft im Interventionsgebiet (ebenfalls 100 Minuten nach Beginn der i.v.-Lyse) war der Verschluss wiedereröffnet.
3. Bei einer Patientin ohne i.v.-Lyse lag bei Darstellung des Gefäßes zu Angiographiebeginn bereits ein TICI 2b vor, eine spontanen Rekanalisation (max. 415 Minuten nach Symptombeginn) ist anzunehmen. Durch die Intervention konnte ein TICI 3 erreicht werden.

Abbildung 8: TICI-Score vor und nach Intervention

5.1.3.4 Korrelation zwischen der Symptom-bis-Angio-Zeit und dem technischen Rekanalisationsergebnis

Die Rangkorrelation nach Spearman ergibt keinen Zusammenhang zwischen dem Symptom-bis-Angio-Zeitfenster und dem technischen Rekanalisationsergebnis: $r_s = -0,027$ ($p = 0,741$).

5.1.3.5 Die Symptom-bis-Reperfusion-Zeit

Von Symptombeginn bis zur Reperfusion dauerte es $275,5 \pm 136$ Minuten (entsprechend $4,59 \pm 2,27$ Stunden, Median \pm IQR). Dieser Wert berechnet sich aus den Daten von 142 Fällen. Bei den 18 Überlebenden fehlen Angaben zum Zeitpunkt der Reperfusion (bei TICI 0 nach Intervention) oder zum Symptombeginn.

5.1.3.6 Sicherheitsendpunkte und Komplikationen

Primärer Sicherheitsendpunkt: 35 Patienten (21,9%) verstarben innerhalb von 90 Tagen.

Sekundärer Sicherheitsendpunkt: 10 Patienten (6,3%) erlitten eine symptomatische IKB.

Peri- oder postinterventionelle Komplikationen traten bei 51 Patienten auf (31,8%) und sind in Abbildung 9 aufgeführt. Bei 6 Patienten ereigneten sich zwei Komplikationen, weshalb sich die absoluten Zahlen nicht zur Gesamtzahl der Patienten addieren. Die Unterformen der intrakraniellen Blutungen sind zudem in Tabelle 12 aufgeführt.

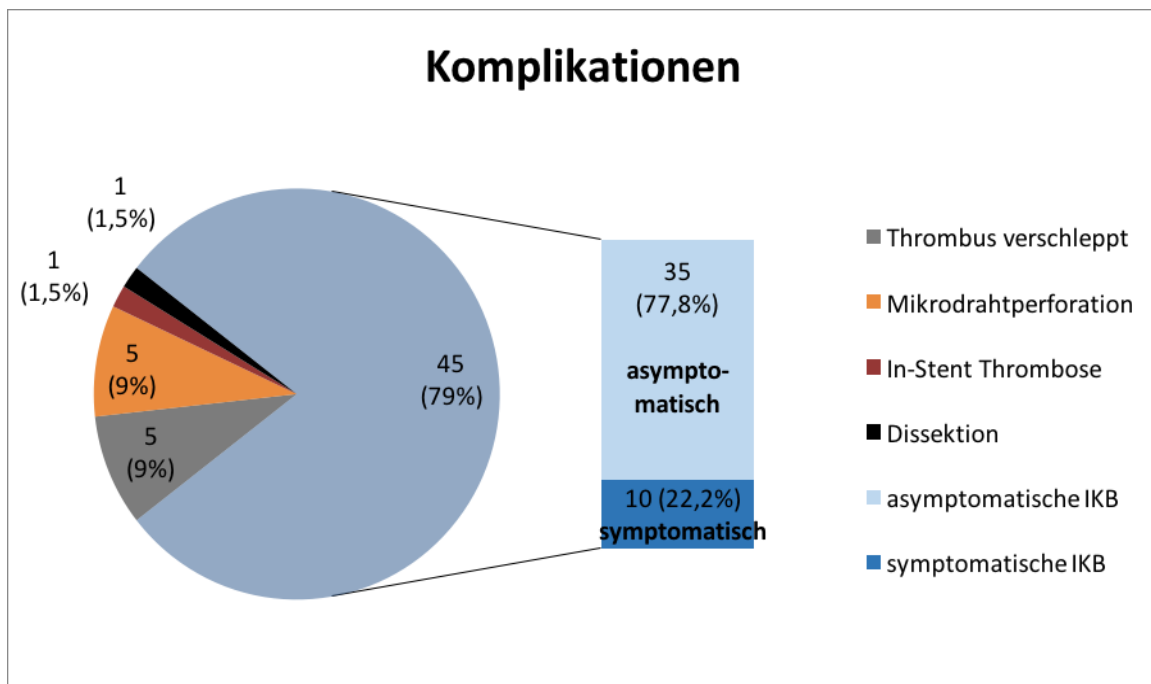


Abbildung 9: Komplikationsformen

Blutung	Häufigkeit (%)
Intrakranielle Blutung insgesamt (IKB)	45 (28,1) *
darunter symptomatisch	10 (6,3)
davon intrazerebrale Blutung (ICB)	35 (77,8)
entsprechend der ECASS-Klassifikation	
HI-1	9 (25,7)
HI-2	9 (25,7)
PH-1	10 (28,6)
PH-2	7 (20,0)
darunter symptomatisch	9 (5,6)
davon Subarachnoidalblutungen (SAB)	21 (46,7)
entsprechend der Fischer-Klassifikation	
Fischer 2	9 (42,9)
Fischer 3	7 (33,3)
Fischer 4	5 (23,8)
darunter symptomatisch	7 (4,4)

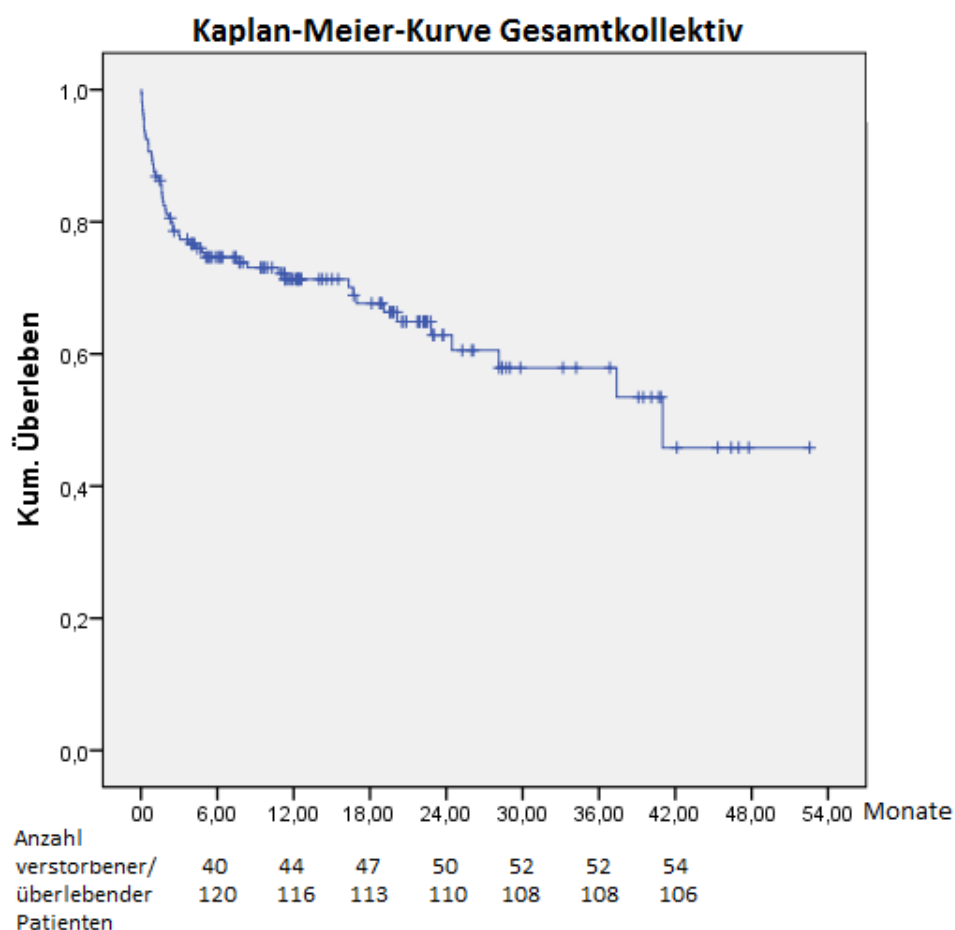
* Da einige Patienten eine SAB und eine ICB hatten, addieren sich die Zahlen nicht zu 45 (100%).

Tabelle 12: Intrakranielle Blutungen

5.1.3.7 Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

Im Folgenden ist die Überlebenskurve der Patienten dargestellt. Der initiale Kurvenverlauf zeigt einen steilen Abfall, der bis zum 12. Monat zunehmend abflacht. Zu Beginn starben also viele Patienten innerhalb einer kurzen Zeit, im Verlauf waren es pro Zeiteinheit deutlich weniger Patienten. In Zahlen betrachtet verstarben innerhalb der ersten drei Monate 21,9% aller Patienten, im 4. bis 6. Monat weitere 3,7% und im Verlauf der zweiten Jahreshälfte weitere 2,5%. Nach 12 Monaten waren 28,1% aller Patienten verstorben.

Ab dem 12. Monat ist der Verlauf vorsichtig zu betrachten, da nur für eine geringe Anzahl der Patienten Informationen nach mehr als einem Jahr vorliegen. Durch die Kaplan-Meier-Schätzung ergibt sich jedoch, dass nach 18 Monaten 30% und nach 41 Monaten 33,7% aller Patienten verstorben waren. Der Kaplan-Meier-Schätzer gibt eine Wahrscheinlichkeit von 75% an $5 \pm 4,3$ Monate zu überleben und eine Wahrscheinlichkeit von 50% 41 Monaten zu überleben.



Jede Stufe nach unten entspricht dem Versterben eines Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt.

Jeder „senkrechte Strich“ auf waagrechtem Kurvenabschnitt entspricht dem letzten Befragungszeitpunkt eines bis zu diesem Zeitpunkt überlebenden Patienten.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtkollektiv

5.2 Statistische Analysen zur Beantwortung der Problemstellungen

5.2.1 Die Entwicklung des mRS von der Rehabilitation bis nach einem Jahr

135 Patienten (84,4%) waren zwischen Rehabilitation und einem Jahr stabil bezüglich der dichotomisierten mRS-Kategorie ($mRS \leq 1$ vs. $mRS \geq 2$; siehe *kursive* Zahlen in Tabelle 13). 10% der Patienten verbesserten sich von einem $mRS \geq 2$ zu einem $mRS \leq 1$, während sich 5,6% der Patienten verschlechterten (siehe **fettgedruckte** Zahlen in Tabelle 13). Gutes Outcome entsprechend einem $mRS \leq 1$ stieg somit tendenziell an (15% nach Rehabilitation \rightarrow 19,4% nach einem Jahr, $p=0,23$, Mc Nemar Test, siehe unterstrichene Zahlen in Tabelle 13).

	Einjahres-mRS		Gesamt
	0-1	2-6	
Rehabilitations-mRS			
0-1 (%)	15 (9,4)	9 (5,6)	24 (15)
2-6 (%)	16 (10)	120 (75)	136 (85)
Gesamt (%)	<u>31 (19,4)</u>	129 (80,6)	160 (100)

Tabelle 13: mRS-Entwicklung zwischen Rehabilitation und Befragung

Bei der folgenden Betrachtung wird für jeden Patienten individuell, also nicht-dichotomisiert festgelegt, ob sich der Zustand zwischen Rehabilitation und einem Jahr entsprechend dem mRS verbessert, nicht verändert oder verschlechtert hat. Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 11 dargestellt. Insgesamt zeigt sich hierbei keine eindeutige Veränderung des mRS zwischen Rehabilitation und einem Jahr ($p=0,32$, Vorzeichentest).

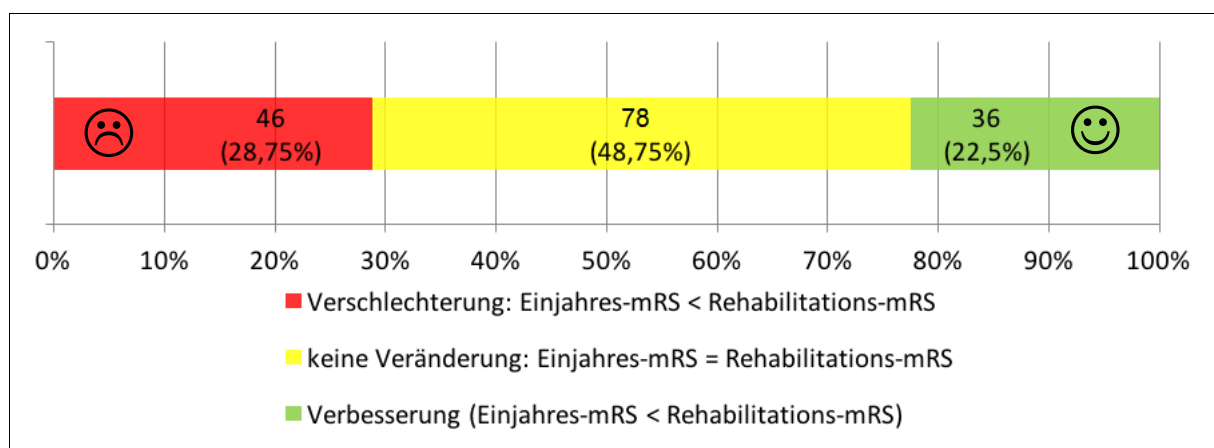


Abbildung 11: Verbesserung/Verschlechterung vom primären zum sekundären Endpunkt

5.2.2 Outcome bei 80-jährigen und älteren Patienten

Im Kollektiv dieser Arbeit waren 46 Patienten (28,8%) 80 Jahre alt oder älter. Im Vergleich zu ihnen hatten jüngere Patienten (18-79-Jährige) eine 7,5-fach höhere Chance auf ein gutes Jahresoutcome und ein geringeres Risiko innerhalb von 30 Tagen zu sterben. Das technische Rekanalisationsergebnis war in beiden Altersgruppen vergleichbar, es bestand ferner kein erhöhtes Risiko für das Auftreten symptomatischer IKB. Sämtliche Endpunkte sind für die jeweilige Altersgruppe im Folgenden tabellarisch und graphisch aufgeführt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Gesamtmortalität tabellarisch und als Kaplan-Meier-Kurve.

