

**Erkennung eines negativen Krankheitsverlaufs nach
erfolgreich durchgeführter mechanischer
Thrombektomie beim akuten Schlaganfall anhand
laborchemischer Parameter**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lucas Meyer

aus

Lingen

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 28.04.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Fabian Flottmann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Susanne Gellißen

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	Der ischämische Schlaganfall	5
1.1.1	Definition	5
1.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	5
1.1.3	Blutversorgung des Gehirns	6
1.1.4	Ätiologie und Klassifikation	8
1.1.5	Diagnostik	9
1.1.6	Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik	12
1.1.7	Therapie	13
1.2	Mechanische Thrombektomie	16
1.2.1	Wissenschaftliche Einordnung	16
1.2.2	Faktoren für eine erfolgreiche mechanische Thrombektomie	18
1.2.3	Frustrane vollständige Rekanalisation	21
1.3	Laborparameter	23
1.4	Fragestellung/Hypothese	24
2	MATERIAL & METHODEN	25
2.1	Patienten	25
2.2	Untersuchungsverfahren	25
2.3	Ergebnisparameter	27
2.4	Statistische Analyse	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	29
3.2	Grundsätzliche Charakteristik des Patientenkollektivs	31
3.3	Laborchemische Parameter und intensivmedizinische Behandlung des Patientenkollektivs	32
3.4	Vorerkrankungen und klinische Zustände nach TICI 3 Rekanalisation	34

3.5	Logistische Regressionsanalyse mit Quotenverhältnis und P- Wert	36
4	DISKUSSION	38
4.1	Limitationen und Methodenkritik	43
4.2	Schlussfolgerung	44
5	ZUSAMMENFASSUNG	46
6	ABSTRACT	47
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	48
8	LITERATURVERZEICHNIS	50
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	57
10	TABELLENVERZECHNIS	57
11	DANKSAGUNG	58
12	ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	59
13	EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG	60

1 Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition

Der Schlaganfall wird von der American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) als neurologisches Defizit charakterisiert, welches sich durch eine akute fokale Verletzung des zentralen Nervensystems kennzeichnet, die vaskulär bedingt ist. (Sacco et al., 2013)

Unterschieden werden kann zwischen dem ischämischen und dem hämorrhagischen Schlaganfall, wobei bei letzterem die intrazerebrale von der subarachnoidalen Blutung differenziert wird. Der ischämische Schlaganfall wird als Infarkt des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhaut definiert und macht ca. 71 % aller Schlaganfälle aus. (Campbell et al., 2019)

Die World Health Organization (WHO) definiert den Schlaganfall als sich rasch entwickelndes klinisches Zeichen einer fokalen oder globalen Störung der zerebralen Funktion, bei der die Symptome 24 Stunden oder länger anhalten und schließlich zum Tod führen können. Die Ursache ist dabei stets vaskulären Ursprungs. (Truelsen et al., 2000)

Beim ischämischen Schlaganfall führt die Minderdurchblutung von Hirnarealen langfristig zum Absterben von Hirnzellen. Dies ist meist durch die Stenose eines vorgeschalteten Gefäßes bedingt. Dabei ist der initiale klinische Defekt durch ein minderdurchblutetes Gebiet gekennzeichnet, welches im Anfangsstadium noch reversibel seine Funktion verliert. Diesen Bereich nennt man die Penumbra. Mit der Zeit wandelt die Penumbra sich jedoch zu irreversibel geschädigten Gewebe um, sodass eine frühzeitige Perfusion notwendig ist, um die Normalfunktion des Gehirns wiederherzustellen. (Campbell et al., 2019)

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Im Jahre 2017 betrug die globale Prävalenz des Schlaganfalls 104,2 Millionen Menschen, wobei davon 82,4 Millionen einen ischämischen und 27,2 Millionen einen hämorrhagischen Schlaganfall erlitten. Global gesehen zeigte sich in der

Prävalenz des ischämischen Schlaganfalls ein Anstieg um 16,1% im Vergleich von 2007 zu 2017. Länder in Osteuropa und Zentral- sowie Ost-Asien haben die höchste Prävalenz für den ischämischen Schlaganfall. (Virani et al., 2020)

In Deutschland ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache nach Herzinfarkt und Krebserkrankungen. Die Mortalität beträgt 20%. In 30% der Fälle resultiert langfristig eine bleibende Behinderung. Zusätzlich wird der Schlaganfall als häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit angegeben. (Berlit, 2014)

Es wird erwartet, dass die absolute Inzidenz des Schlaganfalls durch die alternde Bevölkerung weiter ansteigt. 90% der Schlaganfälle sind verknüpft mit beeinflussbaren Risikofaktoren. Der größte Risikofaktor, sowohl für den ischämischen als auch den hämorrhagischen Schlaganfall, ist Bluthochdruck. Daneben haben Rauchen, Diabetes, Hyperlipoproteinämie und physische Inaktivität einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung eines Schlaganfalls. Darüber hinaus ist das Vorhofflimmern ein spezifischer Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall und führt häufig zu schädlicheren Verläufen. (Campbell and Khatri, 2020)

1.1.3 Blutversorgung des Gehirns

Die Gefäßversorgung des Gehirns besteht aus vier Arterien: den beiden Karotiden und den beiden Vertebralarterien. Grundsätzlich wird in ein vorderes (Karis-Media-Anterior) und ein hinteres (Vertebris-Basilaris-Posterior) Versorgungsgebiet unterteilt. Der Circulus arteriosus Willisii bildet in der Regel die entscheidende Anastomose zwischen den vier Hauptarterien an der Schädelbasis. Seine anatomische Form ist besonders wichtig für die weitere Durchblutung beim Auftreten eines Schlaganfalls. (Ringleb et al., 2016a)

Das vordere Versorgungsgebiet besteht aus der Arteria carotis interna (ICA) und ihren verschiedenen Abschnitten. Nach Eintritt der ICA in den Sinus Cavernosus bildet sie eine Schleife, Karotissiphon genannt. Die A. Ophthalmica entspringt diesem Karotissiphon und bildet Anastomosen zu Ästen der A. carotis externa (ECA). Anschließend zweigen die A. communicans posterior (Pcom) und die Arteriae chordea anterior ab, die jeweils Verbindungen zu Ästen der hinteren Zirkulation haben. In ihre beiden Endäste, die A. cerebri media (MCA) und die A.

cerebri anterior (ACA), mündet die ICA am Karotis-T. Durch die A. communicans anterior (Acom) verfügen die beiden ACA über eine Verbindung zueinander, die eine der häufigsten Lokalisationen für Aneurysmen darstellt. (Ringleb et al., 2016a)

Die hintere Zirkulation wird aus den beiden Aa. vertebrales (VA) gebildet. Sie schließen sich am Übergang von Medulla Oblongata zur Brücke zur A. basilaris (BA) zusammen und geben vorher die Äste für die A. spinalis anterior und die beiden Aa. cerebelli posteriores inferiores (PICA) ab. Diese Konfiguration unterliegt immer Normvarianten. Die BA gibt direkte Äste zum Hirnstamm ab und versorgt über die Aa. cerebellares superiores (SUCA) Teile des Kleinhirns, Mittelhirns und der Brücke. Letztendlich teilt sich die BA in die beiden Aa. cerebri posteriores (PCA) auf. Diese sind über die Pcom mit dem Karotisstromgebiet verbunden. (Ringleb et al., 2016a)

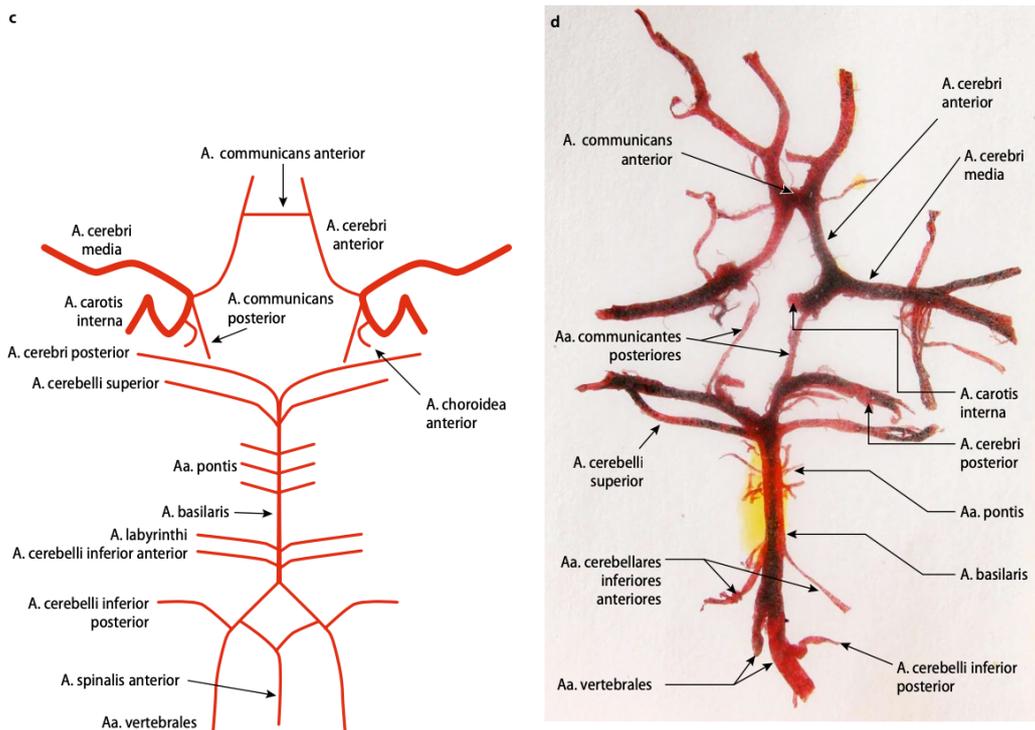


Abbildung 1 Blutversorgung des Gehirns S.178 (Huggenberger, 2019)

1.1.4 Ätiologie und Klassifikation

Die meisten ischämischen Schlaganfälle sind thromboembolischer Genese, wobei als Hauptgründe für die Embolie die Atherosklerose der großen Gefäße sowie Herzkrankheiten, insbesondere das Vorhofflimmern, gelten. Eine weitere Ursache für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalles ist die Mikroangiopathie, die insbesondere mit einem erhöhten Blutdruck sowie Diabetes Mellitus assoziiert ist und besonders häufig in Asien auftritt. Weniger häufig, aber öfters bei jungen Menschen auftretend, sind die arterielle Dissektion, die Vaskulitis, das persistierende Foramen ovale und hämatologische Krankheiten. Die Ursache des ischämischen Schlaganfalls ist wichtig, da sie zu therapeutischen Strategien führen kann, die erneute Schlaganfälle verhindern. (Campbell et al., 2019)

Zur ätiologischen Einteilung von Schlaganfällen dient die *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) mittlerweile als Standardklassifikation. Sie unterscheidet dabei fünf Grundtypen von Hirninfarkten, die durch die jeweiligen Befunde zugeordnet werden können. Die fünf Hauptgruppen sind die Makroangiopathie, die kardiale Embolie, die Mikroangiopathie, andere Ursachen (z.B. Dissektion, Vaskulitis, Gerinnungsstörungen) sowie die unklare Ätiologie. (Adams et al., 1993)

Bei der Makroangiopathie kommt es durch atherosklerotische Veränderungen der Gefäße zur Stenose. Dabei sind zu 60% die Karotisgabel, zu 20% die Vertebralarterien und zu 20% die intrakraniellen Gefäße betroffen. Lakunäre Herzinfarkte entstehen durch zerebrale Mikroangiopathien, die durch Hyalinose und Arteriosklerose ausgelöst werden. Kardiale Embolien werden durch Herzrhythmusstörungen hervorgerufen, wobei hier insbesondere das Vorhofflimmern ursächlich ist. Dissektionen betreffen in erster Linie die Aa. Carotis oder die VA und sind meist traumatisch bedingt. (Berlit, 2014)

Zusätzlich erweitert die ASCOD- Klassifikation (A – atherosclerosis/large vessel disease, S – small vessel disease, C – cardiac source, O – other cause, D – dissection) die Einteilung durch ein *Grading*, wodurch verschiedene koexistierende Ursachen evidenzbasiert eingeordnet werden können. (Amarenco et al., 2013)

Neben der ätiologischen Einteilung können Schlaganfälle auch nach der Pathogenese (thrombotisch, embolisch, hämodynamisch), nach dem zeitlichen Verlauf (transiente ischämische Attacke, Hirninfarkt), nach dem Schweregrad (*minor stroke*, *major stroke*, maligner Hirninfarkt), nach der Lokalisation (vorderes oder hinteres Hirnstromgebiet, kortikal, subkortikal) oder nach der Morphologie (Leukoaraiosis, lakunärer Hirninfarkt, hämodynamisch induzierter Hirninfarkt, Territorialinfarkt, maligner Hirninfarkt) gegliedert werden. (S. Wolff, 2010)

1.1.5 Diagnostik

Um Gegenmaßnahmen effektiv durchführen zu können spielt die Zeit bei der Diagnostik von Schlaganfällen eine entscheidende Rolle. „*Time is brain*“ gilt dabei stets als Leitsatz. Obwohl die Diagnose Schlaganfall ausschließlich von Spezialisten gestellt wird, haben bis zu 20% der Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall eigentlich eine andere Diagnose. (Warlow et al., 2003)

Hennerici und Kern empfehlen in ihrer „Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie bei Verdacht auf einen Schlaganfall“ eine unverzügliche diagnostische Klärung durchzuführen. Die Bestimmung der Erkrankung, insbesondere die Unterscheidung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall, kann nicht ausschließlich klinisch erfolgen, sondern muss zwingend mit einer Form der Bildgebung ergänzt werden. In der Notaufnahme sollten die Vitalfunktionen überprüft und eine symptomzentrierte Anamnese sowie Befunderhebung durchgeführt werden. Zu den Standardmaßnahmen in der Diagnostik während der Akutphase gehört eine zerebrale Bildgebung, ein 12-Kanal- EKG und eine Basis- Labordiagnostik. Zur Basisdiagnostik werden Blutzucker, Elektrolyte, Nierenwerte, Blutbild, Blutgerinnung und der Lipidstatus erhoben. Auf der *Stroke Unit* werden dann zusätzlich Ätiologie-relevante Parameter erhoben, sodass die Labordiagnostik dort umfassend erweitert wird. (siehe Abbildung 1) Bei der Medikamentenanamnese ist die eventuelle Einnahme von Antikoagulanzen genau zu evaluieren. (Hennerici and Kern, 2017)

Tabelle 1
Laboruntersuchungen.

Parameter	Situation
bei allen Patienten [Blutzucker [Elektrolyte [Nierenwerte [Blutbild (inkl. Thrombozytenzahl) [INR [Lipidstatus: Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, ggf. Lp(a)	vor bzw. bei der Aufnahme in die Klinik
bei ausgewählten Patienten [Herzenzyme (hs-Troponin) [aPTT [Trombinzeit [Ecarinzeit [Leberwerte [Toxikologisches Screening [Blutalkohol [Schwangerschaftstest [Blutgasanalyse [TSH	bei Aufnahme in die Klinik
Bei ausgewählten Patienten Kontrollparameter: [Herzenzyme (hs-Troponin) [Blutzucker, HbA1c [Lipide [Gerinnungsparameter Ätiologie-relevante Parameter: [<i>Koagulopathien:</i> AT-, III, Protein-C-, Protein-S-Defekte, F-V-Leiden und Prothrombin-Gen-Mutationen, APC-Resistenz [<i>Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom:</i> Lupus-Antikoagulans-Antikardiolipin-, Anti-β ₂ -Glykoprotein-Antikörper [<i>Vaskulitiden</i> [<i>Sekundäre Form:</i> Erregernachweis (z.B. Borrelien, Lues, Mykoplasmen, Chlamydien, Herpesgruppe (VZV, CMV, Hepatitis B/C), HIV, Toxoplasmose, Zystizerkose) oder bei Verdacht auf SLE, Morbus Wegener, Churg-Strauss-Syndrom: ANA, anti-ds-DNA, ENA, Komplement, ANCA, Kryoglobuline [<i>Primäre Form:</i> Biopsie (z.B. Meningen, A. temporalis), Liquor [<i>Sichelzellenanämie:</i> Hämoglobin-E-Phorese, Gentest [<i>Toxikologie:</i> Drogen-Screening	auf der Stroke Unit

Abbildung 2 Relevante Laborparameter & Aufnahmesituation (Hennerici und Kern, 2017)

Zur Einordnung des klinischen Befundes sollte eine Schlaganfall-Skala genutzt werden. Maßgebend ist hier die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Der NIHSS beruht auf einem Punktesystem, welches anhand von 11 verschiedenen Parametern erstellt wird und zur Einschätzung der Schwere des Schlaganfalls dient. Der Schlaganfall ist umso schwerer, je höher die Punktzahl wird, wobei 42 die Maximalpunktzahl beträgt. Folgende fokal neurologische Defizite werden dabei erfasst: Bewusstseinslage (Vigilanz), Orientierung, Okulomotorik, Befolgung von Aufforderungen, Gesichtsfeldgröße, Fazialisparese, Motorik der Arme, Motorik der Beine, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und die Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect). (Kwah and Diong, 2014)

Die zerebrale Bildgebung dient in der Erstdiagnostik des ischämischen Schlaganfalls, neben dem Ausschluss einer zerebralen Blutung, der Erkennung von infarziertem Hirngewebe, ischämischen Risikozonen und eines möglichen Gefäßverschlusses oder -stenose. Die kraniale Computertomographie (cCT) zeigt erst etwa zwei Stunden nach Symptombeginn die typischen Infarktfrühzeichen: Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes, verstrichene Sulci sowie das hyperdense Mediazzeichen. Die Ausdehnung des Infarktes im CT kann mithilfe des *Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score* (ASPECTS) erfolgen. (Hennerici and Kern, 2017)

Der ASPECTS Score dient dazu, das Ausmaß eines Schlaganfalls frühzeitig zu erfassen. Der quantitativ-topographische Score wird bei Patienten mit Verschluss der MCA angewandt. Das Mediaterritorium wird hierbei in zehn Segmente eingeteilt und für jede infarzierte Region wird ein Punkt vom Ausgangsscore abgezogen. Ein niedriger ASPECTS Score zeigt somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines großen Infarktes an. (Barber et al., 2000)

Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss sollte eine computertomographische Angiographie (CTA) oder alternativ eine Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Die systemische Thrombolyse sollte ohne Zeitverzug vor der Angiographie begonnen werden. Die CTA sollte

bei Infarkten im vorderen Kreislauf ab einem NIHSS Score ≥ 6 durchgeführt werden. (Hennerici and Kern, 2017)

Innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn sind das CT und das MRT zur Indikationsstellung bei der systemischen Thrombolyse gleichwertig. Nach 4,5 Stunden oder bei unklarem Symptombeginn, beziehungsweise nicht eindeutigen klinischen Symptomen, sollte das MRT bevorzugt zur Diagnostik genutzt werden. (Hennerici and Kern, 2017)