Altersgruppe (Jahre)	18-79 (%)	≥80 (%)	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert
Gesamtzahl	114 (100)	46 (100)		
Primärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach Rehabilitation	20 (17,5)	4 (8,7)	2,23 (0,719-6,94)	0,222 (χ^2)
Sekundärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach 1 Jahr	29 (29,4)	2 (4,3)	7,51 (1,71-32,92)	0,003 (χ^2)
Weitere Endpunkte:				
Technisches Rekan. ergebnis (TICI 2b/3)	87 (76,3)	37 (80,4)	0,78 (0,34-1,82)	0,678 (χ^2)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	48 (42,1)	7 (15,2)	4,05 (1,67-9,83)	0,002 (χ^2)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	51 (44,7)	5 (10,9)	6,64 (2,44-13,03)	<0,001 (χ^2)
Deutliche NIHSS-Verbesserung	54 (47,4)	19 (41,3)	1,28 (0,64-2,56)	0,302 (χ^2)
Sicherheitsendpunkte (SEP):				
Primärer SEP:90-Tage-Mortalität	19 (16,7)	16 (34,8)	0,38 (0,17-0,81)	0,019 (χ^2)
Sekundärer EP: sympt. IKB	9 (7,9)	1 (2,2)	3,85 (0,47-33,33)	0,238 (FET)

Tabelle 14: Endpunkte bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen

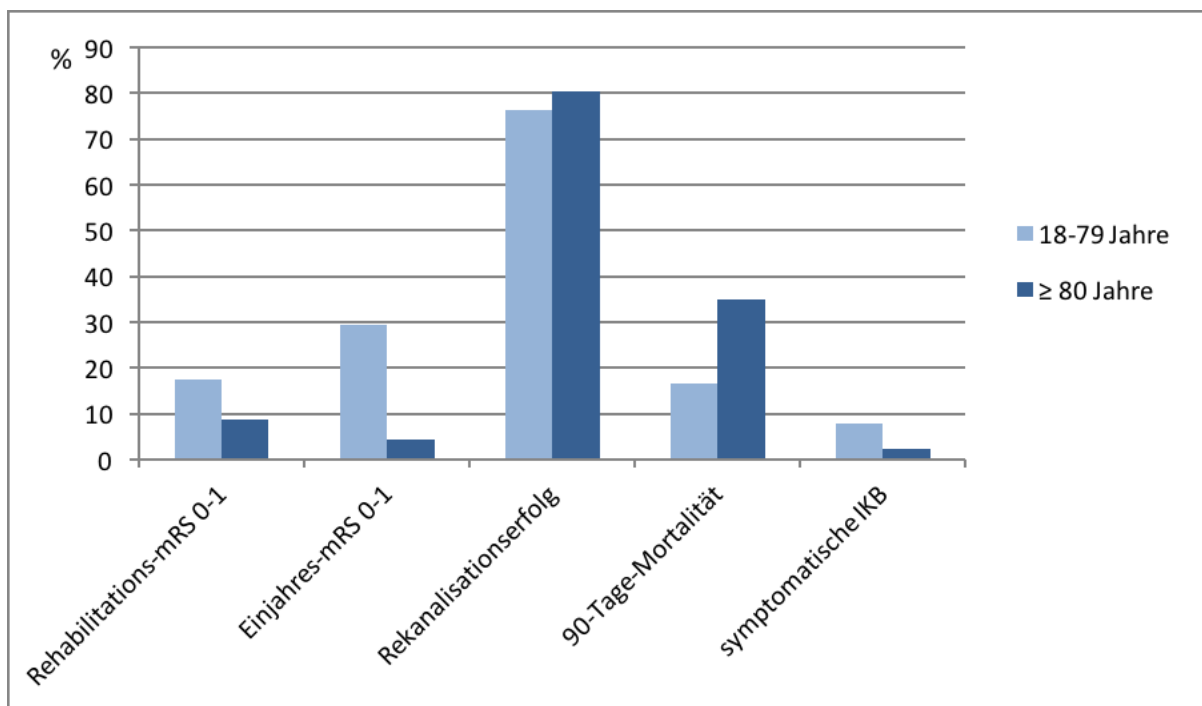


Abbildung 12: Endpunkte bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen

5.2.2.1 Mortalität der 80-jährigen und älteren Patienten

Die Gesamtmortalität der 80-jährigen und älteren Patienten ist mehr als doppelt so hoch wie die der jüngeren Patienten (24,6% vs. 56,5%). Die Überlebenskurve zeigt einen deutlich steileren Abfall bei den älteren Patienten.

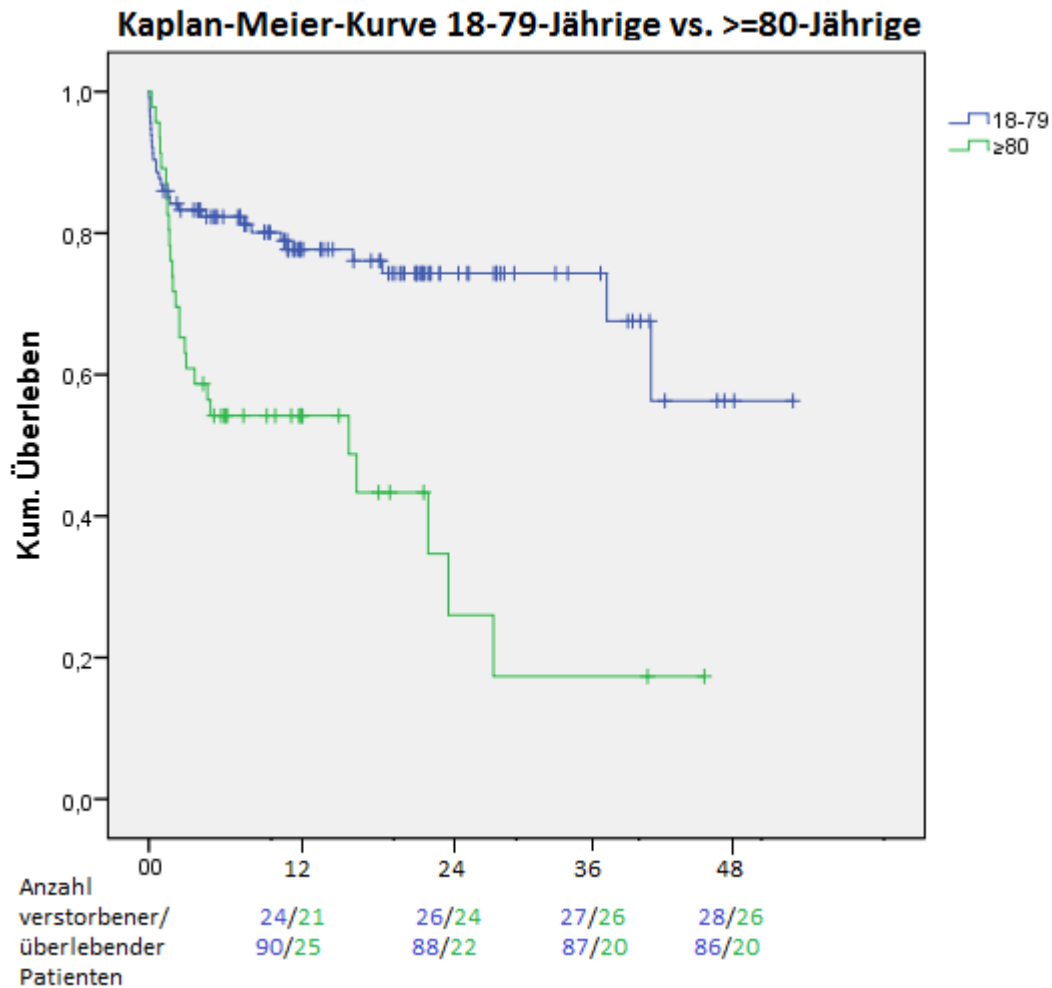


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve bei <80-Jährigen vs. ≥80-Jährigen

Altersgruppe (Jahre)	18-79 (%)	≥80 (%)	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert
Gesamtzahl	114 (100)	46 (100)		
<u>Mortalität nach</u> - einem Jahr	24 (21,0)	21 (45,7)	0,31 (0,15-0,66)	0,002 (χ^2)
- zwei Jahren	26 (22,8)	24 (52,2)	0,27 (0,13-0,55)	<0,001 (χ^2)
- drei Jahren	27 (23,7)	26 (56,5)	0,24 (0,11-0,49)	<0,001 (χ^2)
- vier Jahren	28 (24,6)	26 (56,5)	0,25 (0,12-0,51)	<0,001 (χ^2)

Tabelle 15: Mortalität bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen nach ein bis vier Jahren

5.2.3 Outcome bei schwerem Schlaganfall (NIHSS ≥ 20)

Unter den Patienten dieser Arbeit waren 24 (15%) schwer betroffen (NIHSS ≥ 20). Sie hatten sowohl nach Rehabilitation als auch nach einem Jahr eine geringere Chance auf ein gutes Outcome als weniger stark Betroffene ($p=0,026$ bzw. $p=0,048$). Ein gutes Rekanalisationsergebnis (87,5% vs. 75,7%) und eine deutliche NIHSS-Verbesserung (54,2% vs. 44,1%) erreichen schwer Betroffene tendenziell sogar häufiger. Für sie bestand ferner kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen ($p=0,647$).

NIHSS bei Aufnahme	<20 (%)	≥ 20 (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamtzahl	136 (100)	24 (100)		
Primärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach Rehabilitation	24 (17,6)	0 (0)	--- *	0,026 (FET)
Sekundärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach 1 Jahr	30 (22,1)	1 (4,2)	6,5 (0,84-50,2)	0,048 (FET)
Weitere Endpunkte:				
Techn. Rekan.ergebnis (TICI2b/3)	103 (75,7)	21 (87,5)	0,45 (0,13-1,59)	0,29 (χ^2)
Deutliche NIHSS-Verbesserung	60 (44,1)	13 (54,2)	0,67 (0,28-1,59)	0,383 (χ^2)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	52 (38,2)	3 (12,5)	4,33 (1,23-15,25)	0,018 (χ^2)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	53 (39,0)	3 (12,5)	4,37 (1,27-15,72)	0,019 (χ^2)
Sicherheitsendpunkte (SEP):				
Primärer SEP: 90-Tage-Mortalität	28 (20,6)	7 (29,2)	0,63 (0,24-1,67)	0,421 (χ^2)
Sekundärer SEP: Sympt. IKB	8 (5,9)	2 (8,3)	0,69 (0,14-3,45)	0,647 (FET)

* Die OR kann wegen der fehlenden Fälle in der Gruppe mit NIHSS ≥ 20 nicht berechnet werden.

Tabelle 16: Endpunkte bei Patienten mit NIHSS<20 und NIHSS ≥ 20

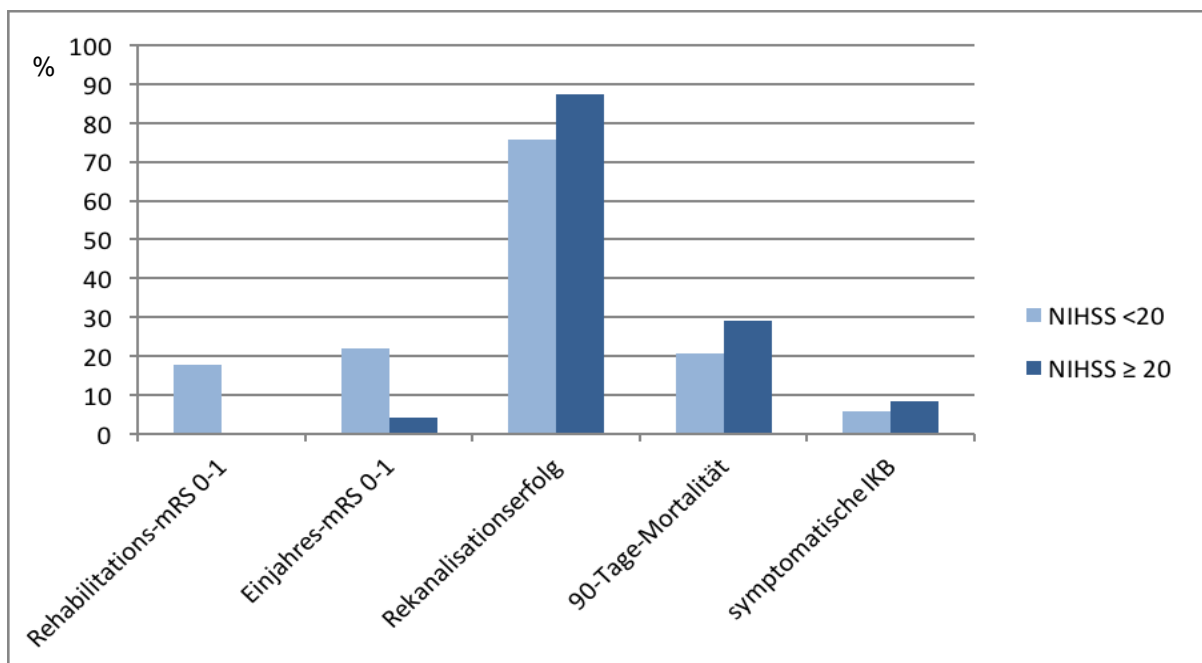


Abbildung 14: Endpunkte bei Patienten mit NIHSS<20 und ≥ 20

5.2.4 Outcome bei „Symptom bis Leistenstich“-Zeitfenster >6 Stunden

14 Patienten (8,8%) dieser Arbeit hatten bei Interventionsbeginn das Zeitfenster von 6 Stunden überschritten. Für sie ergab sich kein erhöhtes Risiko für Mortalität und symptomatische intrakranielle Blutungen, aber eine 3,7-fach höhere Chance auf ein gutes Jahresoutcome als für Betroffene mit Behandlung innerhalb der 6 Stunden (95%-KI: 1,16-11,5). Das technische Rekanalisationsergebnis und die NIHSS-Verbesserung waren mit Patienten mit kürzerem Zeitfenster vergleichbar (siehe Tabelle 17 und Abbildung 15).

Zeitfenster Symptom bis Leistenstich	<6 Stunden (%)	>6 Stunden (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamtzahl	141 (100)	14 (100)		
Primärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach Rehabilitation	21 (14,9)	3 (21,4)	0,64 (0,17-2,5)	0,457 (FET)
Sekundärer Endpunkt:				
mRS 0-1 nach 1 Jahr	24 (17)	6 (42,9)	0,274 (0,087-0,86)	0,031 (FET)
Weitere Endpunkte:				
Techn. Rekan ergebnis (TICI 2b/3)	109 (77,3)	12 (85,7)	0,57 (0,12-2,67)	0,736 (FET)
Deutliche NIHSS-Verbesserung	63 (44,7)	9 (64,3)	0,45 (0,14-1,41)	0,261(χ^2)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	47 (33,3)	7 (50)	0,5 (0,17-1,51)	0,245 (χ^2)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	47 (33,3)	7 (50)	0,5 (0,17-1,51)	0,245 (χ^2)
Sicherheitsendpunkte:				
Primärer SEP: 90-Tage-Mortalität	31 (22)	3 (21,4)	1,03 (0,271-3,94)	1,00 (FET)
Sekundärer SEP: Sympt. IKB	9 (6,4)	1 (7,1)	0,88 (0,10-7,69)	1,00 (FET)

Tabelle 17: Outcome bei Symptom-bis-Angio-Zeitfenster <6 und >6 Stunden

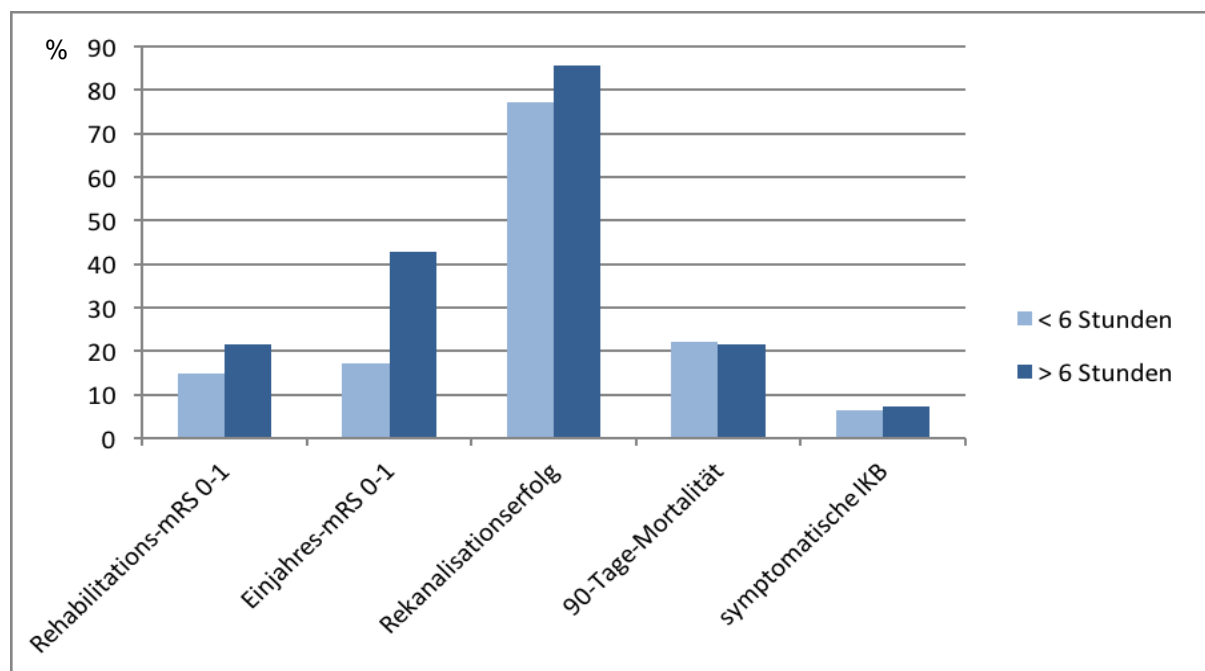


Abbildung 15: Endpunkte bei Patienten mit Symptom-bis-Angio-Zeit <6 und >6 Stunden

5.2.5 Outcome bei erhöhtem Aufnahme-INR

Im Kollektiv dieser Arbeit hatten 17 Patienten (10,6%) einen INR>1,3. Für sie ergab sich ein 2,6-fach höheres Risiko für intrakranielle Blutungen als für Patienten mit niedrigeren INR-Werten (95%-KI: 0,9-7,1), dieser Unterschied ergibt sich jedoch nicht für symptomatische IKB (11,8% vs. 5,6%, p=0,29). Unter den 10 Patienten (6,2%) mit INR>1,7 erlitt kein Patient eine symptomatische IKB. Diese und weitere Daten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

INR bei Aufnahme	≤ 1,3 (%)	> 1,3 (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamt	143 (100)	17 (100)§		
<u>Primärer Endpunkt:</u>				
mRS 0-1 nach Rehabilitation	24 (16,8)	0 (0)	-----	0,078(FET)
<u>Sekundärer Endpunkt:</u>				
mRS nach 1 Jahr (0-1)	30 (21,0)	1 (5,9)	1,17 (0,54-33,33)	0,198(FET)
<u>Weitere Endpunkte:</u>				
Techn. Rekan.ergebnis (TICI 2b/3)	112 (78,3)	12 (70,6)	1,51 (0,49-4,61)	0,54 (FET)
NIHSS-Verbesserung	67 (46,9)	3 (35,3)	1,61 (0,57-4,55)	0,45 (χ ²)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	52 (36,4)	3 (17,6)	2,67 (0,73-9,71)	0,18 (χ ²)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	53 (37,1)	3 (17,6)	2,75 (0,76-10,01)	0,18 (χ ²)
<u>Sicherheitsendpunkte (SEP):</u>				
Primärer SEP:90-Tage Mortalität	33 (23,1)	2 (11,8)	2,25 (0,45-10,35)	0,37 (FET)
Sekundärer SEP: Sympt. IKB	8 (5,6)	2 (11,8)	0,44 (0,09-2,27)	0,29 (FET)
Intrakranielle Blutungen allgemein	37 (25,9)	8 (47,1)	0,39 (0,14-1,09)	0,09 (FET)
INR bei Aufnahme	≤ 1,7 (%)	≥ 1,7 (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamt	150 (100)	10 (100)		
<u>Primärer Endpunkt:</u>				
mRS 0-1 nach Rehabilitation	24 (16,0)	0 (0)	*	0,36 (FET)
<u>Sekundärer Endpunkt:</u>				
mRS nach 1 Jahr (0-1)	30 (20,0)	1 (10,0)	2,27 (0,27-20)	0,69 (FET)
<u>Weitere Endpunkte:</u>				
Techn. Rekan.ergebnis (TICI 2b/3)	116 (77,3)	8 (80)	0,85 (0,17-4,17)	1,00 (FET)
NIHSS-Verbesserung	69 (46,0)	3 (40)	1,28 (0,35-4,76)	0,76 (χ ²)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	52 (34,7)	3 (30,0)	1,24 (0,31-4,99)	1,00 (FET)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	54 (36,0)	2 (20,0)	2,25 (0,46-10,98)	0,496(FET)
<u>Sicherheitsendpunkte (SEP):</u>				
Primärer SEP: 90-Tage Mortalität	34 (22,7)	1 (10,0)	2,64 (0,32-21,56)	0,69 (FET)
Sekundärer SEP: Sympt.IKB	10 (6,7)	0 (0)	*	1,00 (FET)
Intrakranielle Blutungen gesamt	42 (28,0)	3 (30)	0,91 (0,22-3,70)	1,00 (FET)

* OR kann aufgrund fehlender Fälle in einer Gruppe nicht berechnet werden

§ 16 Patienten hatten Phenprocoumon in der Vormedikation, 1 Patienten eine INR-Erhöhuign aufgrund eine Leberschadens

Tabelle 18: Endpunkte bei Patienten mit INR<1,3 vs. >1,3 bzw. <1,7 vs. >1,7

5.2.6 Bridging oder alleinige MTE

5.2.6.1 Basiseigenschaften und Lyse-Kontraindikationen

Von den 160 Patienten dieser Arbeit erhielten 60 Patienten (37,5%) eine alleinige mechanische Rekanalisation, während 100 Patienten (62,5%) eine MTE und eine i.v.-Lyse erhielten. In Tabelle 19 erfolgt ein Vergleich der Basiseigenschaften für die beiden Gruppen. Patienten mit Bridging hatten einen höheren Aufnahme-NIHSS ($p=0,029$), eine kürzere Symptom-bis-Angio-Zeit ($p=0,071$) und seltener eine Hyperlipidämie ($p<0,01$) sowie Phenprocoumon als Prämedikation ($p=0,04$). Die Lyse-Kontraindikationen, die bei Patienten ohne Bridging vorliegen, sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Eigenschaft	Ohne Bridging (%)	Bridging (%)	p-Wert
Gesamtanzahl Patienten (%)	60 (37,5)	100 (62,5)	
Alter in Jahren (Median \pm IQR)	72,0 \pm 20,75	73,0 \pm 19,75	0,166 (MWU)
Männliches Geschlecht (%)	25 (41,7)	48 (48,0)	0,513 (χ^2)
NIHSS vor Intervention Median \pm IQR	14,5 \pm 7	16,0 \pm 6	0,029 (MWU)
Vorerkrankungen/-medikation/Risikofaktoren			
Plättchenhemmung als Prämed. (%)	23 (38,3)	28 (28,3)	0,221 (χ^2)
Phenprocoumon als Prämed. (%)	11 (18,3)	7 (7,1)	0,039(χ^2)
Arterielle Hypertonie (%)	44 (73,3)	73 (73,0)	1,0 (χ^2)
Hyperlipidämie (%)	25 (41,7)	21 (21)	0,007 (χ^2)
Diabetes mellitus (%)	10 (16,7)	17 (17)	1,0 (χ^2)
Vorhofflimmern (%)	34 (56,7)	48 (48,0)	0,329 (χ^2)
KHK (%)	9 (15)	16 (16)	1,00 (χ^2)
Aktiv- oder Ex-Raucher (%)	21 (35,0)	41 (41,0)	0,505 (χ^2)
Adipositas (BMI \geq 30) (%)	6 (10,0)	14 (14,0)	0,623 (χ^2)
Familienanamnese positiv (%)	12 (20,0)	13 (13,0)	0,265 (χ^2)
Symptom- bis Interventionsbeginn			
Beginn der Symptome/Lyse unbekannt (%)	5	0	
Zeit von Symptombeginn bis Beginn der...	...Angiographie	...Angiographie	
Median \pm IQR	in Minuten	in Minuten	
	210 \pm 202	188 \pm 118,25	0,071 (MWU)
	In Stunden:Minuten	In Stunden:Minuten	
	3:30 \pm 3:22	3:8 \pm 1:58	
Zeitfenster in Gruppen:			
0-3 Stunden (%)	3 (5,5)	42 (42)	
3-4,5 Stunden (%)	32 (58,2)	38 (38)	
4,5-6 Stunden (%)	8 (14,5)	18 (18)	<0,001
6-10 Stunden (%)	7 (12,7)	2 (2)	(FET)
>10 Stunden (%)	5 (9,1)	0	
Symptom-bis-Reperfusionzeit (Minuten, Median \pm IQR)	308 \pm 204	270 \pm 127	p=0,022 (MWU)

Tabelle 19: Basiseigenschaften der Patienten mit und ohne Bridging

Kontraindikation	Anzahl (%)
Symptombeginn unbekannt	8 (13,4)
Symptombeginn vor >4,5 Stunden	19 (27,5)
Zeitfenster von Symptombeginn bis zum Eintreffen 3-4,5 Stunden bei Behandlungen 2008	2 (3,4)
INR > 1,7 oder INR>1,3 bei Behandlungen in den Jahren 2008 und 2009	14 (23,2)
Schlaganfall im vergangenen Monat	4 (6,7)
Operation im vergangenen Monats	8 (13,4)
Trauma	1 (1,7)
Aktuell bestehende Heparintherapie	2 (3,4)
Maligne Grunderkrankung	6 (10,1)
Bereits Infarktdemarkierung im CT	3 (5)
Hohes Alter	1 (1,7)

* Die Summe der Zahlen ergibt nicht 60 (100%), da bei 7 Patienten mehr als eine Kontraindikation vorlag.

Tabelle 20: Kontraindikationen der i.v.-Lyse bei Patienten ohne Bridging

5.2.6.2 Outcome bei Patienten mit und ohne Bridging

Für Patienten mit Bridging war die Chance auf ein gutes Rehabilitations-Outcome um das 3,4-fache und für ein gutes Rekanalisationsergebnis um das 2,2-fache erhöht. In allen weiteren Endpunkten, insbesondere im Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen ergeben sich keine Unterschiede (siehe Tabelle 21 und Abbildung 16).

Outcome	Bridging (%)	Ohne Bridging (%)	Odds Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamtzahl (%)	100 (100)	60 (100)		
<u>Primärer Endpunkt:</u>				
mRS 0-1 nach Rehabilitation (%)	20 (20)	4 (6,7)	3,45 (1,14-11,11)	0,038 (χ^2)
<u>Sekundärer Endpunkt:</u>				
mRS 0-1 nach 1 Jahr	19 (19)	12 (20)	0,93 (0,42-2,08)	1,00 (χ^2)
<u>Weitere Endpunkte:</u>				
Techn. Rekan.ergebnis (TICI 2b/3)	83 (83)	41 (68,3)	2,26 (1,07-4,81)	0,049 (χ^2)
NIHSS-Verbesserung	47 (47)	26 (43,3)	1,16 (0,61-2,21)	0,743 (χ^2)
mRS 0-2 nach Rehabilitation	38 (38)	17 (28,3)	1,54 (0,77-3,13)	0,233 (χ^2)
mRS 0-2 nach 1 Jahr	35 (35)	21 (35)	1,00 (0,51-1,96)	1,00 (χ^2)
<u>Sicherheitsendpunkte:</u>				
Primärer SEP: 90-Tage Mortalität	20 (20)	15 (25)	0,75 (0,35-1,61)	0,55 (χ^2)
Sekundärer SEP: Sympt. IKB	8 (8)	2 (3,3)	2,52 (0,52-12,29)	0,323 (FET)
Intrakranielle Blutungen gesamt	27 (27)	18 (30)	0,86 (0,43-1,75)	0,719 (χ^2)

Tabelle 21: Endpunkte bei Patienten mit und ohne Bridging

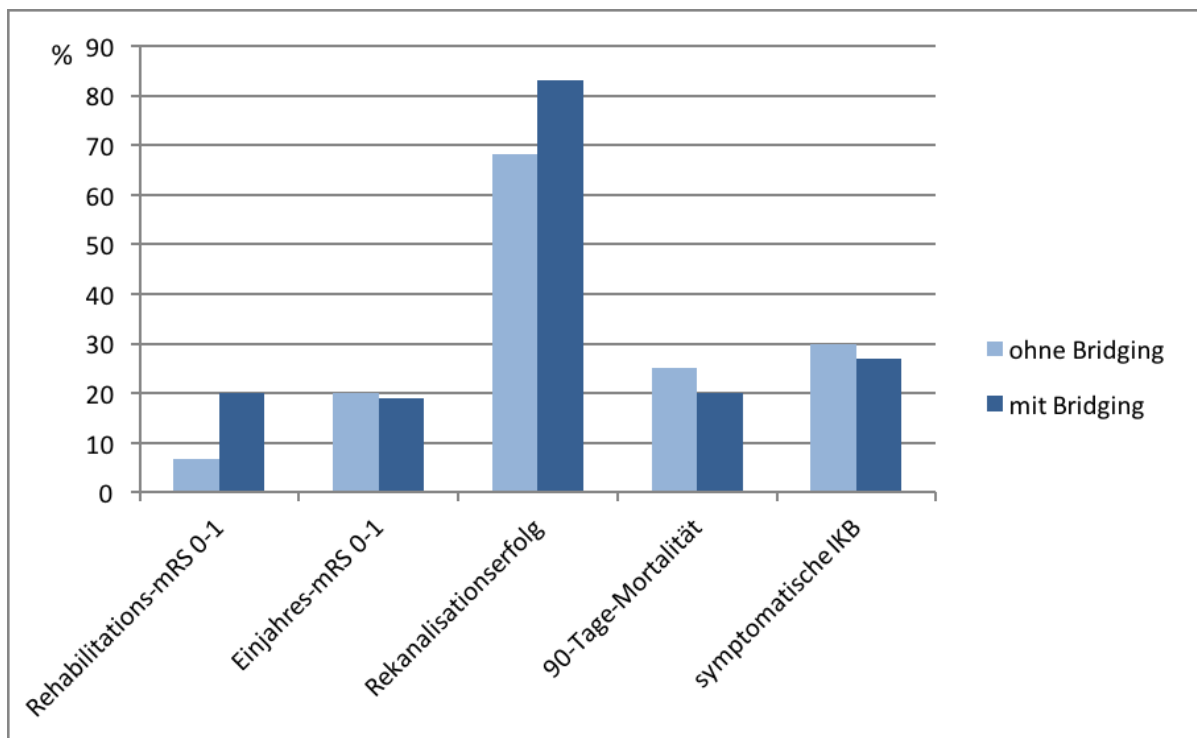


Abbildung 16: Endpunkte bei Patienten mit und ohne Bridging

5.2.6.3 Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt

Die univariate Analyse zeigt, dass der Schlaganfall-Schweregrad, das technische Rekanalisationsergebnis und die zusätzlich durchgeführte i.v.-Lyse das Erreichen eines guten Outcomes eindeutig ($mRS_{nach_Reha} \leq 1$) beeinflussen (siehe Tabelle 22, mittlere Spalte).

Die multivariate Analyse berücksichtigt eine gegenseitige Beeinflussung der Variablen, die in Tabelle 22 aufgeführt sind. Hierbei fällt auf, dass der Schweregrad und das technische Rekanalisationsergebnis den primären Endpunkt nach wie vor beeinflussen, während der Einfluss der i.v.-Lyse nicht mehr eindeutig ist. Der univariat bestehende Einfluss durch die zusätzliche i.v.-Lyse ist entsprechend durch eine der berücksichtigten Variablen beeinflusst.