Die *fluid attenuated inversion recovery* Sequenz (FLAIR) des MRT kann bei Patienten mit unklarem Symptombeginn durch das Fehlen einer Hyperintensität als Hilfe dienen, um den Zeitpunkt des Symptombeginns einzugrenzen. Die *WAKE-UP* Studie hat gezeigt, dass die intravenöse Thrombolyse anhand einer Mismatch Bildgebung bei unbekanntem Symptombeginn zu einem besseren funktionellem Langzeitergebnis führt. (Thomalla et al., 2018)

1.1.6 Bildgebung in der Schlaganfalldiagnostik

Die Standarddiagnostik zur zerebralen Bildgebung beim akuten Schlaganfall wird mithilfe des nativen CT durchgeführt. Mithilfe des CT können frühe ischämische Läsionen nachgewiesen werden. Ebenfalls dient es dazu frühe Infarktzeichen und schlecht kollateralisierte Ischämien zu identifizieren sowie Aussagen über Ort, Art, Alter und Ausdehnung des Infarktes treffen zu können. Die CT-Angiographie hilft bei der Darstellung kleinerer Gefäßstrukturen und der leptomeningealen Kollateralisierung. Die Präferenzen dieser Bildgebung liegen in der Geschwindigkeit der Untersuchung, der geringen Invasivität und der Möglichkeit der flexiblen, dreidimensionalen Darstellung aus beliebigen Blickwinkeln. Frühe Infarktzeichen können im CT bei Territorialinfarkten schon nach zwei Stunden erkannt werden. Dazu gehören insbesondere das hyperdense Medienzeichen (Thrombuskontrast im betroffenen Gefäß), die frühe Hypodensität und der Verlust der Differenzierung von grauer und weißer Substanz auf Basalganglien- oder Kortextniveau. (Ringleb et al., 2016a)

Im Gegensatz zum CT gibt es bei der MRT verschiedene Sequenzen, die bei der Schlaganfalluntersuchung kombiniert werden. So gibt es eine diffusionsgewichtete Sequenz (DWI), eine Perfusionuntersuchung (PWI), eine MR-Angiographie (MRA) sowie eine FLAIR-Sequenz. Der große Vorteil der MRT im Vergleich zum CT liegt in der hohen Sensitivität der DWI für frühe ischämieinduzierte Veränderungen sowie der möglichen Perfusionsdarstellung des gesamten Hirnapparates. Mithilfe des MRT ist es zusätzlich möglich über das „Mismatch“ zwischen Perfusions- und Diffusionsstörung ein Korrelat der Penumbra abzubilden. Das hilft eine MRT-basierte Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster durchzuführen. (Thomalla et al., 2009)

Die „Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution“ (DEFUSE)-Studie bestätigte das Perfusion-Diffusions-Mismatch Konzept dadurch, dass Patienten mit einer frühen Reperfusion mit einem Mismatch-Profil häufiger einen günstigeren klinischen Krankheitsverlauf zeigten als Patienten ohne Mismatch-Profil. (Albers et al., 2006)

1.1.7 Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall sollte auf einer spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit) stattfinden. Im Vergleich zu einer herkömmlichen Klinik ist die Mortalität, das Risiko einer Abhängigkeit und die Notwendigkeit einer Weiterbetreuung in einem Pflegeheim erheblich reduziert. Dieser Effekt ist unabhängig von dem Patientenalter, dem Patientengeschlecht, der anfänglichen Schlaganfallschwere und der Art des Schlaganfalls. (Langhorne and Ramachandra, 2020)

Allgemein setzt sich die Behandlung des akuten Schlaganfalls aus fünf Punkten zusammen: der Basistherapie; der spezifischen Behandlung; der frühen Sekundärprophylaxe; der Erkennung, Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen sowie den frühen rehabilitativen Therapien. (Vas et al., 2014)

Die Basistherapie beinhaltet die Überwachung des neurologischen Status und der Vitalfunktionen. Bei Patienten mit schweren Schlaganfällen sollten die Atem-

wege freigehalten und eine Oxygenierung durchgeführt werden. Solange bei Hypertonus die Blutdruckwerte nicht im kritischen Bereich sind, sollten keine Maßnahmen zur Senkung des Blutdruckes in der Akutphase durchgeführt werden, es sei denn, es wird eine Lysetherapie durchgeführt. Erst nach einigen Tagen wird mit einer Blutdrucknormalisierung begonnen. Insulingaben dienen der Senkung erhöhter Blutzuckerwerte von über 200 mg/dl. Die Körpertemperatur wird ab Erhöhungen über 37,5 Grad Celsius antipyretisch behandelt. Zusätzlich sollte der Elektrolytstatus kontrolliert und bei Bedarf entsprechend ausgeglichen werden. (Vas et al., 2014)

In der Akuttherapie kann innerhalb von 48h Aspirin gegeben werden, welches das Risiko eines wiederkehrenden Schlaganfalles reduziert und das Ergebnis verbessert. Der Erfolg ist geringer als mit rekanalisierenden Maßnahmen, jedoch ist Aspirin großflächig verfügbar und kostengünstig. Die Kombination aus Aspirin und Clopidogrel innerhalb von 12 Stunden bei einem leichten Schlaganfall, für einen Zeitraum von drei Wochen, reduziert das Risiko eines erneuten Schlaganfalls bei Hochrisikopatienten. (Campbell et al., 2019)

Die spezifische Behandlung schließt sich der Basistherapie an und umfasst sowohl medikamentöse als auch mechanische Rekanalisierungsvorgänge. Ziel der spezifischen Behandlung ist es, die Penumbra, also das noch nicht irreversibel geschädigte Hirnareal, durch Wiederherstellung der Durchblutung zu retten. Laut der Leitlinie für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wird die intravenöse thrombolytische Therapie mit *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) in der Dosis 0,9 mg/kg Körpergewicht innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfenster ohne obere Altersgrenze durchgeführt. Da die Behandlung zeitabhängig ist, sollte sie so schnell wie möglich begonnen werden. (Ringleb et al., 2016b) Das rtPA spaltet Plasminogen zu Plasmin. Das Plasmin baut dann das Fibrin ab, sodass der Thrombus aufgelöst wird. Plasmin wird schnell von Antiplasmin abgebaut, sodass es außerhalb des Thrombus nur eine kurze Halbwertszeit besitzt. (Campbell et al., 2019)

In Deutschland darf die Thrombolyse nur von einem in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildetem Facharzt durchgeführt werden. Bei Patienten mit niedrigem (<50 mg/dl) oder erhöhtem (>400 mg/dl) Blutglucosespiegel, bei Patienten mit schweren Infarkten (NIHSS >25) und bei Patienten mit starker Hypertonie (RR > 185/110 mmHg) sollte keine Lysetherapie durchgeführt werden. Mögliche Komplikationen bei rtPA-Therapie sind zum Beispiel Blutungen oder ein angioneurotisches Ödem. Trotz schlechterer Prognose bei Vorliegen früher Ischämiezeichen, wie Gewebshypodensitäten, hyperdensen Arterienzeichen und Schwellungen, ist die Thrombolyse im 6-Stunden-Zeitfenster vorteilhaft und sollte trotzdem erfolgen. Nach viereinhalb Stunden kann die intravenöse Thrombolyse als Heilversuch erfolgen. Auch bei Einnahme von Antikoagulanzen kann die Thrombolyse, je nach individueller Abwägung, durchgeführt werden. (Ringleb et al., 2016b)

Bei der mechanischen Thrombektomie (MT) wird der Thrombus in den Arterien aktiv mithilfe eines Katheters geborgen. Heutzutage werden dafür hauptsächlich sogenannte Stentretreiver genutzt. Diese werden innerhalb des Thrombus platziert und für wenige Minuten belassen. Sie expandieren daraufhin und können anschließend mit dem Thrombus heraus manövriert werden. Alternativ werden Absaugkatheter (Aspirationskatheter) benutzt. (Berlis, 2011)

Um die Indikation zu stellen, sollten potenzielle Patienten einer Gefäßdiagnostik in Form von CTA oder MRA unterzogen werden. Laut der Leitlinie von 2015 ist die MT besonders bei arteriellem Gefäßverschluss im anterioren Kreislauf bis zu sechs Stunden nach Auftreten der ersten Symptome indiziert. Ergänzend sollten die Patienten bei fehlender Kontraindikation auch mit rtPA behandelt werden. Auch nach sechs Stunden kann der Vorgang bei bestimmten Patienten noch wirksam sein. Zur Risikodarstellung können dabei die CTP und CTA herangezogen werden. Die door-to-groin-time, sprich die Zeit zwischen dem Eintreffen in der Klinik und der Leistenpunktion, sollte maximal 90 Minuten betragen. Nach der Leistenpunktion bis zur Thrombektomie sollten im Optimalfall maximal 30 Minuten vergehen. (Ringleb et al., 2016b)

Die Zeit ist essenziell, um den maximalen Therapieerfolg der MT ausschöpfen zu können. So konnten Saver et al. in ihrer Studie zeigen, dass von 390 Patienten,

bei denen eine vollständige Reperfusion durch MT erreicht werden konnte, jede 1-stündige Zeitverzögerung der Behandlung mit einem höheren Behinderungsgrad sowie einer geringeren funktionellen Unabhängigkeit einherging. (Saver et al.)

Neuere Studien zeigen, dass eine wirksame und sichere MT auch 6-24 h nach Symptombeginn unter diagnostischer Abklärung mit einem kontrastmittelfreien CT stattfinden kann. (Olthuis et al., Bendszus et al.)

1.2 Mechanische Thrombektomie

1.2.1 Wissenschaftliche Einordnung

Ein positiver Einfluss der intraarteriellen Therapie zeigte sich bereits in den 90iger Jahren in der PROACT II Studie. Hier wurde Pro-Urokinase als Thrombolytika bei Verschlüssen der MCA genutzt. Es zeigte sich zwar eine erhöhte Anzahl von Blutungen, jedoch wurde deutlich, dass bei einer Behandlung mit Pro-Urokinase innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik der Gesundheitszustand der Patienten nach 90 Tagen signifikant verbessert war. (Furlan et al., 1999)

Die Pro-Urokinase wurde nicht zugelassen und verschwand wieder vom Markt. (Ringleb et al., 2016b)

Dieser rein pharmakologische Therapieansatz wurde daraufhin nicht weiterverfolgt und durch das Prinzip eines mechanischen Thrombektomieverfahrens ersetzt. Schon 2007 zeigten Rha und Saver in ihrem systematischen Review, dass bei rekanalisierten Patienten im Vergleich zu nicht rekanalisierten Patienten sowohl eine bessere funktionelle Gesundheit als auch eine geringere Mortalität nach drei Monaten bestand. (Rha and Saver, 2007)

Die ersten 2013 veröffentlichten Studien ergaben, dass die MT im Vergleich zur bisherigen Therapie mit rtPA zu keinem besseren Outcome führe. (Broderick et al., 2013, Ciccone et al., 2013)

Ringleb gibt als mögliche Ursachen für diesen Sachverhalt einen zu großen Zeitraum zwischen Symptombeginn bis zur Rekanalisation sowie die Auswahl unge-

eigneter Patienten (bspw. zu große Infarktkerne, zu wenig rettbares Risikogewebe) für die MT an. Zusätzlich wurden in der IMS III Studie nur bei 1% der Patienten Stent-Retriever genutzt, die sich später als produktivstes Werkzeug für die Rekanalisation herausstellten. (Ringleb et al., 2016b)

Fünf unabhängig voneinander veröffentlichte Studien brachten 2015 die Evidenz für die Wirksamkeit der MT. (Berkhemer et al., 2015, Goyal et al., 2015, Campbell et al., 2015, Saver et al., 2015, Jovin et al., 2015)

Zur Aussage über die Wirksamkeit der Maßnahmen wird in allen Studien die modifizierte Rankin Skala (mRS) genutzt. Die mRS gibt als standardisierte Maßzahl das Ausmaß der Behinderung von Patienten nach dem Erleiden eines Schlaganfalls an. Auf einer Skala von Grad 0 bis 6 wird dabei die vollständige Gesundheit bis zum Tod beschrieben. (Banks and Marotta, 2007)

Das Level 0 beschreibt einen symptomlosen Patienten. Das Level 1 beschreibt einen Patienten ohne relevante Beeinträchtigungen, der trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt seine Alltagsaktivitäten verrichten kann. Dem 2. Level werden Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung zugeordnet, die sich zwar ohne fremde Hilfe versorgen können, jedoch im Alter eingeschränkt sind. Level 3 beschreibt Patienten mit einer mittelschweren Beeinträchtigung, die Hilfe im Alltag benötigen, aber ohne Hilfe gehen können. Level 4 impliziert eine höhergradige Beeinträchtigung, bei der die Patienten Hilfe bei der Körperpflege und beim Gehen benötigen. Level 5 werden Patienten mit einer schweren Behinderung zugeordnet, wobei die Patienten bettlägerig und inkontinent sind, sowie ständig pflegerische Hilfe benötigen. Level 6 ist gleichbedeutend mit dem Tod des Patienten. (Banks and Marotta, 2007)

Die MR CLEAN Studie war die erste und größte dieser Studien, die 500 randomisierte Patienten umfasste. Sechs Stunden nach Symptombeginn wurde hier spätestens mit der Leistenpunktion gestartet. Der durchschnittliche NIHSS-Score betrug im Schnitt 17 und umfasste somit hauptsächlich Patienten mit schwereren neurologischen Defiziten. Zu 82% wurden Stent Retriever genutzt und 87% der Patienten erhielten zusätzlich eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA. Einen mRS von 0-2 nach 90 Tagen hatten 33% der Patienten in der Interventionsgruppe

verglichen mit 19% in der Kontrollgruppe, die ausschließlich mit rtPA thrombolytisch wurden. Die Mortalität war in beiden Gruppen mit 21% in der interventionellen und 20% in der Kontrollgruppe nahezu identisch. (Berkhemer et al., 2015)

In der Folgestudie MR CLEAN LATE, die den Zeitraum der MT nach 6-24 h untersuchte, konnte, obwohl das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen erhöht war, ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der späten Intervention (Mortalität=24%) und der Kontrollgruppe (Mortalität= 30%) erfasst werden. (Olthuis et al.)

Die vier anderen Studien (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-Prime, REVASCAT) wurden nach Veröffentlichung der MR-CLEAN Ergebnisse unterbrochen und schließlich auch abgebrochen. Die Ergebnisse der Studien zeigten allesamt ein positives *Outcome* der MT. (Ringleb et al., 2016b)

In der ESCAPE Studie wurde insbesondere auf ein zeitoptimiertes Behandlungskonzept gesetzt. Der mRS nach 90 Tagen von 0-2 zeigte mit 53% in der Interventions- und 29% in der Kontrollgruppe eine deutliche Tendenz Richtung mechanischer Thrombektomie. Ebenso war die Mortalität in dieser Studie bei endovaskulär behandelten Patienten um 9 Prozentpunkte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. (Goyal et al., 2015)

Die neueren Studien TENSION und MR CLEAN-LATE unterstützen diese Tendenzen. Bei beiden erreichte der endovaskuläre mechanische Eingriff eine höhere Rate an Patienten mit einem mRS 90 von 0-2 als in der jeweiligen Kontrollgruppe, in der ausschließlich eine Lysetherapie durchgeführt wurde. Tension hat auch Patienten mit großem Infarktkern (ASPECTS 2-5) eingeschlossen. Die Mortalität war entweder ohne signifikanten Unterschied oder sogar niedriger als bei der Therapie mit rtPA. (Bendszus et al., Olthuis et al.)

1.2.2 Faktoren für eine erfolgreiche mechanische Thrombektomie

Die Patientenauswahl ist ein wichtiges Kriterium für die Entscheidung zur MT. Die Patienten sollten idealerweise noch keinen großen Infarktkern und einen mit CTA nachgewiesenen Verschluss der großen, proximalen hirnersorgenden Gefäße besitzen. Zusätzlich ist die Therapie bei Patienten indiziert, bei denen die intravenöse Lyse kontraindiziert oder nicht möglich ist (beispielsweise durch Antikoagulation). (Ringleb et al., 2016a)

Der entscheidendste Faktor für eine erfolgreiche Thrombektomie ist die Wiederherstellung der Perfusion. Zur Klassifizierung hat sich dafür die Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) -Klassifikation durchgesetzt. Die TICI-Klassifikation teilt die erzielte Durchblutung in 3 Grade ein. TICI 0 bedeutet dabei, dass nach mechanischer Rekanalisierung keine Perfusion vorhanden ist und kein anterograder Fluss distal des Verschlusses auftritt. Beim TICI 1 Befund ist ein kapillärer Fluss durch die Verschlussstelle mit minimaler Perfusion vorhanden, jedoch ohne Kontrastierung des distalen Gefäßbaums. TICI 2 wird in zwei Untergruppen unterteilt und beinhaltet eine partielle Perfusion, bei der der arterielle Gefäßbaum distal des Verschlusses zwar angiographisch kontrastiert wird, jedoch ist der Einstrom hier deutlich verzögert. Bei der Untergruppe TICI 2a sind nur maximal 50% des Gefäßterritoriums nach dem Verschluss kontrastiert. Die andere Untergruppe TICI 2b beinhaltet zwar eine komplette Kontrastierung des Gefäßterritoriums, jedoch mit deutlicher Verzögerung. TICI 3 stellt immer das Rekanalisationsziel dar und hat eine komplette Wiederherstellung der Perfusion ohne zeitliche Verzögerung zur Folge. Bei TICI 2c erfolgt eine partiell verlangsamte Perfusion. (Siehe Abbildung 3) (Schroth, 2013)

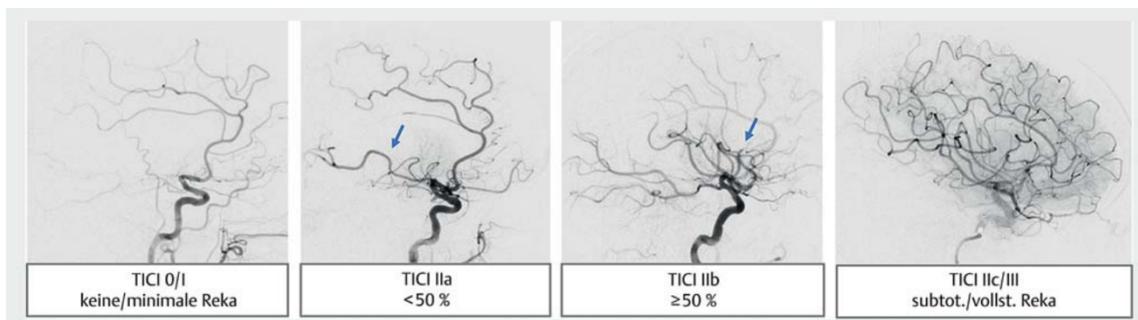


Abbildung 3 Klassifikation des Rekanalisationserfolges anhand der TICI- Klassifikation (Berkefeld and Keil, 2020)

Ursprüngliche Empfehlungen für die Zeitspanne der Behandlung legten ein Zeitfenster von 6 Stunden nach Symptombeginn fest. Die neueren Studien TENSION und MR CLEAN-LATE zeigten jedoch die Wirksamkeit der MT bis zu 24 Stunden nach Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome, vorausgesetzt die Bildgebung lässt auf reversibel geschädigte Hirnareale schließen. (Olthuis et al., Bendzus et al.)