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	ExpB (95%-KI)	P-Wert	ExpB (95%-KI)	P-Wert
Alter (Jahre)	0,985 (0,96-1,01)	0,271	0,988 (0,96-1,02)	0,44
Schweregrad (NIHSS vor Interv.)	0,906 (0,83-0,99)	0,026	0,88 (0,79-0,98)	0,022
Symptom-bis-Angio-Zeit (Minuten)	0,999 (0,995-1,003)	0,547	1,0 (0,996-1,004)	0,991
Techn. Rekan.ergebnis (TICI)	3,545 (1,61-7,81)	0,002	3,722 (1,52-9,095)	0,004
INR ($\leq 1,3$ vs. $> 1,3$)	Fisher's Exact Test:	0,078	0,015 (0,00-2,73)	0,114
Zusätzliche i.v.-Lyse (ja/nein)	3,5 (1,14-10,797)	0,029	2,17 (0,51-9,23)	0,294
Stent-Retriever (ja/nein)	6,51 (0,84-50,199)	0,072	2,98 (0,31-28,25)	0,342

Tabelle 22: Uni- und multivariate Analyse der Einflüsse auf den primären Endpunkt

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die wichtigsten Daten der deskriptiven Statistik des Gesamtkollektivs werden in Tabelle 23 zusammengefasst.

Das Follow-up dieser Arbeit zeigt ein überwiegend stabiles Outcome der Patienten im Verlauf des ersten Jahres. Da sich einige der Betroffenen verbesserten und weitere Patienten verstarben, verkleinerte sich die Gruppe der im Alltag Abhängigen.

Über 80-jährige und schwer betroffene Patienten ($\text{NIHSS} \geq 20$) erreichten seltener ein gutes Outcome und starben häufiger als jüngere bzw. weniger stark Betroffene. Weder im Alter noch bei schwerer Symptomatik bestanden Anzeichen für ein erhöhtes Risiko symptomatischer intrakranieller Blutungen (sIKB).

Für Patienten, die das Symptom-bis-Angio-Zeitfenster von 6 Stunden überschritten, ergab sich kein erhöhtes Risiko für Mortalität oder symptomatische intrakranielle Blutungen. Patienten mit verlängertem Zeitfenster erreichten nach einem Jahr sogar häufiger einen mRS von 0 bis 1 als Patienten, die innerhalb des Zeitfenster behandelt wurden ($p=0,03$).

Es bestanden keine Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen bei Betroffenen mit INR-Werten über der Norm oder durch Bridging.

6.2 Outcome des Gesamtkollektivs im Kontext der aktuellen Studienlage

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Tabelle 23 (MRI) mit den Daten der fünf großen, randomisierten Studien (Beschreibung siehe Kapitel 2.2.4 auf S. 8, Daten siehe Tabelle 23) aufgeführt. Bei Betrachtung der Daten fällt auf, dass in Studien mit kurzer Symptom-bis-Angio-Zeit (SWIFT PRIME, EXTEND-IA) höhere Rekanalisationsraten erreicht wurden, Patienten häufiger profitierten und seltener symptomatische intrakranielle Blutungen hatten als in Studien mit längerer Symptom-bis-Angio-Zeit (MR CLEAN, REVASCAT).

Am MRI war die Symptom-bis-Angio-Zeit (195 Minuten) im Vergleich zu den anderen Studien sehr kurz und das technische Rekanalisationsergebnis (77,5%) lag zwischen den Ergebnissen der ESCAPE-, und der EXTEND-IA-Studie. Gutes Outcome, Mortalität und symptomatische IKB lagen jedoch im Bereich der MR CLEAN- und der REVASCAT-Studie.

Eine Ursache für das vergleichsweise schlechte Outcome und die hohe Mortalität trotz kurzem Zeitfenster liefert die vorbestehende Alltagsunabhängigkeit, welche in der vorliegenden Arbeit nicht vorausgesetzt war. In der ESCAPE-, der EXTEND-IA- und der REVASCAT-Studie hingegen kam es bei vorbestehender funktioneller Abhängigkeit ($\text{mRS} > 2$ bzw. $\text{BI} > 90$)

zum Ausschluss aus der Studie. In der SWIFT PRIME-Studie waren ebenfalls 98% der Patienten im Alltag unabhängig. Möglicherweise konnten Patienten dieser Arbeit ihren Ausgangszustand wieder erreichen, ohne dass dies als Erfolg gewertet wurde. Darüber hinaus waren Patienten am MRI im Schnitt bis zu sieben Jahre älter und wurden in nur 80,6% der Fälle mit Stent-Retrievern behandelt (EXTEND-IA, SWIFT PRIME und REVASCAT 100%, ESCAPE 86,1%, MR CLEAN 81,5%), was ebenfalls die schlechteren Ergebnisse trotz kurzer Symptom-bis-Angio-Zeit erklären könnte (siehe hierzu auch Kapitel 6.3.2.1).

	MRI	MR CLEAN	REVASCAT	ESCAPE	SWIFT PRIME	EXTEND-IA
Anzahl MTE-Patienten	160	233	103	165	98	35
Alter (Median ± IQR)	72,5 ± 20	65,8 ± 11	65,7 ± 11	71,0 ± 10	65,0 ± 11	68,6 ± 12,3
TICI 2b-3	77,5%	58,7%	66%	72%	88%	86%
Symptom-bis-Angio-Zeit	195	260	269		224	210
Median (IQR)	(65-325)	(210-313)	(201-340)	n.a.	(165-275)	(166-251)
Symptom-bis-Reperf.	275		355	241	252	248
Median (IQR)	(139-411)	n.a.	(269-430)	(176-359)	(190-300)	(204-277)
mRS 0-1 nach 90 Tagen	15%**	11,6%	24,3%	36%	43%	51%
Deutliche NIHSS-Verbesserung	45%	*	59%	51,6%	*	80%
Mortalität nach 90 Tagen	21,0%	21%	18,4%	10,4%	9%	9%
IKB/sIKB	6,3% §	7,7% §	1,9% §§§	3,6% §§	0% §§	0% §§§
MRI	Klinikum Rechts der Isar in München					
n.a.	nicht angegeben					
*	Es lagen unterschiedliche Definitionen für den NIHSS als Endpunkt vor. In der MR CLEAN-Studie lag der NIHSS nach 5-7 Tagen bei 8 Punkten (Median), in der SWIFT PRIME-Studie die NIHSS-Veränderung nach 27 Stunden bei -8,5 (Median)					
**	entspricht nicht exakt 90 Tagen, sondern dem Entlassungszeitpunkt aus der Rehabilitationsklinik					
(s)IKB	(symptomatische) intrakranielle Blutungen					
§	entsprechend der ECASS-Definition: Jede IKB + Verschlechterung um mindestens 4 NIHSS-Punkte					
§§	genaue Definition der sIKB nicht angegeben					
§§§	entsprechend der SITS-MOST-Kriterien: PH2-Blutung + Verschlechterung um mindestens 4 NIHSS-Punkte					

Tabelle 23: Outcome im Vergleich zu den fünf großen randomisierten Studien (eigene Tabelle nach (Berkhemer, Franssen et al. 2015, Campbell, Mitchell et al. 2015, Goyal, Demchuk et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015))

Die guten Ergebnisse der ESCAPE-, der SWIFT PRIME- und der EXTEND-IA-Studie sind darüber hinaus durch eine stärkere Patientenselektion beeinflusst. Es wurden nur Patienten mit speziellen bildgebenden Kriterien (kleinem Infarkt kern, moderater bis guter Kollateralisation, sichtbarer Penumbra mit potentiell zu rettendem Gewebe in der CT-Perfusion) eingeschlossen und damit gezielt Patienten ausgewählt, die gute Voraussetzungen für einen Gewebeerhalt mitbringen. Somit erklärt sich auch die hohe Chance auf ein gutes Outcome (Campbell, Mitchell et al. 2015, Goyal, Demchuk et al. 2015, Saver, Goyal et al. 2015). In dieser Arbeit, der MR CLEAN- und der REVASCAT-Studie hingegen beschränkte sich die bildgebende Selektion auf den Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und einer Infarktde-markierung sowie den Nachweis eines proximalen Verschlusses im Stromgebiet der ACM (in MR CLEAN auch der ACA). Es ging also primär um eine Auswahl der Patienten, für die eine MTE überhaupt in Frage kam und nicht darum, besonders gut geeignete Patienten zu selektieren (Berkhemer, Franssen et al. 2015, Jovin, Chamorro et al. 2015).

Zusammenfassend reihen sich die Ergebnisse des Klinikums rechts der Isar zwischen denen der fünf großen, randomisierten Studien ein. Das besondere dieser Arbeit ist wie in der MR CLEAN-Studie das unselektierte Patientengut. Es ermöglicht eine Aussage über eine breitere Masse der Betroffenen und zudem eine Analyse spezieller Subgruppen (siehe Kapitel 6.3.2). Obendrein liefert diese Arbeit erstmalig ein Einjahres-Follow-up und somit Informationen über die Auswirkungen der mechanischen Rekanalisation nach mehr als drei Monaten (s. Kapitel 6.3.1).

6.3 Diskussion zur Beantwortung der Problemstellung

6.3.1 Die Entwicklung des mRS innerhalb eines Jahres

Das Outcome nach mechanischer Rekanalisation war zwischen Rehabilitation und einem Jahr weitgehend konstant, die Häufigkeit des guten Outcomes (mRS 0-1) stieg sogar leicht an. Hinzukommend verstarben weitere Patienten, allerdings zeigt die Kaplan-Meier-Analyse, dass der Großteil der Patienten in den ersten Monaten verstarb (21,9% aller Patienten in den ersten drei Monaten), während der Anteil pro Zeiteinheit betrachtet im Verlauf deutlich sinkt (im 4. bis 6. Monat weitere 3,7%, in der zweiten Jahreshälfte nur weitere 2,5%).

Die Ergebnisse zeigen also ein konstantes Outcome nach einem Jahr und damit eine Wirksamkeit der MTE auch nach mehr als drei Monaten. Da sogar eine Tendenz zur Verbesserung besteht und zudem weitere Patienten versterben, sinkt die Anzahl der hilfsbedürftigen Patienten. In Kapitel 6.3.2.2 wird intensiver diskutiert, wie das Versterben pflegebedürftiger Patienten zu werten ist.

Eine Studie zur Stent-Retriever-Thrombektomie von Eugène et al (monozentrisch, einarmig, prospektiv, 52 Patienten, davon 48 mit Einjahres-Follow-up) zeigt zwischen drei Monaten und einem Jahr einen deutlichen Anstieg des guten Outcomes (mRS \geq 2 50,9% \rightarrow 62,5% p<0,001). Die Mortalität stieg in dieser Zeit von 11,8% auf 16,7% (Eugène, Gauvrit et al. 2015). Der deutlichere Anstieg des guten Outcomes verglichen mit dieser Arbeit ist vermutlich auf den Zeitpunkt der ersten Outcomeerhebung zurückzuführen. Während die Erhebung bei Eugène konstant nach 90 Tagen stattfand, erfolgte sie in dieser Arbeit bei Entlassung aus der Rehabilitationsklinik. Dort werden Patienten in der Regel erst nach Ausschöpfung des gesamten Rehabilitationspotentials entlassen, sodass anschließend keine deutliche Verbesserung mehr zu erwarten ist. Insgesamt bestätigen und verstärken die Ergebnisse von Eugène die Beobachtungen dieser Arbeit.

6.3.2 Outcome der Subgruppen

6.3.2.1 Mechanische Rekanalisation bei älteren Patienten (≥ 80 Jahre)

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit hatten Patienten im Alter von mindestens 80 Jahren seltener ein gutes Einjahres-Outcome (OR 0,13; 95%-KI 0,03-0,58) und starben 2,6-mal häufiger (95%-KI 1,23-5,9) als jüngere Betroffene. Das technische Rekanalisationsergebnis und das Risiko für symptomatische IKB war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,678$ bzw. $p=0,238$).

Die höhere Mortalität und die geringere Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Unabhängigkeit lassen sich durch die niedrigere Lebenserwartung, den schlechteren Gesundheitszustand und eine häufiger bereits vorbestehende Alltagsabhängigkeit der über 80-Jährigen erklären. Über die vorbestehende Hilfsbedürftigkeit liegen uns keine Informationen vor, sodass eine Verbesserung zum Ausgangszustand unter Umständen nicht erfasst wird. Da aber sowohl bei unter als auch bei über 80-Jährigen eine Gefäßrekanalisation durch MTE erreicht werden konnte und bereits in Kapitel 6.2 der Zusammenhang zwischen dem technischen Rekanalisationsergebnis und gutem Outcome dargestellt wurde, ist auch von einem Profit der älteren Patienten auszugehen. Allein die Beobachtung, dass 11% der über 80-Jährigen nach einem Jahr ihren Alltag ohne Hilfe bewältigen konnten (mRS 0-2) und darüber hinaus kein erhöhtes Blutungsrisiko für sie bestand, zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit der MTE auch in dieser Altersgruppe. Hingegen zeigt sich eine deutlich höhere Gesamtmortalität bei älteren Patienten (56,5% der ≥ 80 -Jährigen vs. 24,6% der < 80 -Jährigen, $p < 0,001$), weshalb die Entscheidung zur Intervention bei diesen Patienten in besonders enger Absprache mit Betroffenen und Angehörigen unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der individuellen Lebenserwartung getroffen werden sollte.

Die SONIA-Studie (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 536 Patienten) lieferte ähnliche Ergebnisse und unterstützt somit die Aussage dieser Arbeit. Auch hier erreichten ältere Patienten seltener ein gutes Outcome (90-Tage-mRS ≤ 2 : 17,3% vs. 47,9, $P < 0,05$) und starben häufiger (nach 90 Tagen 33,3% vs. 20,2%, $P < 0,01$). Es bestand ebenfalls kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen (Abilleira, Cardona et al. 2014).

6.3.2.2 Mechanische Rekanalisation bei schwerer Symptomatik (NIHSS \geq 20)

Am MRI erreichten 12,5% der schwer betroffenen Patienten (NIHSS \geq 20) einen mRS von 2 oder weniger Punkten und 54,2% eine deutliche Verbesserung im NIHSS. Ferner bestand kein höheres Risiko für Mortalität ($p=0,42$) oder symptomatische intrakranielle Blutungen ($p=0,65$) als bei Patienten mit weniger schwerer Symptomatik. Die Daten müssen aufgrund der niedrigen Gesamtzahl von 24 mit Vorsicht bewertet werden, bieten aber Anzeichen für eine Wirksamkeit und ausreichende Sicherheit der mechanischen Rekanalisation beim schweren Schlaganfall.

Es bleibt die Frage, ob Patienten tatsächlich von einer Therapie profitieren, wenn sie statt zu sterben schwer pflegebedürftig sind. Hierzu untersucht eine aktuelle Studie, welcher Grad der Behinderung nach Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt (also bei Patienten mit sehr großem Infarkt, schwerer Symptomatik und lebensbedrohlicher Steigerung des Hirndrucks) für Patienten und Angehörige akzeptabel ist (Jüttler 2010). Hinweise zur Beantwortung der Frage liefert bereits eine kleine Studie aus Erlangen (monozentrisch, einarmig, retrospektiv, 28 Patienten), in der die retrospektive Zustimmung von Patienten mit malignem Mediainfarkt nach Hemikraniektomie bei 80% lag. Retrospektive Zustimmung bedeutet, dass Patienten rückblickend wieder in die Therapie einwilligen würden, also mit dem Ergebnis weitgehend zufrieden sind (Kiphuth, Kohrmann et al. 2010). Auch in zwei ähnlichen Studien (Anzahl der befragten Patienten 18 bzw. 19) lagen die Raten der retrospektiven Zustimmung der Patienten bei 77% bzw. 78%, die der Angehörigen sogar bei 95% (Leonhardt, Wilhelm et al. 2002, Benejam, Sahuquillo et al. 2009). Dies weist darauf hin, dass ein Großteil der Patienten mit dem Therapieergebnis zufrieden ist, auch wenn die Chance auf Symptombefreiheit oder funktionelle Unabhängigkeit gering ist.