Die Technik der Thrombektomie sollte auf jeden Patienten individuell angepasst werden. Faktoren hierfür sind: (1) die vaskuläre Tortuosität des Aortenbogens und der supra-aortalen Gefäße, (2) die anatomische Begebenheit der Zielläsion, (3) die Komplexität der Zielläsion, (4) die zugrunde liegende Ursache des Schlaganfalls, (5) das Auftreten von Tandem-Verschlüssen und (6) die Länge des Thrombus. (Samaniego et al., 2018)

Zur erfolgreichen Thrombektomie tragen maßgeblich die Stentretreiver bei. Es gibt verschiedene Konzepte für ihren Einsatz. Das „Solombra System“ wurde für die kombinierte Benutzung eines Solitaire-Stentretreivers mit dem Penumbra-Aspirationssystem entwickelt. Der Stentretreiver wird hier durch die Verschlussseite geleitet, während der Zugangskatheter distal in die MCA eingeführt wird. Während des Rückzugs des Stentretreivers wird eine Absaugung oder Aspiration im Penumbra-System durchgeführt, um eine bessere Entfernung des Blutgerinnsels zu gewährleisten. (Samaniego et al., 2018)

Bei der *A Direct Aspiration first Pass Technique* (ADAPT) wird ein Stentretreiver nur eingesetzt, wenn die Aspiration allein nicht ausreichend ist. Andere Techniken sind die *Ballon Guide Catheter Technique* (siehe Abbildung 3) oder die *Push and Fluff Technique*. (Samaniego et al., 2018)

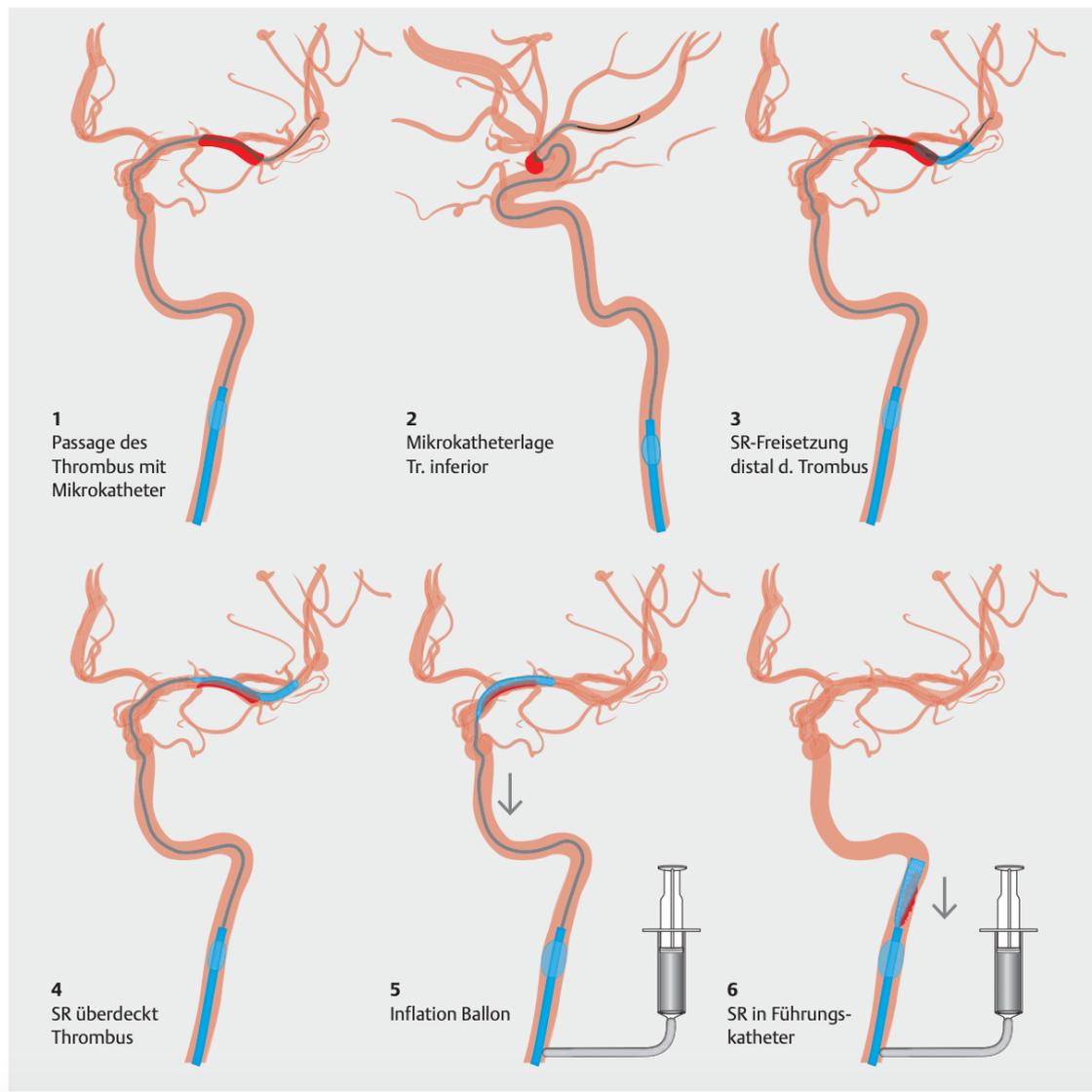


Abbildung 4 Standardisiertes Vorgehen bei der Thrombektomie mit Stent Retriever und Ballonführungskatheter (Berkefeld and Keil, 2020)

1.2.3 Frustrane vollständige Rekanalisation

Eine neuere Multicenter Analyse hat gezeigt, dass es bei bis zu 83% der Patienten zu einer erfolgreichen Rekanalisation bei MT kommt. (Flottmann et al.)

Trotzdem wird bei einem erheblichen Teil der Patienten eine s.g. *futile recanalization*, also eine frustrane vollständige Rekanalisation durchgeführt, die den Patienten trotz erfolgreicher MT mit einem schlechten langfristigen Gesundheitszustand zurücklässt. Eine Analyse von Van Horn et. al. hat gezeigt, dass ein schlechtes *Outcome* (mRS90 von 3-6) selbst bei 55% der Patienten mit vollständiger Rekanalisation (TICI 3) auftritt. (Van Horn et al., 2021)

Die Ursachen für die frustrane vollständige Rekanalisation sind nicht vollständig geklärt. Vermutet werden Zusammenhänge mit einer schlechten kollateralen Blutversorgung, subakuten erneuten Gefäßverschlüssen, großen minderdurchbluteten Hirnarealen, mikrovaskulären Engstellen sowie einer beeinträchtigten zerebralen Autoregulation. (Nie et al., 2018)

Um Patientengruppen frühzeitig zu erkennen, bei denen eine MT womöglich nicht den gewünschten Erfolg haben wird, wurde nach verschiedenen Anzeichen für eine frustrane vollständige Rekanalisation gesucht. Studien, die sowohl TIC12b als auch TIC13 als eine erfolgreiche MT anerkannten, zeigten, dass ein hoher NIHSS Score (> 10), ein hohes Alter (> 70 Jahre), das weibliche Geschlecht und ein Zeitverzug bei der MT zu einem erhöhten Risiko für eine frustrane vollständige Rekanalisation führen. (Lee et al., 2019, Nie et al., 2018, Hussein et al., 2018)

Da die Qualität der Rekanalisation, beschrieben durch die TIC1-Skala, der wichtigste modifizierbare Faktor bei der MT ist, darf der Unterschied zwischen einer TIC12b und einer TIC13 Thrombektomie nicht unbeachtet bleiben. Kaesmacher et al. konnten in ihrem systematischen Review zeigen, dass TIC13 Rekanalisationen mit einem besseren Outcome sowie besseren Sicherheitsprofilen als TIC12b Rekanalisationen assoziiert sind. (Kaesmacher et al., 2018)

Eine wichtige Studie zur Beziehung zwischen einer kompletten (TIC13) Rekanalisation und einem schlechten klinischen Outcome wurde von van Horn et al. am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführt. Trotz einer TIC13 Thrombektomie erlebten 54,5% der Patienten nach 90 Tagen einen schlechten Allgemeinzustand (mRS90 von 3-6). Auch hier wurden ein hohes Patientenalter und ein hoher NIHSS Score als Marker für ein schlechtes Outcome identifiziert. Zusätzlich wurde ein niedriger ASPECTS Score mit der frustranen vollständigen Rekanalisation in Verbindung gebracht. Die Studie zeigt, dass bei einem niedrigen ASPECTS (< 5) bei jungen Patienten (< 55 Jahre) mit einer TIC13 Rekanalisation eine deutlich bessere Prognose besteht als bei älteren Patienten (> 90 Jahre). (Van Horn et al., 2021)

Als weitere wichtige Parameter für die Erkennung einer frustranen vollständigen Rekanalisation zeigten Nawabi et al. in ihrer Studie, dass die intrakranielle Blutung, die als eine der wichtigsten Gründe für ein schlechtes klinisches *Outcome*

nach erfolgreicher Thrombektomie gilt, an drei Parametern vorhergesagt werden kann:

1. einem hohen CT- basierten *Net Water Uptake* (NWU), einem bildgebenden Biomarker der Aufschluss über die Größe von raumfordernden ischämischen Ödemen gibt
2. einem niedrigen ASPECTS
3. einem niedrigen Collateral Score, der Aufschluss über die Kollateraldurchblutung gibt (Nawabi et al., 2019)

1.3 Laborparameter

Laborparameter gehören bei jeder Krankendiagnostik zum medizinischen Standard und eignen sich aus diesem Grund besonders als potenzielle Marker zur Vorhersage eines positiven oder negativen Behandlungsergebnisses. Die Laborparameter, die wir in dieser Studie als potenzielle Marker ausgewählt haben (s.u.), gehören allesamt zur Standarddiagnostik bei Aufnahme der Patienten. Vergangene Studien haben bereits vereinzelt Zusammenhänge von Laborparametern und Misserfolg bei der MT erforscht.