Als Fazit zeigt sich, dass die MTE auch für Patienten mit schwerer Symptomatik eine wirksame und sichere Therapiemethode ist. Es ist jedoch eine besonders enge Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Patienten und Angehörigen mit Aufklärung über Chancen und Risiken notwendig um die beste Entscheidung für den Patienten treffen zu können.

6.3.2.3 Mechanische Rekanalisation bei überschrittenem Zeitfenster (>6 Stunden)

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern kein erhöhtes Risiko für das Auftreten symptomatischer intrakranieller Blutungen nach MTE bei Patienten, die außerhalb des 6-Stunden-Zeitfensters behandelt wurden ($p=1,0$). Nach einem Jahr konnten diese Patienten sogar häufiger profitieren als Patienten mit Behandlung innerhalb des Zeitfensters ($p=0,031$). Die Daten sind aufgrund der niedrigen Gesamtzahl (14 Patienten mit Zeitfenster über 6 Stunden) vorsichtig zu interpretieren. Das bessere Outcome der Patienten mit überschrittenem Zeitfenster widerspricht der in Kapitel 6.2 dargestellten Beobachtung zwischen einer kurzen Symptom-bis-Angio-Zeit und den besseren Therapieergebnissen. Das gute Outcome lässt sich einerseits durch den unbekanntem Symptombeginn erklären, da bei einigen Patienten das tatsächliche Zeitfenster möglicherweise gar nicht sicher überschritten wurde. Zudem wurde bei allen Patienten mit überschrittenem oder unbekanntem Zeitfenster eine Präselektion durchgeführt. Bei ihnen zeigte sich bildgebend auch nach großem Zeitfenster ein relevantes Mismatch zwischen Perfusion- und Diffusionsstörung, was für eine gute Kollateralisierung der Gefäße spricht und folglich ein besseres Outcome wahrscheinlich macht.

Viel wichtiger ist jedoch, dass symptomatische intrakranielle Blutungen bei überschrittenem oder unbekanntem Symptombeginn nicht gehäuft auftreten. Bei der individuellen Abwägung von Nutzen und Risiken kann ein Blutungsrisiko, das allein aufgrund des erhöhten Zeitfensters besteht, vernachlässigt werden. Sofern ein Profit des Patienten wahrscheinlich ist (bildgebend darstellbare Penumbra, also noch zu rettendes Gewebe) und keine anderen individuellen Risiken vorliegen, ist die MTE laut den Daten dieser Arbeit auch nach über 6 Stunden oder bei unbekanntem Zeitfenster eine sichere und effektive Therapiemethode.

In der SONIA-Studie (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 536 Patienten) war gutes Outcome bei Patienten mit überschrittenem 6-Stunden-Zeitfenster seltener als bei denjenigen, die innerhalb von sechs Stunden behandelt wurden (mRS ≤ 2 35,7% vs. 46,3%; $p<0,05$). Dies weist nochmal auf den Zusammenhang zwischen kurzem Zeitfenster und gutem Outcome hin. Ein erhöhtes Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen ergab sich jedoch ebenfalls nicht (Abilleira, Cardona et al. 2014). Auch in anderen Quellen ergaben sich keine Hinweise für ein erhöhtes Blutungsrisiko nach Überschreitung des Zeitfensters (Jung, Gralla et al. 2013, Gratz, Jung et al. 2014). Die aktuelle Literatur bestätigt also die Sicherheit der MTE bei überschrittenem Zeitfenster.

6.3.2.4 Mechanische Rekanalisation bei erhöhtem Aufnahme-INR (>1,3 bzw. >1,7)

Am MRI hatten Patienten mit einem INR über 1,3 seltener ein gutes Outcome ($p=0,078$) und ein 2,6-fach höheres Risiko für eine intrakranielle Blutung (95%-KI 0,9-7,1) als Patienten mit niedrigeren Werten. Allerdings waren nur 2 der 8 aufgetretenen Blutungen tatsächlich klinisch relevant, hier ergab sich kein Unterschied ($p=0,29$).

Bei Patienten mit einem INR über 1,7 war keine einzige intrakranielle Blutung symptomatisch und auch Outcome und Mortalität waren vergleichbar zu Patienten mit niedrigeren Werten ($p=0,36$ bzw. $p=0,69$). Die Daten müssen aufgrund der niedrigen Gesamtzahl (INR>1,3 N=17, INR>1,7 N=10) vorsichtig interpretiert werden.

Das schlechtere Outcome bei Patienten mit INR über 1,3 ist naheliegend, da die Erhöhung in den meisten Fällen durch eine Einnahme von Phenprocoumon verursacht wurde, die Patienten also vermutlich häufiger Vorerkrankungen hatten.

Das gehäufte Auftreten asymptomatischer IKBs ist keine Komplikation im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr ein Hinweis auf eine erfolgreiche Rekanalisation (Molina, Alvarez-Sabin et al. 2002). Von Bedeutung ist aber die fehlende klinische Konsequenz.

Es lässt sich festhalten, dass die Daten dieser Arbeit keine Hinweise für ein erhöhtes Blutungs- oder Mortalitäts-Risiko aufweisen. Eine MTE kann daher nach Abwägung der individuellen Nutzen und Risiken durchgeführt werden.

Eine gepoolte Analyse der MERCI- (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 30 Patienten) und der multiMERCi-Studie (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 131 Patienten) bestätigt die Beobachtungen dieser Arbeit. Die Rekanalisationsergebnisse waren für Patienten mit INR>1,7 und INR<1,7 vergleichbar und Patienten mit INR>1,7 hatten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrazerebrale Blutungen. Das seltenere Erreichen eines guten Outcomes wurde auch hier auf einen schlechteren Gesundheitszustand der Patienten mit erhöhten INR-Werten zurückgeführt (Nogueira and Smith 2009).

6.3.2.5 Bridging oder alleinige mechanische Rekanalisation

Im Kollektiv dieser Arbeit hatten Patienten mit Bridging eine 3,4-mal höhere Chance auf ein gutes Rehabilitations-Outcome (95%-KI 1,1-11,1) und 2,2-mal häufiger ein erfolgreiches Rekanalisationsergebnis (95%-KI 1,1-4,8). In der multivariaten Analyse wird der Einfluss des Bridging auf den Rehabilitations-mRS abgeschwächt ($p=0,038 \rightarrow p=0,294$), was am ehesten auf die kürzere Symptom-bis-Angio-Zeit und die höhere Rekanalisationsrate in der Bridging-Gruppe zurückzuführen ist.

Die längere Symptom-bis-Angio-Zeit in der Gruppe ohne Bridging ($p=0,07$) liegt nahe, da für 2/3 der Patienten eine i.v.-Lyse aufgrund eines Zeitfenster von mehr als 4,5 Stunden nicht in Frage kam. Darüber hinaus hatten Patienten ohne Bridging häufiger eine Hyperlipidämie ($p=0,007$) und häufiger Marcumar als Prämedikation ($p=0,039$), was darauf hinweist, dass sie häufiger vorerkrankt waren als Patienten mit Bridging. Das höhere technische Rekanalisationsergebnis der gebridgten Patienten erklärt sich durch den bereits in Kapitel 6.2 dargestellte Zusammenhang „je kürzer das Zeitfenster, desto besser sind technisches Rekanalisationsergebnis und Outcome“.

Die SONIA- (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 536 Patienten), die STAR-Studie (multizentrisch, einarmig, prospektiv, 202 Patienten – davon 110 mit Bridging) und eine Studie aus Bern (multizentrisch, retrospektive Analyse eines prospektiv geführten Berner Schlaganfall-Registers, 422 Patienten) beobachteten ebenfalls häufiger gutes Outcome und höhere Rekanalisationsraten nach Bridging als nach alleiniger MTE (siehe Tabelle 24). Auch hier wurde dies auf das häufigere Vorliegen von Vorerkrankungen in den Gruppen ohne Bridging zurückgeführt (Pereira, Gralla et al. 2013, Abilleira, Cardona et al. 2014, Broeg-Morvay, Mordasini et al. 2016). In einer retrospektiven Datenanalyse (Catalanisches Schlaganfall-Register, multizentrisch, 599 Patienten mit alleiniger MTE, 567 Patienten mit Bridging) ergab sich bei gleicher Verteilung der Basiseigenschaften kein Unterschied im Outcome, dem Versterben oder dem Auftreten von symptomatischen intrakraniellen Blutungen zwischen alleiniger MTE und dem Bridging-Konzept (Abilleira, Ribera et al. 2017).

Die viel wichtigeren Fragen sind in diesem Zusammenhang aber folgende:

- (1) Besteht bei Kombination von i.v.-Lyse und MTE ein höheres Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen als durch alleinige MTE?
- (2) Sollte nach eingeleiteter Lyse auf ein Ansprechen gewartet werden, bevor die MTE durchgeführt wird?

Zu (1): Am MRI ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch Bridging. Die MTE kann also auch nach eingeleiteter i.v.-Lyse durchgeführt werden. Die SONIA-, die STAR-Studie und die Studie aus Bern bestätigen diese Ergebnisse.

Zu (2): Bei lediglich 2 von 100 der am MRI gebridgten Patienten war das Gefäß zu Beginn der Angiographie bereits durch die i.v.-Lyse rekanalisiert. Eine Reperfusion durch alleinige i.v.-Lyse scheint also erst später einzutreten. Da eine möglichst rasche Gefäßreperfusion ein gutes Outcome aber begünstigt, sollte nicht auf ein Ansprechen der i.v.-Lyse gewartet sondern die MTE schnellstmöglich eingeleitet werden.

	MRI	SONIA	STAR	BERN
Anzahl Patienten (alleinige MTE + Bridging)	160 (60+100)	536 (285+251)	202 (83+119)	422 (255+167)
Symptom-bis-Angio-Zeit (Stunden) (alleinige MTE vs. Bridging)	3,5 vs. 3,1, p=0,07	5,23 vs. 4,42, p<0,05	n.a.	4,37 vs. 3,81, p=0,01
90-Tage-mRS≤2 (alleinige MTE vs. Bridging)	28,3% vs. 38%, p=0,23	40,4% vs. 45,8%, p=*	51,8% vs. 62,2%, p=0,15	42,5% vs. 45,5%, p=0,86
TICI 2b/3 (alleinige MTE vs. Bridging)	68,3% vs. 83%, p=0,05	n.a.	83,4% vs. 84,5%, p=1,0	80,8% vs. 87,5%, p=0,37
90-Tage-Mortalität (alleinige MTE vs. Bridging)	25% vs. 20%, p=0,55	23,9% vs. 20,7%, p=*	8,4% vs. 5,9%, p=0,577	20% vs. 26,3%, p=0,54
IKB gesamt (alleinige MTE vs. Bridging)	30% vs. 27%, p=0,72	n.a.	19,3% vs. 18,5%, p=1,0	15% vs. 28,9%, p=0,14
sIKB (alleinige MTE vs. Bridging)	3,3% vs. 8%, p=0,32 §§	6,8% vs. 4,5%, p=* §	1,2% vs. 1,7%, p=1,0 §§	2,5% vs. 4,5%, p=1,0 §§§
MRI	Klinikum rechts der Isar in München			
P=*	exakter p-Wert nicht angegeben, aber >0,05			
n.a.	nicht angegeben			
§	nach SITS-MOST-Kriterien: sIKB=PH2-Blutung + Verschlechterung im NIHSS um ≥4 Punkte			
§§	nach ECASS-Kriterien: Verschlechterung im NIHSS um ≥4 Punkte, die auf eine IKB zurückzuführen ist			
§§§	nach PROACT-II-Kriterien: zentrale Blutung mit NIHSS-Verschlechterung um ≥4 Punkte			

Tabelle 24: Bridging vs. alleinige MTE - Vergleich der Endpunkt mit der SONIA-, der STAR- und der BERN-Studie (eigene Tabelle nach (Pereira, Gralla et al. 2013, Abilleira, Cardona et al. 2014, Broeg-Morvay, Mordasini et al 2016)

Zusammengefasst kombiniert das Bridging-Konzept einen sofortigen Therapiebeginn durch die i.v.-Lyse und eine maximale Wahrscheinlichkeit auf ein gutes technisches Rekanalisationsergebnis durch die MTE. Da kein erhöhtes Blutungsrisiko durch die Kombination besteht, sollte das Bridging-Konzept angewendet werden, sofern Kontraindikationen gegen die i.v.-Lyse ausgeschlossen werden können und das Gefäß einer MTE zugänglich ist.

6.4 Diskussion der Methodik

Zur Methodik gibt es einige Anmerkung in Bezug auf die Erhebung des primären und sekundären Endpunktes. Der primäre Endpunkt wurde anhand von Arztberichten aus den Rehabilitationskliniken rekonstruiert. Dies wirft die Frage auf, ob die Beantwortung aller Fragen zufriedenstellend möglich war. Da die Berichte in der Regel sehr ausführlich vor allem in Bezug auf motorische Fortschritte und Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind, bieten sie tatsächlich ein sehr umfassendes Bild über den Zustand der Patienten und eine nahezu korrekte Einschätzung der mRS-Werte.

Hinzukommend werden diese Arztberichte nicht nach einem konstanten Zeitpunkt verfasst, was die Vergleichbarkeit erschwert. Berücksichtigt man aber, dass Patienten in der Regel erst aus der Rehabilitationsklinik entlassen werden, wenn keine Verbesserung mehr zu erwarten ist, kann man doch von einem vergleichbaren Zustand ausgehen, nämlich der maximalen Ausschöpfung des Rehabilitationspotentials.

Ähnliche Bedenken können bei der Erhebung des sekundären Endpunktes aufkommen. Die Vergleichbarkeit von telefonischer und persönlicher Befragung konnte für die Erhebung des Barthel Indexes (BI) nachgewiesen werden (Korner-Bitensky and Wood-Dauphinee 1995). Der BI wurde auch in dieser Arbeit erhoben und ermöglicht eine gewisse Überprüfung des mRS. Ein BI von weniger als 100 Punkten (Hilfe in mindestens einer alltäglichen Aktivität notwendig) spricht beispielsweise für einen mRS von mindestens 3 Punkten. Bei einem BI von 100 Punkten hat der Patient aller Wahrscheinlichkeit nach einen mRS von höchstens 2 Punkten. Auch im Fragebogen konnten Verständnisschwierigkeiten durch Erhebung von mRS und BI aufgedeckt und durch ein anschließendes Telefonat geklärt werden.

Der Zeitraum zwischen Aufnahme und Befragung war mit 12 Monaten $\pm 15,9$ (Median \pm IQR) ebenfalls sehr variabel. Dies lag einerseits daran, dass bei Versterben der Patienten nach weniger als einem Jahr das Todes- als Befragungsdatum angegeben wurde. Hinzukommend begann die Befragung erst im Herbst 2011, für Patienten mit Behandlungsdatum zwischen 2008 und 2010 war eine Befragung nach genau einem Jahr also nicht mehr möglich. Es wurde aber versucht, den Zustand der Patienten ein Jahr nach dem Ereignis zu rekonstruieren.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Outcomeerhebung zwar fehleranfällig erscheint, aber einige Maßnahmen ergriffen wurden um den Zustand der Patienten zutreffend und vergleichbar abbilden zu können.