Bekannt ist bereits, dass beispielsweise die Hyperglykämie und die Thrombozytenanzahl potenzielle Biomarker für ein schlechtes Outcome sind. (Gordon et al., 2018, Yang et al., 2019)

Su et al. konnten zusätzlich zeigen, dass ein hoher Cystatin C Wert als unabhängiger Marker für eine frustrane vollständige Rekanalisation dient. (Su et al., 2021)

Eine Studie von Yu et. al. erforschte den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der Leukozytenanzahl zum mittleren Thrombozytenvolumen. Das Ergebnis zeigte bei erhöhtem Verhältniswert aus den beiden Laborparametern einen unabhängigen Zusammenhang zu einer frustranen vollständigen Rekanalisation. (Yu et al.)

1.4 Fragestellung/Hypothese

Hintergrund dieser Studie ist das häufige Auftreten von negativen Krankheitsverläufen nach einer frustranen vollständigen Rekanalisation, wovon ca. 50% der Patienten betroffen sind. (Van Horn et al., 2021, Kaesmacher et al., 2018, Lee et al., 2019)

Ziel war es, herauszufinden ob laborchemische Parameter und Vorerkrankungen in einem Zusammenhang mit einem schlechten klinischen Ergebnis nach bestmöglicher Therapie (TICI 3) stehen und somit mögliche Prädiktoren für eine frustrane vollständige Rekanalisation zu finden. Mit einer frustranen vollständigen Rekanalisation ist die zwar erfolgreiche Rekanalisation des zuvor durch einen Thrombus verschlossenen Gefäßes zugleich aber auch die damit nicht erreichte neurologisch funktionelle Unabhängigkeit gemeint, die durch die MT angestrebt wurde.

Wir stellen die Hypothese auf, dass laborchemische Parameter mit dem klinischen Outcome, 90 Tage nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie (mRS 90), korrelieren.

2 Material & Methoden

2.1 Patienten

Es wurde eine retrospektive klinikinterne Datenanalyse mithilfe des Patientenregisters aus der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Neuro radiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) durchgeführt. Hier wurden alle erfolgreich rekanalisierten Patienten (TICI 3) im Zeitraum Juni 2015 bis April 2020 erfasst und nach bestimmten Einschlusskriterien differenziert, so dass sich eine finale Patientenzahl von n=208 ergab. Aufgrund des retrospektiven Designs und der Datenanonymisierung hielt die Ethikkommission ein Ethikvotum für nichtig.

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie waren folgende: (1) akuter ischämischer Schlaganfall durch einen großen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation, inklusive der ICA oder der MCA; (2) bekannter ASPECTS und NIHSS Score (3) vollständige Rekanalisation (definiert als TICI 3); (4) bekannter mRS90 nach Auftreten des Schlaganfalls; (5) ein pre-mRS ≤ 2 und (6) bekannte laborchemische Parameter, d.h. Blut-Glukosewert, Thrombozytenanzahl, Quick- Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

2.2 Untersuchungsverfahren

Die Patientendaten wurden anonymisiert aus der German Stroke Registry (GSR) vom UKE entnommen und über das Radiologie Informationssystem Centricity™ (Radiology Information System (RIS): GE Centricity™ RIS-i 6 (Version 6.0 /2017 /Boston, Massachusetts, USA) eingesehen und verarbeitet. Über das Klinik Informationssystem Soarian® (Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurden die oben beschriebenen Laborparameter erfasst. Das Informationssystem enthält alle Daten, Befunde und Diagnosen von Patienten, die am UKE in Behandlung waren.

In einem zweiten Schritt wurden zusätzlich die Vorerkrankungen aus der klinischen Dokumentation über das Soarian® entnommen. Die Informationen wurden

sowohl direkt aus dem Programm als auch aus dort gespeicherten Befunden und Arztbriefen gewonnen.

Folgende Vorerkrankungen gehörten dazu:

- zuvor aufgetretener Schlaganfall
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, Myokardinfarkt, Herzversagen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, tiefe Venenthrombose, Aneurysmen)
- akutes Nierenversagen
- Anämie
- Lungenerkrankungen
- Tumorerkrankungen
- Alkoholabusus und Nikotinabusus

Ebenfalls wurden die nach dem Schlaganfall neu aufgetretenen klinischen Zustände erfasst. Dazu gehörten:

- Endokarditis
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- Arterielle Hypertonie
- Herzrhythmusstörungen
- Pneumonie
- kardiopulmonales Versagen
- Multiorganversagen
- akutes Nierenversagen
- Infektionserkrankungen
- Koagulopathie

Separat wurde bei den Patienten aus der klinischen Dokumentation über Soarian® entnommen, ob Fieber diagnostiziert wurde (Temperatur >38,5 °Celsius) und die Aufenthaltsdauer auf der Stroke Unit oder der Intensivstation dokumentiert.

2.3 Ergebnisparameter

Entsprechend der Fragestellung dieser Dissertation wurde die Studienpopulation unterteilt. Als zentraler Bezugsparameter für das Ergebnis wurde der Wert des mRS90 gewählt. Mithilfe des mRS90 wurden die Patientendaten in zwei Gruppen dichotomisiert: Ein mRS90 von 0 bis 2 entsprach dabei einem positiven klinischen Verlauf, während ein mRS90 von 3 bis 6 einem eingeschränkten bis tödlichen und somit negativen klinischen Verlauf nach 90 Tagen entsprach (siehe Tabelle 1). Anhand dieser Gruppen wurden Ergebnisse für die erhobenen Daten verglichen.

Tabelle 1 Modifizierte Rankin-Skala (van Swieten et al., 1988)

Grad	Ausmaß der Behinderung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Behinderung, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
2	Leichte Behinderung, Einschränkungen im Alltag, kann sich aber ohne Hilfe versorgen
3	Mittelschwere Behinderung, hilfsbedürftig im Alltag, ohne Hilfe gehfähig
4	Höhergradige Behinderung, hilfsbedürftig bei der Körperpflege, nicht ohne Hilfe gehfähig
5	Schwere Behinderung, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent
6	Tod

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm R (R Core Team 2021 R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Version 4.0.5., Vienna, Austria).

Für normalverteilte Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben und mit dem Student-T-Test verglichen. Nicht normalverteilte Daten wurden mit Median und Interquartilsabstand angegeben und mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Kategorische Variablen sind als Anteile angegeben und wurden mit dem Fisher-Test verglichen. Der Zusammenhang zwischen den klinischen und radiologischen Parametern wurde mittels logistischer Regression berechnet, wobei ein negativer klinischer Verlauf ($mRS_{90} > 2$) nach drei Monaten als unabhängige Variable festgelegt wurde. In die logistische Regression wurden folgende Variablen mit aufgenommen:

- Laborparameter wie Thrombozyten, Glukose, Quick Wert, PTT, Kreatinin, GFR, CRP
- Demographische Daten wie Alter und Geschlecht
- Schlaganfall Parameter wie NIHSS und ASPECTS
- Fieber sowie die Anzahl der verbrachten Tage auf Intensivstation oder Stroke Unit

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Wir analysierten retrospektiv im Zeitraum von Juni 2015 bis April 2020 eine Gesamtanzahl von 800 Schlaganfallpatienten, die aufgrund eines Gefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation einer MT zugeführt wurden. Davon waren bei 768 Patienten sowohl der ASPECTS als auch der NIHSS Score bekannt. 307 von diesen Patienten hatten eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 3). Bei 259 dieser Patienten war zudem der mRS90 bekannt. Davon ist bei 236 Patienten der mRS vor dem Schlaganfall bei ≤ 2 gewesen. Nun kam es noch auf das Vorliegen der laborchemischen Parameter an, durch welche sich dann die endgültige Studienpopulation (n=208) zur weiteren Analyse bildete. Entsprechend verdeutlicht Abbildung 2 den Verlauf des Patienteneinschlusses anhand eines Flow Charts (siehe Abbildung 2).