7 Zusammenfassung

Zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls ist die i.v.-Lyse eine bewährte Methode, kann aufgrund der vielen Kontraindikationen allerdings nur bei einem geringen Anteil der Betroffenen durchgeführt werden. Die mechanische Rekanalisation mit Stent-Retrievern ist der i.v.-Lyse hinsichtlich dem technischen Rekanalisationsergebnis und dem 3-Monats-Outcome überlegen, bisher aber nur für ein selektiertes Patientengut nachgewiesen. Der langfristige Erfolg sowie der Umgang mit speziellen Subgruppen (ältere Patienten, schwere Symptomatik, überschrittenes Zeitfenster, erhöhtes Blutungsrisiko) ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Diese Arbeit liefert erstmals ein Einjahres-Follow-up für Patienten nach mechanischer Thrombektomie (MTE) eines Mediainfarktes. Es zeigt sich, dass das Outcome der Patienten im Verlauf des ersten Jahres stabil ist und es sogar eine Tendenz zur Verbesserung gibt. Hierdurch und durch Versterben weiterer Patienten sinkt die Anzahl der pflegebedürftigen Patienten im Verlauf.

Hinzukommend ermöglicht das unselektierte Patientengut (Betrachtung sämtlicher Patienten mit Verschluss der A. cerebri media und durchgeführter MTE, keine Ausschlusskriterien wie Altersgrenze, vorbestehende Alltagsabhängigkeit, überschrittene Zeitfenster etc.) am Klinikum rechts der Isar eine Analyse spezieller Subgruppen. Hierbei wird deutlich, dass sowohl bei über 80-Jährigen als auch bei Patienten mit schwerer Symptomatik kein erhöhtes Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen, sehr wohl aber eine Chance auf Therapieerfolg besteht. Eine Intervention kann daher unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie den individuellen Nutzen und Risiken durchgeführt werden.

Auch bei unbekanntem Symptombeginn oder überschrittenem Zeitfenster ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko. Sofern ein Nutzen absehbar, also zu rettendes Gewebe in der Bildgebung darstellbar ist, steht einer MTE nichts im Wege.

Für Patienten mit INR-Werten über der Norm ergaben sich gleichfalls keine Hinweise auf ein erhöhtes, klinisch relevantes Blutungsrisiko. Eine MTE ist hier also ebenfalls möglich.

Das Bridging-Konzept (i.v.-Lyse + MTE) ermöglicht die Kombination aus schnellem Therapiebeginn und maximalem technischem Rekanalisationsergebnis ohne das Risiko für klinisch relevante Blutungen zu erhöhen. Sofern keine Kontraindikationen gegen die i.v.-Lyse und ein der MTE zugänglicher Gefäßverschluss vorliegen, sollte dieses Konzept durchgeführt werden.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die 10 weltweit führenden Todesursachen im Jahr 2012 (WHO) -----	1
Abbildung 2: Zerebrale arterielle Gefäßversorgung -----	3
Abbildung 3: Der Phenox Clot-Retriever® (Prothmann, Lockau et al. 2012) -----	12
Abbildung 4: Der MERCI-Retriever® (Sussman, Kellner et al. 2013) -----	12
Abbildung 5: Funktionsweise der Stent-Retriever-Thrombektomie (eigene Abbildung) -----	13
Abbildung 6: Patientenkollektiv -----	22
Abbildung 7: Primärer und sekundärer Endpunkt -----	31
Abbildung 8: TICI-Score vor und nach Intervention -----	32
Abbildung 9: Komplikationsformen -----	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtkollektiv -----	34
Abbildung 11: Verbesserung/Verschlechterung vom primären zum sekundären Endpunkt -----	35
Abbildung 12: Endpunkte bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen -----	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve bei <80-Jährigen vs. ≥80-Jährigen -----	37
Abbildung 14: Endpunkte bei Patienten mit NIHSS<20 und ≥20 -----	38
Abbildung 15: Endpunkte bei Patienten mit Symptom-bis-Angio-Zeit <6 und >6 Stunden -----	39
Abbildung 16: Endpunkte bei Patienten mit und ohne Bridging -----	43

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TOAST-Skala: Ätiologie des ischämischen Schlaganfalles (Grau, Weimar et al. 2001, Fure, Wyller et al. 2005)-----	2
Tabelle 2: NIH Stroke Scale (Brott, Adams et al. 1989, Berthele 2009)-----	5
Tabelle 3: Kontraindikationen der i.v.-Lyse -----	10
Tabelle 4: Klassifikation der ICBs nach ECASS-1 (Hacke, Kaste et al. 1995)-----	15
Tabelle 5: Klassifikation der SABs nach Fischer (Broderick, Palesch et al. 2013) -----	15
Tabelle 6: TICI-Klassifikation nach (Higashida, Furlan et al. 2003)-----	16
Tabelle 7: Die modified Rankin' Scale (van Swieten, Koudstaal et al. 1988)-----	17
Tabelle 8: Der Barthel-Index -----	18
Tabelle 9: Gruppen der NIHSS-Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung-----	25
Tabelle 10: Basiseigenschaften des Gesamtkollektivs -----	29
Tabelle 11: Endpunkte des Gesamtkollektivs -----	30
Tabelle 12: Intrakranielle Blutungen-----	33
Tabelle 13: mRS-Entwicklung zwischen Rehabilitation und Befragung -----	35
Tabelle 14: Endpunkte bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen -----	36
Tabelle 15: Mortalität bei <80-Jährigen und ≥80-Jährigen nach ein bis vier Jahren-----	37
Tabelle 16: Endpunkte bei Patienten mit NIHSS<20 und NIHSS≥20 -----	38
Tabelle 17: Outcome bei Symptom-bis-Angio-Zeitfenster <6 und >6 Stunden -----	39
Tabelle 18: Endpunkte bei Patienten mit INR<1,3 vs. >1,3 bzw. <1,7 vs. >1,7-----	40
Tabelle 19: Basiseigenschaften der Patienten mit und ohne Bridging -----	41
Tabelle 20: Kontraindikationen der i.v.-Lyse bei Patienten ohne Bridging -----	42
Tabelle 21: Endpunkte bei Patienten mit und ohne Bridging-----	42
Tabelle 22: Uni- und multivariate Analyse der Einflüsse auf den primären Endpunkt-----	43
Tabelle 23: Outcome im Vergleich zu den fünf großen randomisierten Studien -----	45
Tabelle 24: Bridging vs. alleinige MTE - Vergleich der Endpunkt mit der SONIA-, der STAR- und der BERN-Studie-----	53

10 Literaturverzeichnis

- Abilleira, S., P. Cardona, M. Ribo, M. Millan, V. Obach, J. Roquer, D. Canovas, J. Marti-Fabregas, F. Rubio, J. Alvarez-Sabin, A. Davalos, A. Chamorro, M. A. de Miquel, A. Tomasello, C. Castano, J. M. Macho, A. Ribera and M. Gallofre (2014). "Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy." *Stroke* **45**(4): 1046-1052.
- Abilleira, S., A. Ribera, P. Cardona, M. Rubiera, E. Lopez-Cancio, S. Amaro, A. Rodriguez-Campello, P. Camps-Renom, D. Canovas, M. A. de Miquel, A. Tomasello, S. Remollo, A. Lopez-Rueda, E. Vivas, J. Perendreu, M. Gallofre, C. Catalan Stroke and C. Reperfusion (2017). "Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different." *Stroke* **48**(2): 375-378.
- Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh, 3rd (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." *Stroke* **24**(1): 35-41.
- Antwerpes, F., Klütting, K. (2016 Mai 10). "Tissue Plasminogen Activator - DocCheck Flexikon (Online-Medizinlexikon)." Retrieved 17.10.2016, from http://flexikon.doccheck.com/de/Tissue_Plasminogen_Activator.
- Asadi, H., R. Dowling, B. Yan, S. Wong and P. Mitchell (2015). "Advances in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke." *Intern Med J* **45**(8): 798-805.
- Banks, J. L. and C. A. Marotta (2007). "Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis." *Stroke* **38**(3): 1091-1096.
- Behme, D., L. Gondecki, S. Fiethen, A. Kowoll, A. Mpotsaris and W. Weber (2014). "Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke-a retrospective single-center study of 176 consecutive cases." *Neuroradiology* **56**(6): 467-476.
- Behrens, L., M. Mohlenbruch, S. Stampfl, P. A. Ringleb, C. Hametner, L. Kellert, M. Pham, C. Herweh, M. Bendszus and S. Rohde (2014). "Effect of thrombus size on recanalization by bridging intravenous thrombolysis." *Eur J Neurol* **21**(11): 1406-1410.
- Benejam, B., J. Sahuquillo, M. A. Poca, L. Frasccheri, E. Solana, P. Delgado and C. Junque (2009). "Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction." *J Neurol* **256**(7): 1126-1133.
- Berger, K., B. Weltermann, P. Kolominsky-Rabas, S. Meves, P. Heuschmann, J. Bohner, B. Neundorfer, H. W. Hense and T. Buttner (1999). "The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales." *Fortschr Neurol Psychiatr* **67**(2): 81-93.
- Berkhemer, O. A., P. S. Fransen, D. Beumer, L. A. van den Berg, H. F. Lingsma, A. J. Yoo, W. J. Schonewille, J. A. Vos, P. J. Nederkoorn, M. J. Wermer, M. A. van Walderveen, J. Staals, J. Hofmeijer, J. A. van Oostayen, G. J. Lycklama a Nijeholt, J. Boiten, P. A. Brouwer, B. J. Emmer, S. F. de Bruijn, L. C. van Dijk, L. J. Kappelle, R. H. Lo, E. J. van Dijk, J. de Vries, P. L. de Kort, W. J. van Rooij, J. S. van den Berg, B. A. van Hasselt, L. A. Aerden, R. J. Dallinga, M. C. Visser, J. C. Bot, P. C. Vroomen, O. Eshghi, T. H. Schreuder, R. J. Heijboer, K. Keizer, A. V. Tielbeek, H. M. den Hertog, D. G. Gerrits, R. M. van den Berg-Vos, G. B. Karas, E. W. Steyerberg, H. Z. Flach, H. A. Marquering, M. E. Sprengers, S. F. Jenniskens, L. F. Beenen, R. van den Berg, P. J. Koudstaal, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, A. van der Lugt, R. J. van Oostenbrugge, C. B. Majoie and D. W. Dippel (2015). "A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke." *N Engl J Med* **372**(1): 11-20.
- Berthele, A. (2009). Skalen und Scores. In K. B., B. J. (Eds.) *Klinikleitfaden Neurologie*. München, Elsevier: pp. 1106-1108.
- Berufsverband_Deutscher_Internisten. (2016 Oktober 17). "Schlaganfall - Internisten im Netz - Ihre Experten für Innere Medizin (Gesundheitsportal)." Retrieved 17.10.2016, from http://www.internisten-im-netz.de/de_komplikationen-in-der-fruehphase-schlaganfall_297.html
http://www.internisten-im-netz.de/de_langfristige-auswirkungen-schlaganfall_298.html
http://www.internisten-im-netz.de/de_prognose-und-verlauf-schlaganfall_301.html

Boehringer_Ingelheim. (2014 Oktober). "Fachinformation Actilyse (Gebrauchsanweisung)." from <http://www.fachinfo.de/pdf/000011>

Broderick, J. P., Y. Y. Palesch, A. M. Demchuk, S. D. Yeatts, P. Khatri, M. D. Hill, E. C. Jauch, T. G. Jovin, B. Yan, F. L. Silver, R. von Kummer, C. A. Molina, B. M. Demaerschalk, R. Budzik, W. M. Clark, O. O. Zaidat, T. W. Malisch, M. Goyal, W. J. Schonewille, M. Mazighi, S. T. Engelter, C. Anderson, J. Spilker, J. Carrozzella, K. J. Ryckborst, L. S. Janis, R. H. Martin, L. D. Foster and T. A. Tomsick (2013). "Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke." N Engl J Med **368**(10): 893-903.

Broeg-Morvay, A., P. Mordasini, C. Bernasconi, M. Buhmann, F. Pult, M. Arnold, G. Schroth, S. Jung, H. P. Mattle, J. Gralla and U. Fischer (2016). "Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis." Stroke **47**(4): 1037-1044.

Brott, T., H. P. Adams, Jr., C. P. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, V. Hertzberg and et al. (1989). "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale." Stroke **20**(7): 864-870.

Brott, T., Broderick, J. und weitere Mitglieder der NINDS-Study-group (1995). "Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke - the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt PA Stroke Study group." N Engl J Med **333**(24): 1581-1587.

Campbell, B. C., P. J. Mitchell, T. J. Kleinig, H. M. Dewey, L. Churilov, N. Yassi, B. Yan, R. J. Dowling, M. W. Parsons, T. J. Oxley, T. Y. Wu, M. Brooks, M. A. Simpson, F. Miteff, C. R. Levi, M. Krause, T. J. Harrington, K. C. Faulder, B. S. Steinfort, M. Priglinger, T. Ang, R. Scroop, P. A. Barber, B. McGuinness, T. Wijeratne, T. G. Phan, W. Chong, R. V. Chandra, C. F. Bladin, M. Badve, H. Rice, L. de Villiers, H. Ma, P. M. Desmond, G. A. Donnan and S. M. Davis (2015). "Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection." N Engl J Med **372**(11): pp. 1009-1018.

Clark, W. L., H; Barnwell, S; Nesbit G, Egan R, North E, Yanase L, Lowenkopf T, Petersen B, Grunwald IQ, Mayer T, Doerfler A, Struffert T, Engelhorn T, Richter G, Grunwald IQ, Reith W, Berkefeld J, Madison M, Myers M, Goddard J, Lassig J, Lopes D, Shownkeen H, Echiverri H, Nour F, Mazumdar A, Budzik R, Pema P, Frei D, Huddle D, Bellon R, Heck D, Ferguson R, McDougall C, Flaster M, Frey J, Albuquerque F, Malkoff M, Zaidat O, Branca V, Ahktar N, Rymer M, Rai A, Brooks C, Carpenter J, Popovich T, Chaloupka J, Hellinger F, Rasmussen P, Masaryk T, Fiorella D, Woo H, Rudolph S, Spiegel G, Silverman I, Ohki S, Gomes J. - "Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators" (2009). "The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease." Stroke **40**(8): 2761-2768.

Davis, S. M., G. A. Donnan, M. W. Parsons, C. Levi, K. S. Butcher, A. Peeters, P. A. Barber, C. Bladin, D. A. De Silva, G. Byrnes, J. B. Chalk, J. N. Fink, T. E. Kimber, D. Schultz, P. J. Hand, J. Frayne, G. Hankey, K. Muir, R. Gerraty, B. M. Tress and P. M. Desmond (2008). "Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial." Lancet Neurol **7**(4): 299-309.

De Haan, R., J. Horn, M. Limburg, J. Van Der Meulen and P. Bossuyt (1993). "A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life." Stroke **24**(8): 1178-1181.

Demaerschalk, B. M., D. O. Kleindorfer, O. M. Adeoye, A. M. Demchuk, J. E. Fugate, J. C. Grotta, A. A. Khalessi, E. I. Levy, Y. Y. Palesch, S. Prabhakaran, G. Saposnik, J. L. Saver, E. E. Smith, C. American Heart Association Stroke, E. Council on and Prevention (2016). "Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **47**(2): 581-641.

DESTATIS. (2015 Februar 2). "Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache." Pressemitlung. Retrieved 17.11.2016, from https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/02/PD15_034_232.pdf.pdf?__blob=publicationFile.

Deutscher_Verband_der_Universitätsklinik. (2013 September). "Qualität Leben: Krankenversorgung - Indikatoren für ausgesuchte Krankheitsbilder und Behandlungsverfahren, 5. Auflage." (Broschüre). Retrieved 21.02.2015, from http://www.uniklinika.de/media/file/4879.Brosch%C3%BCre_Qualit%C3%A4t_Leben_5_Auflage.pdf.

Diener, H. C., C. Weimar, P. Berlit, G. Deuschl, C. Elger, R. Gold, W. Hacke, A. Hufschmidt, H. Mattle, U. Meier, M. F. Oertel, H. Reichmann, E. Schmutzhard, C. W. Wallesch and M. Weller (2012). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Thieme.

Dirnagl, U., C. Iadecola and M. A. Moskowitz (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." Trends Neurosci **22**(9): 391-397.

Eugene, F., J. Y. Gauthier, J. C. Ferre, J. C. Gentric, A. Besseghir, T. Ronziere and H. Raoult (2015). "One-Year MR Angiographic and Clinical Follow-Up after Intracranial Mechanical Thrombectomy Using a Stent Retriever Device." AJNR Am J Neuroradiol **36**(1): 126-132.

Feichter, M. (2016). "Netdoktor - Krankheiten - Schlaganfall - Stroke Unit." (Gesundheitsportal). Retrieved 08. März 2016, from <http://www.netdoktor.de/krankheiten/schlaganfall/stroke-unit/>

Fugate, J. E., A. M. Klunder and D. F. Kallmes (2013). "What is meant by "TICI"?" AJNR Am J Neuroradiol **34**(9): 1792-1797.

Fure, B., T. B. Wyller and B. Thommessen (2005). "TOAST criteria applied in acute ischemic stroke." Acta Neurol Scand **112**(4): 254-258.

Goldstein, L. B. and G. P. Samsa (1997). "Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial." Stroke **28**(2): 307-310.

Goyal, M., A. M. Demchuk, B. K. Menon, M. Eesa, J. L. Rempel, J. Thornton, D. Roy, T. G. Jovin, R. A. Willinsky, B. L. Sapkota, D. Dowlatshahi, D. F. Frei, N. R. Kamal, W. J. Montanera, A. Y. Poppe, K. J. Ryckborst, F. L. Silver, A. Shuaib, D. Tampieri, D. Williams, O. Y. Bang, B. W. Baxter, P. A. Burns, H. Choe, J. H. Heo, C. A. Holmstedt, B. Jankowitz, M. Kelly, G. Linares, J. L. Mandzia, J. Shankar, S. I. Sohn, R. H. Swartz, P. A. Barber, S. B. Coutts, E. E. Smith, W. F. Morrish, A. Weill, S. Subramaniam, A. P. Mitha, J. H. Wong, M. W. Lowerison, T. T. Sajobi and M. D. Hill (2015). "Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke." N Engl J Med **372**(11): pp. 1019-1030.

Gralla, J., C. Brekenfeld, P. Mordasini and G. Schroth (2012). "Mechanical thrombolysis and stenting in acute ischemic stroke." Stroke **43**(1): 280-285.

Gratz, P. P., S. Jung, G. Schroth, J. Gralla, P. Mordasini, K. Hsieh, M. R. Heldner, H. P. Mattle, M. L. Mono, U. Fischer, M. Arnold and C. Zubler (2014). "Outcome of standard and high-risk patients with acute anterior circulation stroke after stent retriever thrombectomy." Stroke **45**(1): 152-158.

Grau, A. J., C. Weimar, F. Buggle, A. Heinrich, M. Goertler, S. Neumaier, J. Glahn, T. Brandt, W. Hacke and H. C. Diener (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." Stroke **32**(11): 2559-2566.

Green, J., A. Forster and J. Young (2001). "A test-retest reliability study of the Barthel Index, the Rivermead Mobility Index, the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale and the Frenchay Activities Index in stroke patients." Disabil Rehabil **23**(15): 670-676.

Group, T. T. S. (1985). "The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group." N Engl J Med **312**(14): 932-936.

Grunwald, I. Q., A. K. Wakhloo, S. Walter, A. J. Molyneux, J. V. Byrne, S. Nagel, A. L. Kuhn, M. Papadakis, K. Fassbender, J. S. Balami, M. Roffi, H. Sievert and A. Buchan (2011). "Endovascular stroke treatment today." AJNR Am J Neuroradiol **32**(2): 238-243.

H. Schild, M. Born (2003). Angiographie von Kopf- und Halsgefäßen. In H.S., M.B. (Eds.) Angiographie. Thieme. Stuttgart: pp. 39-83.

Hacke, W., M. Kaste, E. Bluhmki, M. Brozman, A. Davalos, D. Guidetti, V. Larrue, K. R. Lees, Z. Medeghri, T. Machnig, D. Schneider, R. von Kummer, N. Wahlgren, D. Toni and E. Investigators (2008). "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke." N Engl J Med **359**(13): 1317-1329.

Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, D. Toni, E. Lesaffre, R. von Kummer, G. Boysen, E. Bluhmki, G. Hoxter, M. H. Mahagne and et al. (1995). "Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)." JAMA **274**(13): 1017-1025.

- Hacke, W., M. Kaste, C. Fieschi, R. von Kummer, A. Davalos, D. Meier, V. Larrue, E. Bluhmki, S. Davis, G. Donnan, D. Schneider, E. Diez-Tejedor and P. Trouillas (1998). "Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators." Lancet **352**(9136): 1245-1251.
- Hankey, G. J., K. Jamrozik, R. J. Broadhurst, S. Forbes and C. S. Anderson (2002). "Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990." Stroke **33**(4): 1034-1040.
- Hata, R., K. Maeda, D. Hermann, G. Mies and K. A. Hossmann (2000). "Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice." J Cereb Blood Flow Metab **20**(6): 937-946.
- Hermann, D., Bassetti, C.L. (2010). Ischämischer Schlaganfall. In Vaskuläre Neurologie - zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz D. M. Hermann, Arnold, M. Stuttgart, Thieme: pp. 191-204.
- Hermann, D. M., Bassetti, C.L. (2010). Klinische Symptome und Syndrome in der vaskulären Neurologie. In D.M.H., M.A. Vaskuläre Neurologie - zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz. Stuttgart Thieme: pp. 14-25.
- Hermann, D. M., Reitmeir, R. (2010). Pathophysiologie vaskulär-neurologischer Erkrankungen. In D.M.H., M.A. Vaskuläre Neurologie - zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz. Stuttgart Thieme: pp. 8-13.
- Heuschmann, P. U., A. Di Carlo, Y. Bejot, D. Rastenyte, D. Ryglewicz, C. Sarti, M. Torrent and C. D. Wolfe (2009). "Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century." Stroke **40**(5): 1557-1563.
- Higashida, R. T., A. J. Furlan, H. Roberts, T. Tomsick, B. Connors, J. Barr, W. Dillon, S. Warach, J. Broderick, B. Tilley and D. Sacks (2003). "Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke." Stroke **34**(8): e109-137.
- Hossmann, K. A. and R. J. Traystman (2009). "Cerebral blood flow and the ischemic penumbra." Handb Clin Neurol **92**: 67-92.
- Huttner, H. B. (2011 März 07). "Invasive Schlaganfalltherapie - springermedizin.at (Medizinportal)." Retrieved 03.03.2015, from <http://www.springermedizin.at/artikel/21134-invasive-schlaganfalltherapie>
- Jovin, T. G., A. Chamorro, E. Cobo, M. A. de Miquel, C. A. Molina, A. Rovira, L. San Roman, J. Serena, S. Abilleira, M. Ribo, M. Millan, X. Urra, P. Cardona, E. Lopez-Cancio, A. Tomasello, C. Castano, J. Blasco, L. Aja, L. Dorado, H. Quesada, M. Rubiera, M. Hernandez-Perez, M. Goyal, A. M. Demchuk, R. von Kummer, M. Gallofre, A. Davalos and R. T. Investigators (2015). "Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke." N Engl J Med **372**(24): 2296-2306.
- Jung, S., J. Gralla, U. Fischer, M. L. Mono, A. Weck, R. Ludi, M. R. Heldner, O. Findling, M. El-Koussy, C. Brekenfeld, G. Schroth, H. P. Mattle and M. Arnold (2013). "Safety of endovascular treatment beyond the 6-h time window in 205 patients." Eur J Neurol **20**(6): 865-871.
- Jüttler, E. A., H.; Huttner, H.; Neugebauer, H.; Nowe, T.; Bauer, M. (2010). DESTINY-S Studienprotokolle: Decompressive Surgery for the Treatment of malignant Infarktion of the middle cerebral artery - Survey among patients and their relatives. Heidelberg.
- Kamalian, S., L. T. Morais, S. R. Pomerantz, M. Aceves, S. P. Sit, A. Bose, J. A. Hirsch, M. H. Lev and A. J. Yoo (2013). "Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy." Stroke **44**(12): 3553-3556.
- Kasner, S. E., J. A. Chalela, J. M. Luciano, B. L. Cucchiara, E. C. Raps, M. L. McGarvey, M. B. Conroy and A. R. Localio (1999). "Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records." Stroke **30**(8): 1534-1537.
- Kim, E. Y., J. H. Heo, S. K. Lee, D. J. Kim, S. H. Suh, J. Kim and D. I. Kim (2006). "Prediction of thrombolytic efficacy in acute ischemic stroke using thin-section noncontrast CT." Neurology **67**(10): 1846-1848.

- Kiphuth, I. C., M. Kohrmann, C. Lichy, S. Schwab and H. B. Huttner (2010). "Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: retrospective consent to decompressive surgery depends on functional long-term outcome." Neurocrit Care **13**(3): 380-384.
- Klijn, C. J., G. J. Hankey, A. American Stroke and I. European Stroke (2003). "Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative." Lancet Neurol **2**(11): 698-701.
- Knauer, K. and R. Huber (2011). "Fibrinolysis and Beyond: Bridging the Gap between Local and Systemic Clot Removal." Front Neurol **2**: 7.
- Knauth, M., R. von Kummer, O. Jansen, S. Hahnel, A. Dorfler and K. Sartor (1997). "Potential of CT angiography in acute ischemic stroke." AJNR Am J Neuroradiol **18**(6): 1001-1010.
- Kolominsky-Rabas, P. L., P. U. Heuschmann, D. Marschall, M. Emmert, N. Baltzer, B. Neundorfer, O. Schoffski and K. J. Krobot (2006). "Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project." Stroke **37**(5): 1179-1183.
- Koolman, J., Röhm, K.-H. (2009). Gewebe und Organe - Blut - Gerinnungshemmung und Fibrinolyse. In J.W. (Ed.) Taschenatlas Biochemie des Menschen. Stuttgart u.a., Thieme: pp. 296.
- Korner-Bitensky, N. and S. Wood-Dauphinee (1995). "Barthel Index information elicited over the telephone. Is it reliable?" Am J Phys Med Rehabil **74**(1): 9-18.
- Kurre, W., H. Bazner and H. Henkes (2016). "[Mechanical thrombectomy: Acute complications and delayed sequelae]." Radiologe **56**(1): 32-41.
- Lecturio-Medizinteam. (2016 September 01). "Neuroanatomie: Blutversorgung des Gehirns, lecturio.de (Medizinmagazin)." Retrieved 17.10.2016, from <https://www.lecturio.de/magazin/blutversorgung-gehirn/>
- Lees, K. R., P. M. Bath, P. D. Schellinger, D. M. Kerr, R. Fulton, W. Hacke, D. Matchar, R. Sehra, D. Toni and G. European Stroke Organization Outcomes Working (2012). "Contemporary outcome measures in acute stroke research: choice of primary outcome measure." Stroke **43**(4): 1163-1170.
- Lees, K. R., E. Bluhmki, R. von Kummer, T. G. Brott, D. Toni, J. C. Grotta, G. W. Albers, M. Kaste, J. R. Marler, S. A. Hamilton, B. C. Tilley, S. M. Davis, G. A. Donnan, W. Hacke, K. Allen, J. Mau, D. Meier, G. del Zoppo, D. A. De Silva, K. S. Butcher, M. W. Parsons, P. A. Barber, C. Levi, C. Bladin and G. Byrnes (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." Lancet **375**(9727): 1695-1703.
- Leonhardt, G., H. Wilhelm, A. Doerfler, C. E. Ehrenfeld, B. Schoch, F. Rauhut, A. Hufnagel and H. C. Diener (2002). "Clinical outcome and neuropsychological deficits after right decompressive hemicraniectomy in MCA infarction." J Neurol **249**(10): 1433-1440.
- Maegerlein, C., Boeck-Behrens, T., Zimmer, C., Prothmann, S. (2016). "Evaluation der primären Thrombusaspiration (ADAPT-Technik) bei der interventionellen Behandlung des ischämischen Schlaganfalles unter Anwendung neuer Aspirationskatheter." Fortschr Röntgenstr **188**(S 01): RK325_322.
- Mahoney, F. I. and D. W. Barthel (1965). "Functional Evaluation: The Barthel Index." Md State Med J **14**: 61-65.
- Mattle, H. P., M. Arnold, D. Georgiadis, C. Baumann, K. Nedeltchev, D. Benninger, L. Remonda, C. von Buding, A. Diana, A. Pangalu, G. Schroth and R. W. Baumgartner (2008). "Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign." Stroke **39**(2): 379-383.
- Mayer, M. (2014). "Kortikale Versorgungsgebiete der Hirnarterien (Institut für maschinelle Sprachverarbeitung Uni Stuttgart)." Retrieved 01.08.16, from <http://www2.ims.uni-stuttgart.de/sgtutorial/graphic/blutvers2.gif>.
- Mense, S. (2007). ZNS - Aufbau und Organisation - Gefäßversorgung von Gehirn, Rückenmark und Meningen. In G.A., Duale Reihe Anatomie. Stuttgart, Thieme: pp. 1165-1171.
- Meyer, B. C. and P. D. Lyden (2009). "The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come." Int J Stroke **4**(4): 267-273.

- Molina, C. A., J. Alvarez-Sabin, J. Montaner, S. Abilleira, J. F. Arenillas, P. Coscojuela, F. Romero and A. Codina (2002). "Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion." Stroke **33**(6): 1551-1556.
- N.N. (1997). "Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial." Stroke **28**(11): 2119-2125.
- Nakano, S., T. Iseda, T. Yoneyama, H. Kawano and S. Wakisaka (2002). "Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis." Stroke **33**(12): 2872-2876.
- Nogueira, R. G., H. L. Lutsep, R. Gupta, T. G. Jovin, G. W. Albers, G. A. Walker, D. S. Liebeskind and W. S. Smith (2012). "Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial." Lancet **380**(9849): 1231-1240.
- Nogueira, R. G. and W. S. Smith (2009). "Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials." Stroke **40**(2): 516-522.
- Patel, S. C., S. R. Levine, B. C. Tilley, J. C. Grotta, M. Lu, M. Frankel, E. C. Haley, Jr., T. G. Brott, J. P. Broderick, S. Horowitz, P. D. Lyden, C. A. Lewandowski, J. R. Marler, K. M. Welch, D. National Institute of Neurological and P. A. S. S. G. Stroke rt (2001). "Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke." JAMA **286**(22): 2830-2838.
- Pereira, V. M., J. Gralla, A. Davalos, A. Bonafe, C. Castano, R. Chapot, D. S. Liebeskind, R. G. Nogueira, M. Arnold, R. Sztajzel, T. Liebig, M. Goyal, M. Besselmann, A. Moreno and G. Schroth (2013). "Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke." Stroke **44**(10): 2802-2807.
- Prothmann, S., H. Lockau, F. Dorn, H. Poppert, A. Forschler, C. Zimmer and T. Liebig (2012). "The phenox clot retriever as part of a multimodal mechanical thrombectomy approach in acute ischemic stroke: single center experience in 56 patients." ScientificWorldJournal **2012**: 190763.
- Puig, J., S. Pedraza, A. Demchuk, I. E. J. Daunis, H. Termes, G. Blasco, G. Soria, I. Boada, S. Remollo, J. Banos, J. Serena and M. Castellanos (2012). "Quantification of thrombus hounsfield units on noncontrast CT predicts stroke subtype and early recanalization after intravenous recombinant tissue plasminogen activator." AJNR Am J Neuroradiol **33**(1): 90-96.
- Quinn, T. J., J. Dawson, M. R. Walters and K. R. Lees (2009). "Functional outcome measures in contemporary stroke trials." Int J Stroke **4**(3): 200-205.
- Quinn, T. J., P. Langhorne and D. J. Stott (2011). "Barthel index for stroke trials: development, properties, and application." Stroke **42**(4): 1146-1151.
- Rankin, J. (1957). "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis." Scott Med J **2**(5): 200-215.
- Riedel, C. H., P. Zimmermann, U. Jensen-Kondering, R. Stingege, G. Deuschl and O. Jansen (2011). "The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length." Stroke **42**(6): 1775-1777.
- Ringleb, A. P., Veltkamp R. (2015). "Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles - Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie." Retrieved 15.10.2016, from http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030140_LL_akuter-ischämischer-schlaganfall_final.pdf
- Roubec, M., M. Kuliha, V. Prochazka, J. Krajca, D. Czerny, T. Jonszta, A. Krajina, D. Sanak, K. Langova, R. Herzig and D. Skoloudik (2013). "A controlled trial of revascularization in acute stroke." Radiology **266**(3): 871-878.
- Santos, E. M., H. A. Marquering, M. D. den Blanken, O. A. Berkhemer, A. M. Boers, A. J. Yoo, L. F. Beenen, K. M. Treurniet, C. Wismans, K. van Noort, H. F. Lingsma, D. W. Dippel, A. van der Lugt, W. H. van Zwam, Y. B. Roos, R. J. van Oostenbrugge, W. J. Niessen, C. B. Majoie and M. C. Investigators (2016). "Thrombus

Permeability Is Associated With Improved Functional Outcome and Recanalization in Patients With Ischemic Stroke." Stroke **47**(3): 732-741.