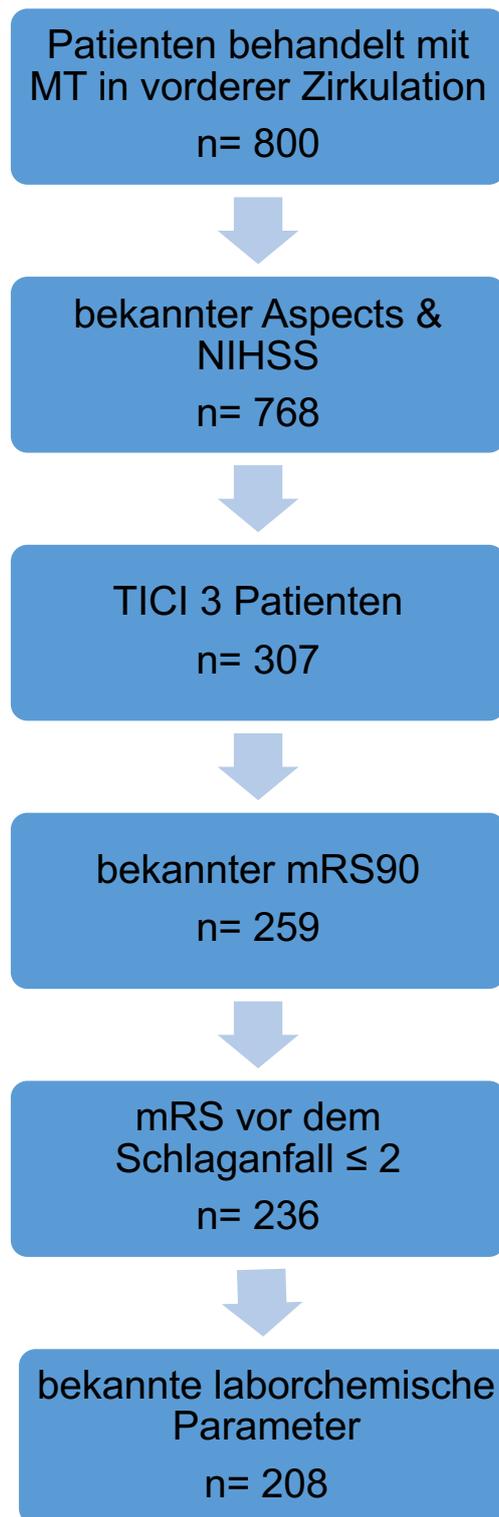


Abbildung 5 Auswahl des Patientenkollektivs anhand der Aufnahmekriterien

3.2 Grundsätzliche Charakteristik des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 74 Jahren (IQR 67-81). In der Gruppe mit positivem klinischem Verlauf (mRS90 \leq 2) waren die Patienten im Median mit 70 Jahren rund sieben Jahre jünger als in der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf, wo das Durchschnittsalter 77 Jahre betrug. 54% (n=113) des Patientenkollektivs waren männlich, wobei in der Gruppe mit positivem klinischem Verlauf (65%) prozentual mehr Männer vertreten waren als in der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf (45%).

Die Rate an frustranen vollständigen Rekanalisationen (mRS 90 von 3-6) lag im Gesamtkollektiv bei 54,3%. In den Vergleichsgruppen hatten 58% der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf einen rechtsseitigen Verschluss, während bei positivem klinischem Verlauf nur 41% der Patienten einen Verschluss auf der rechten Hemisphäre hatten.

Der durchschnittliche ASPECTS im Gesamtkollektiv betrug 8 (IQR 6-9) und der durchschnittliche NIHSS 15 (IQR 10-19). In der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf war der NIHSS mit 17 im Median um vier Punkte höher als in der Gruppe mit positivem klinischem Verlauf (NIHSS=13).

Ein mRS von 0 bei Aufnahme der Patienten war im Schnitt bei 82% (n=170) des Gesamtkollektivs vorhanden, wobei bei positivem klinischem Verlauf 96% (n=91/95) und bei negativem klinischem Verlauf nur 70% (n=79/113) diesen hatten. Die Basisdaten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Basisdaten der TICI 3 Patienten

	Alle (n= 208)	positiver klini- scher Verlauf (mRS90 0-2) (n=95)	negativer klini- scher Verlauf (mRS90 3-6) (n=113)
Demographie			
Alter bei Patientenaufnahme in Jahren, Median (IQR)	74 (67-81)	70 (62-78)	77 (71-84)
Geschlecht männlich, n(%)	113 (54%)	62 (65%)	51 (45%)
Seite des Gefäßverschlusses, rechts, n(%)	105 (51%)	39 (41%)	66 (58%)
Klinische Parameter			
mRS 0 bei Aufnahme, n(%)	170 (82%)	91 (96%)	79 (70%)
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)	15 (10-19)	13 (9-16)	17 (13-20)
ASPECTS bei Aufnahme, me- dian (IQR)	8 (6-9)	8 (7-9)	7 (6-9)
Bildgebung bei Aufnahme			
CT, n(%)	183 (88%)	80 (84%)	103 (91%)
MRT, n(%)	25 (12%)	15 (16%)	10 (9%)

3.3 Laborchemische Parameter und intensivmedizinische Behandlung des Patientenkollektivs

In Tabelle 3 sind die Median-Werte und der Interquartilsabstand für die laborchemischen Parameter und die intensivmedizinische Behandlung angegeben. Im Gesamtkollektiv betrug der Glukosewert im Median 122 mg/dl (IQR: 105-140) und war somit über dem Normbereich von 70-100 mg/dl. Die GFR war im Median 60 ml/min (IQR 57-81) und damit unterhalb des Normbereichs von 80-160 ml/min. Der CRP-Wert betrug im Gesamtkollektiv im Median 6 mg/l (IQR 5-13)

und überstieg somit den Normwert von 5 mg/l. Alle anderen Laborparameter befanden sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Vergleichsgruppen im Normbereich.

In der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf verbrachten die Patienten im Median zwei Tage auf der Intensivstation, während es null Tage bei positivem klinischem Verlauf waren. Auf der *Stroke Unit* betrug der Aufenthalt bei beiden Gruppen im Median fünf Tage.

Tabelle 3 Laborchemische Parameter und Intensivmedizinische Behandlung

	<i>Alle</i>	<i>positiver klinischer Verlauf</i>	<i>negativer klinischer Verlauf</i>
	<i>(n= 208)</i>	<i>(mRS90 0-2)</i> <i>(n=95)</i>	<i>(mRS90 3-6)</i> <i>(n=113)</i>
Laborchemische Parameter + Fieber			
<i>Thrombozyten/nl, Median (IQR)</i>	207 (167-247)	212 (168-232)	206 (165-263)
<i>Glukose, mg/dl, Median (IQR)</i>	122 (105-140)	118 (102-134)	122 (108-150)
<i>Quick Wert, %, Median (IQR)</i>	87 (70-99)	89 (75-101)	85 (67-95)
<i>PTT, sec, median (IQR)</i>	28 (26-32)	28 (26-32)	28 (26-32)
<i>Kreatinin, mg/dl, Median (IQR)</i>	0,92 (0,78-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
<i>GFR, ml/min, Median (IQR)</i>	60 (57-81)	62 (60-84)	60 (52,4-73)
<i>CRP, mg/l, Median (IQR)</i>	6 (5-13)	5 (5-8)	6 (5-16)
<i>Fieber, n (%)</i>	8 (4%)	3 (3%)	5 (4%)
<u>Intensivmedizinische Behandlung</u>			
<i>Tage auf Intensivstation, Median (IQR)</i>	0 (0-3)	0 (0-2)	2 (0-4)
<i>Tage auf Stroke Unit, Median (IQR)</i>	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (3-6)

3.4 Vorerkrankungen und klinische Zustände nach TICI 3 Rekanalisation

In Tabelle 4 sind die Verteilungen der Vorerkrankungen, aufgeteilt in positiven und negativen klinischen Verlauf, angegeben. Dort lassen sich Tendenzen für bestimmte Vorerkrankungen in Richtung des negativen mRS90 Ergebnisses erkennen. In der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf sind alle Vorerkrankungen bis auf den Nikotinabusus häufiger oder genauso oft vertreten wie in der Gruppe mit positivem klinischem Verlauf. Der vorangegangene Schlaganfall als Vorerkrankung ist prozentual fast doppelt so häufig in der negativen Testgruppe (25%) im Vergleich zur positiven Gruppe (12%).

Tabelle 4 Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	<i>Positiver klinischer Verlauf (mRS90 0-2) (n=95)</i>	<i>negativer klinischer Verlauf (mRS90 3-6) (n=113)</i>
<i>Vorerkrankungen vorhanden, n(%)</i>	91 (96%)	111 (98%)
<i>Vorangegangener Schlaganfall, n(%)</i>	11 (12%)	28 (25%)
<i>Kardiovaskuläre Erkrankungen, n(%)</i>	79 (83%)	100 (89%)
<i>Arterielle Hypertonie, n(%)</i>	74 (78%)	95 (84%)
<i>Koronare Herzkrankheit, n(%)</i>	14 (15%)	17(15%)
<i>Herzrhythmusstörungen, n(%)</i>	27 (28%)	39 (35%)
<i>Herzklappenerkrankungen, n(%)</i>	10 (11%)	14 (12%)
<i>Myokardinfarkt, n(%)</i>	4 (4%)	7 (6%)
<i>Herzversagen, n(%)</i>	2 (2%)	8 (7%)
<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n(%)</i>	4 (4%)	7 (6%)

<i>Tiefe Venenthrombose, n(%)</i>	3 (3%)	7 (6%)
<i>Aneurysma n(%)</i>	1 (1%)	2 (2%)
<i>Akutes Nierenversagen, n(%)</i>	1 (1%)	4 (4%)
<i>Anämie, n(%)</i>	5 (5%)	9 (8%)
<i>Lungenerkrankungen, n(%)</i>	6 (6%)	12 (11%)
<i>Alkoholabusus, n(%)</i>	2 (2%)	3 (3%)
<i>Nikotinabusus, n(%)</i>	16 (17%)	9 (8%)
<i>Tumorerkrankungen, n(%)</i>	16 (17%)	28 (25%)

In Tabelle 5 sind die Verteilungen der klinischen Zustände nach TICI 3 Rekanalisation, aufgeteilt in positiven und negativen klinischen Verlauf, angegeben. In der Gruppe mit negativem Verlauf sind alle klinischen Zustände prozentual häufiger vertreten als in der Gruppe mit positivem Verlauf. Die Pneumonie, das kardiopulmonale Versagen und die Infektionserkrankungen sind als klinische Folgezustände nach TICI 3 Rekanalisation prozentual fast dreimal so häufig in der Gruppe mit negativem klinischem Verlauf (17-19%) im Vergleich zur Gruppe mit positivem klinischem Verlauf (6%) vertreten.