Saver, J. L., M. Goyal, A. Bonafe, H. C. Diener, E. I. Levy, V. M. Pereira, G. W. Albers, C. Cognard, D. J. Cohen, W. Hacke, O. Jansen, T. G. Jovin, H. P. Mattle, R. G. Nogueira, A. H. Siddiqui, D. R. Yavagal, B. W. Baxter, T. G. Devlin, D. K. Lopes, V. K. Reddy, R. du Mesnil de Rochemont, O. C. Singer, R. Jahan and S. P. Investigators (2015). "Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke." N Engl J Med **372**(24): 2285-2295.

Saver, J. L., R. Jahan, E. I. Levy, T. G. Jovin, B. Baxter, R. G. Nogueira, W. Clark, R. Budzik and O. O. Zaidat (2012). "Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial." Lancet **380**(9849): 1241-1249.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2015). Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Sitzer, M., C. Förch, T. Neumann-Haefelin and R. W. C. Janzen (2005). "Thrombolyse des ischämischen Schlaganfalls – Entwicklung in Hessen 1998–2003." Akt Neurol **32**(S 4): M94.

Sussman, E., C. Kellner, M. McDowell, P. Yang, E. Nelson, S. Greenberg, D. Sahlein, S. Lavine, P. Meyers and E. S. Connolly (2013). "Endovascular thrombectomy following acute ischemic stroke: a single-center case series and critical review of the literature." Brain Sci **3**(2): 521-539.

van Swieten, J. C., P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten and J. van Gijn (1988). "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." Stroke **19**(5): 604-607.

Veltkamp, R., P. Ringleb and W. Hacke (2010). Thrombolyse. Vaskuläre Neurologie: zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz R. Veltkamp, Hacke (Eds.). Stuttgart (u.a.), Thieme: 124-135.

Wahlgren, N., N. Ahmed, A. Davalos, G. A. Ford, M. Grond, W. Hacke, M. G. Hennerici, M. Kaste, S. Kuelkens, V. Larrue, K. R. Lees, R. O. Roine, L. Soenne, D. Toni, G. Vanhooren and S.-M. investigators (2007). "Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study." Lancet **369**(9558): 275-282.

Wardlaw, J. M., V. Murray, E. Berge, G. del Zoppo, P. Sandercock, R. L. Lindley and G. Cohen (2012). "Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis." Lancet **379**(9834): 2364-2372.

WHO. (2015 Mai). "World Health Organization - The top 10 Leading causes of death in the world, 2000 and 2012." Retrieved 14.10.2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

WHO. (2013). "World Health Organization - Stroke, Cerebrovascular Accident." World Health Organization, Health Topics Retrieved 14.02.2013, from http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.

Zilles, K. (2001). Anatomie des Blutkreislaufes - Topographie der Hirnarterien. In W.-D.H.A.H. "Der Schlaganfall: Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen". Darmstadt, Steinkopff Verlag: pp. 3-14.

Zwahr, A. (2006). "Brockhaus-Enzyklopädie online: Angioplastie." Retrieved 08.03.2013, from http://www.brockhaus-encyklopaedie.de.eaccess.ub.tum.de/be21_article.php

Zwahr, A. (2006). "Brockhaus-Enzyklopädie online: Aphasie." Retrieved 20.02.2013, from http://www.brockhaus-encyklopaedie.de.eaccess.ub.tum.de/be21_article.php

Zwahr, A. (2006). "Brockhaus-Enzyklopädie online: Infarkt." Retrieved 20.02.2013, from http://www.brockhaus-encyklopaedie.de.eaccess.ub.tum.de/be21_article.php

Zwahr, A. (2006). "Brockhaus-Enzyklopädie online: Neglect." Retrieved 20.02.2013, from http://www.brockhaus-encyklopaedie.de.eaccess.ub.tum.de/be21_article.php

11 Anhang

11.1 Lyseprotokoll



Lyseprotokoll Schlaganfall



(bitte in Akte abheften, sowie Kopie an)

<p>Patientenname, Vorname, Geb.-Datum <i>(großer Aufkleber, wenn vorhanden)</i></p>

Datum: _____

Protokollnummer _____ Nr. _____

Zeitpunkt Symptombeginn ____:____ Uhr Zeitpunkt Alarmierung ____:____ Uhr

Zeitpunkt Eintreffen in der Klinik ____:____ Uhr

Patient kam _____ NIHSS bei Aufnahme: _____

selbständig / mit Angehörigen

wurde mit KTW/RTW gebracht

wurde mit RTH gebracht

Erstversorgung fand statt

im Eingriffsraum EG

in der medizinischen Notaufnahme

andere: _____

Kurzanamnese: (Ablauf des Ereignisses, Prodromi)

Internistischer Befund

(u.a. Herzgeräusch, Fieber, Mikroembolien, Livido racemosa, Hämatome)

unauffällig

auffällig: _____

Bildgebung

CCT CTA CT Perfusion MRT MRA MRT Perfusion

Zeitpunkt Bildgebung _____:_____ Uhr
(Beginn wie auf 1. Bild vom Gerät dokumentiert)

Doppler

EKG

Labor

(Gerinnung, BB, Serum, Kreuzblut)

abgenommen _____:_____ Uhr

Probeneingang _____:_____ Uhr

Befundausgabe _____:_____ Uhr

Ausgabe telefonisch _____:_____ Uhr

Laborwerte: INR: _____

PTT: _____

Hb _____

Thrombz. _____

Leukozyt. _____

Behandlung

systemische rtPA-Gabe Beginn Bolus _____:_____ Uhr mit _____ mg
Ende _____:_____ Uhr bei _____ mg

(incl. Bolus) _____

intrarterielle Rekanalisation Beginn Punktion (Anlage Schleuse) _____
Sondierung des Zielgefäßes _____
Abschlusskontrolle CT _____

Kontrollbildgebung

(In der Regel 12 Stunden nach Beginn der Lysetherapie)

CCT CTA CT Perfusion MRT MRA MRT Perfusion

Zeitpunkt Kontrollbildgebung _____:_____ Uhr
(Beginn wie auf 1. Bild vom Gerät dokumentiert)

NIHSS bei Entlassung: _____

11.2 Anschreiben und Fragebogen



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**

Klinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer

Priv. Doz. Dr. med. H. Poppert
Oberarzt
Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: -----
Tel: -----
Fax: -----

Sehr geehrte(r) Herr/Frau Mustermann,

München, XX.XX.XXX

Bei Ihrem Aufenthalt in unserer Klinik am xx.xxxx wurden Sie wegen eines Schlaganfalles behandelt. Nun wüssten wir sehr gerne, wie es Ihnen in der Zwischenzeit ergangen ist.

Leider sind die Behandlungsmöglichkeiten beim einmal eingetretenen Schlaganfall begrenzt. Trotzdem gelingt es mit Hilfe neuer und zum Teil sehr aufwändiger Behandlungsstrategien im besten Fall die Symptome zu beheben oder zumindest so weit zu lindern, dass trotz eingetretener Behinderung ein selbstbestimmtes Leben möglich bleibt. Nach verpasster oder erfolgloser Behandlung folgt jedoch für viele Überlebende ein steiniger Weg, der Betroffenen und Angehörigen viel Kraft abverlangt.

Wir möchten nun die neusten Therapiemethoden beim Schlaganfall vergleichen, damit wir in Zukunft unsere Patienten mit der für sie am besten geeigneten Therapie behandeln können. Hierfür sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Wir haben im Anhang einige Fragen zusammengestellt, die sich auf die Entwicklung Ihres Gesundheitszustandes beziehen. Wir möchten Sie bitten, diese zu beantworten und an uns zurück zu senden. Ein an uns adressierter und bereits frankierter Rückumschlag liegt bei.

Für den Fall, dass Sie die Fragen nicht selbständig beantworten können, leiten Sie bitte diesen Brief an Ihre Angehörigen oder Ihren Hausarzt weiter.

Falls wir keine Antwort von Ihnen bekommen oder noch Fragen offen bleiben, werden wir noch einmal versuchen, Sie telefonisch zu kontaktieren.

Die Fragen beziehen sich auf Ihren persönlichen Gesundheitszustand. Wir möchten Ihnen in keinsten Weise zu nahe treten und haben Verständnis, wenn Sie manche Fragen nicht beantworten möchten. Selbstverständlich sind Sie zu keinerlei Angaben verpflichtet.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mühe,

Mit freundlichen Grüßen



Lara Rehwald



Dr. S. Graf



Oberarzt Dr. H. Poppert

Name: Mustermann, Max

Wer füllt den Fragebogen aus?

Telefonnummer:

- Max Mustermann
- Angehöriger
- Andere:

- Der Betroffene ist verzogen, neue Adresse:
- Der Betroffene ist bereits verstorben, und zwar am.....
an.....

Wo leben Sie zurzeit?

- Selbständig zu Hause
- Zu Hause mit Unterstützung
- In einem Alten- oder Pflegeheim
- Sonstiges:

Traten seit Ihrem Aufenthalt in unserer Klinik eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen auf?

- Schlaganfall: Monat:..... Jahr:.....
- TIA (vorrübergehende Schlaganfallsymptome) Monat:..... Jahr:.....
- Herzinfarkt: Monat:..... Jahr:.....
- Brustschmerzen (Angina pectoris) Monat:..... Jahr:.....
- Sonstiger Krankenhausaufenthalt? Grund:
Monat: Jahr:.....

Haben Sie nach dem Schlaganfall eine Rehaklinik besucht?

- Nein
- Ja, und zwar folgende Klinik:

Welche Medikamente nehmen Sie zurzeit ein?

1.
2.
3.

Wie groß sind Sie? cm Wie schwer? kg

Welche Risikofaktoren liegen bei Ihnen vor?

- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Erhöhte Blutfettwerte
- Rauchen seit ca. Jahren mit Konsum von ca. Zigaretten/Tag
- Ex-Raucher über ca.Jahre mit Konsum von ca. Zigaretten/Tag
- Familienmitglieder mit Erkrankungen von Gefäßen, Herz und Gehirn

Es wäre für uns sehr hilfreich, zu erfahren, welche Einschränkungen durch den Schlaganfall bei Ihnen entstanden und geblieben sind.

Kreuzen Sie im Folgenden bitte nur EINE der Aussagen 0-5 an. Wenn Sie zwischen 2 Aussagen oder mehr schwanken, können Sie gerne dies darunter kommentieren.

0.) Ich habe keinerlei (Rest-)Symptome

1.) Ich habe leichte Symptome (beispielsweise Kribbeln in den Händen), die mich aber in meiner täglichen gewohnten Aktivität (Gartenarbeit, Spazieren, Sport o.ä.) nicht beeinträchtigen

2.) Ich kann nicht mehr allen gewohnten Tätigkeiten (Gartenarbeit, Sport o.ä.) nachgehen, kann aber ohne Unterstützung meinen Alltag bewältigen (Einkaufen, Haushalt...)

3.) Ich brauche im Alltag (Haushalt, Körperhygiene) Hilfe, kann aber selbstständig mit oder ohne Gehhilfe (Rollator/Gehstock) laufen

4.) Ich kann nicht selbstständig laufen und benötige Unterstützung im Haushalt/bei der Körperhygiene

5.) Ich bin bettlägerig und brauche konstante Pflege

Kommentar:.....

Welche der Beschreibungen (0-5) traf VOR dem Schlaganfall am meisten auf Sie zu?

Bitte kreuzen Sie im Folgenden zu jedem Unterpunkt diejenige Aussage an, die am meisten auf Sie zutrifft/zutraf:

Wenn Sie beispielsweise VOR dem Schlaganfall, keinerlei Schwierigkeiten beim Essen hatten, seit dem Schlaganfall aber Hilfe beim Brotschneiden benötigen, setzen Sie die Kreuze wie folgt:

Heute		Vor dem Schlaganfall
	Essen	
<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	Hilfe nötig (z.B. beim Schneiden von Fleisch oder Brot)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig	<input type="checkbox"/>

Heute		Vor dem Schlaganfall
-------	--	----------------------

Essen

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig (z.B. beim Schneiden von Fleisch oder Brot)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig	<input type="checkbox"/>

Aufstehen (aus dem Bett ggf. in den Rollstuhl)

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig, Sitzbalance möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig und Sitzbalance nicht möglich	<input type="checkbox"/>

Körperhygiene (Gesicht/Hände waschen, Kämmen, Zähne putzen)

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig	<input type="checkbox"/>

Toilettengang

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig (z.B. beim An- und Auskleiden, Gewicht halten, Reinigung)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig	<input type="checkbox"/>

Duschen/Baden

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig	<input type="checkbox"/>

Gehen auf einer ebenen Fläche

<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe/Hilfsmittel (Gehwagen/-stock) nötig	<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	Im Rollstuhl unabhängig mobil	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Nicht möglich	<input type="checkbox"/>
<u>Treppensteigen</u>		
<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig	<input type="checkbox"/>
<u>An- und Auskleiden</u>		
<input type="checkbox"/>	Selbstständig möglich	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfe nötig	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Völlig unselbstständig	<input type="checkbox"/>
<u>Kontrolle des Harndrang</u>		
<input type="checkbox"/>	Keine Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gelegentlich Schwierigkeiten (teilweise Harninkontinenz)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Dauerhaft Schwierigkeiten (dauerhafte Harninkontinenz)	<input type="checkbox"/>
<u>Kontrolle des Stuhlgangs</u>		
<input type="checkbox"/>	Keine Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gelegentliche Schwierigkeiten (teilweise Stuhlinkontinenz)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Dauerhafte Schwierigkeiten (dauerhafte Stuhlinkontinenz)	<input type="checkbox"/>

Haben Sie andere (hier nicht genannte) Restsymptome seit dem Schlaganfall (verwaschene Sprache, Probleme beim Sehen...)?

- Nein Ja, und zwar.....

Hiermit willige ich ein, dass die durch den Fragebogen gewonnenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert, ausgewertet und ggf. in anonymisierter Form veröffentlicht werden. Eine Weitergabe von persönlichen Daten an Dritte außerhalb der beteiligten Institute des Klinikums rechts der Isar (Neurologie, Neuroradiologie) erfolgt nicht. Alle mit der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind zu strenger Vertraulichkeit und Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Datum, Unterschrift