Tabelle 5 Klinische Zustände nach TICI 3 Rekanalisation

Klinische Zustände nach TICI 3 Rekanalisation	Positiver klinischer Verlauf (mRS90 0-2) (n=95)	negativer klinischer Verlauf (mRS90 3-6) (n=113)
<i>Endokarditis</i>	3 (3%)	5 (4%)
<i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i>	66 (70%)	96 (85%)
<i>Arterielle Hypertonie</i>	75 (79%)	94 (83%)
<i>Herzrhythmusstörungen</i>	37 (39%)	54 (48%)
<i>Pneumonie</i>	6 (6%)	21 (19%)
<i>Kardiopulmonales Versagen</i>	6 (6%)	20 (18%)
<i>Multiorganversagen</i>	1 (1%)	5 (4%)
<i>Akutes Nierenversagen</i>	1 (1%)	3 (3%)
<i>Infektionserkrankungen</i>	6 (6%)	19 (17%)
<i>Koagulopathie</i>	1 (1%)	9 (8%)

3.5 Logistische Regressionsanalyse mit Quotenverhältnis und P- Wert

In Tabelle 6 ist die logistische Regressionsanalyse inklusive der P- Werte dargestellt. Eine negative klinische Prognose ging signifikant mit dem hohen Alter (OR= 1.09, CI= 1.04-1.14, p-Wert= 0.001), den Tagen auf der Intensivstation (OR= 1.28 CI= 1.11-1.54, p-Wert= 0.003) und einem niedrigeren ASPECTS (OR= 0.72 CI= 0.55-0.93, p-Wert=0.017) einher. Geschlecht, Thrombozyten, Glukose, Quick

Wert, PTT, Kreatinin, GFR, CRP und die Tage auf der Stroke Unit hatten keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Prognose.

Tabelle 6 Logistische Regression mit Odds Ratio und P-Werten für die untersuchten Daten

<i>Daten</i>	<i>OR</i>	<i>CI</i>		<i>p- Wert</i>
		<i>2,5%</i>	<i>97,5%</i>	
<i>Alter, Jahre</i>	1.09	1.04	1.14	0.001*
<i>Geschlecht, m</i>	0.54	0.23	1.25	0.149
<i>NIHSS</i>	1.06	0.97	1.15	0.207
<i>ASPECTS</i>	0.72	0.55	0.93	0.017*
<i>Thrombozyten</i>	1.00	1.00	1.01	0.951
<i>Glukose</i>	1.00	0.99	1.01	0.513
<i>Quick Wert</i>	0.99	0.97	1.02	0.628
<i>PTT</i>	0.98	0.93	1.02	0.265
<i>Kreatinin</i>	0.95	0.35	2.83	0.914
<i>GFR</i>	0.46	1.10	1.90	0.293
<i>CRP</i>	1.00	0.99	1.02	0.562
<i>Fieber</i>	3.44	0.51	27.79	0.218
<i>Tage auf Intensivstation</i>	1.28	1.11	1.54	0.003*
<i>Tage auf Stroke Unit</i>	1.04	0.88	1.26	0.636

(Mit * markierte Werte = signifikant)

4 Diskussion

Diese Studie wurde durchgeführt, um laborchemische Parameter oder Vorerkrankungen zu identifizieren, die als potenzielle Prädiktoren für einen negativen klinischen Verlauf trotz bestmöglicher endovaskulärer Behandlung nach einer MT dienen könnten. Es wurden keine laborchemischen Parameter gefunden, die signifikant auf einen negativen Krankheitsverlauf hinweisen. Das zunehmende Alter, ein niedriger ASPECTS und die Anzahl der verbachten Tage auf der Intensivstation gingen signifikant mit einer negativen klinischen Prognose einher. Bei den Vorerkrankungen war der vorangegangene Schlaganfall der einzige potenzielle Prädiktor für einen negativen Krankheitsverlauf.

In unserer Studienkohorte hatten etwa die Hälfte der Patienten (54,3%), trotz vollständiger TICI 3 Rekanalisation, einen negativen klinischen Verlauf 90 Tage nach dem Schlaganfallereignis. Damit liegt das Ergebnis dieser Studie im oberen Durchschnitt, wie ein Vergleich mit einer Metaanalyse zeigt: Deng et al. verglichen zwölf Studien mit einer frustranen vollständigen Rekanalisations-Rate von 32.4% bis 56.7%. (Deng et al.)

Die konventionellen Indikatoren für eine frustrane vollständige Rekanalisation wie hohes Alter und niedriger ASPECTS zeigten sich als unabhängige Prädiktoren für einen negativen klinischen Verlauf nach drei Monaten.

Das hohe Alter als aussagekräftiger Parameter bestätigt mehrere vorangegangene Studien. ((Xu et al., 2020), (Van Horn et al., 2021), (Zhou et al.)) Ein hohes Alter ist häufig verbunden mit einem unvorhersehbaren neurologischen Zustand nach einem Schlaganfall. Dieses kann durch mehr Vorerkrankungen, einer höheren Komplikationsrate, mehr kardioembolischen Schlaganfällen sowie einem geringeren Rehabilitierungspotenzial begründet sein. (Deng et al.)

Pedraza et. al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Atrophie des Gehirns ursächlich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer frustranen vollständigen Rekanalisation einhergeht. Zusätzlich ist der Einfluss der Gehirnatrophie auf den Ausgang der endovaskulären Rekanalisation synergistisch erhöht mit dem chronologischen Alter und der zerebralen Infarktgröße. (Pedraza et al.) Trotzdem sollte kein Höchstalter für eine MT festgelegt werden, da der Nutzen der Therapie

durch eine erfolgreiche Rekanalisation die Risiken überwiegt, wie Lee et al in ihrer Studie bestätigten. (Lee et al., 2019)

Ein niedriger ASPECTS indiziert eine ausgedehntere frühzeitige ischämische Läsion in der CT-Aufnahme und wurde schon in früheren Studien mit einem negativen klinischen Verlauf nach einer MT in Verbindung gebracht. (Broocks et al.) Die HERMES Meta-Analyse hat gezeigt, dass ein ASPECTS ≥ 6 mit einer hohen Wirksamkeit der MT einhergeht. (Goyal et al., 2016) Trotzdem sollte der Wert nicht als definitiver Behandlungsgrenzwert genutzt werden. Immerhin haben mittlerweile mehrere Studien, unter anderem TENSION, die Wirksamkeit der MT auch bei Patienten mit einem ASPECTS unter 5 gezeigt. Wie van Horn et al. zeigen konnten ist eine TICI 3 Rekanalisation auch bei einem geringen ASPECTS (< 5) bei jungen Patienten (< 55 Jahre) deutlich vielversprechender als bei älteren Patienten (> 90 Jahre). (Van Horn et al., 2021)

Unsere Analyse hat ergeben, dass die verbrachten Tage auf der Intensivstation signifikant mit einem negativen klinischen Verlauf einhergehen (p -Wert= 0.003). In der Literatur gibt es zu diesem Zusammenhang bisher keine Datenlage. Ein allgemeiner Zusammenhang zwischen einem Aufenthalt auf einer Intensivstation und einem negativem klinischen Krankheitsverlauf ist als *Post-intensive care syndrome* (PICS) bereits bekannt. Hierbei handelt es sich um physische, kognitive und mentale Beeinträchtigungen, die in einem direkten Zusammenhang mit dem Aufenthalt auf einer Intensivstation stehen. (Yuan et al.)

Erklärt werden könnte der Zusammenhang auch durch den Fakt, dass Patienten nur bei schwerwiegenden Nebenbefunden wie Bewusstseinsstörungen, Beeinträchtigte Schutzreflexe, Aspirationsgefahr, Raumfordernde Infarkte, sekundäre Blutungen, Intrakranielle Druckerhöhung, Akut-symptomatische Anfälle, Neuroendokrinologische Störungen, Störungen der Hämodynamik oder einer Respiratorischen Insuffizienz indiziert sind, auf einer Intensivstation behandelt zu werden. (Salih F Fau - Becker et al.) Daraus ergibt sich, dass die Patienten auf einer Intensivstation schwerere Schlaganfallverläufe mit zusätzlichen Einschränkungen erleiden, sodass daraus auch eine potenziell höhere Wahrscheinlichkeit für einen negativen Krankheitsverlauf abgeleitet werden kann.

Neben den sehr schwachen und kranken Patienten werden auch die erneut intubationspflichtigen Patienten auf die Intensivstation aufgenommen, wenn sie sich nach der MT nicht direkt wieder erwecken lassen. Daraus ergibt sich ein weiterer möglicher Zusammenhang, der sich aus den erhobenen Werten ableiten lässt. Unsere Daten ergaben, dass 27 Patienten aus der Gruppe mit einem negativen Krankheitsverlauf fünf oder mehr Tage auf einer Intensivstation verbrachten. Davon hatten zwölf Patienten im Anschluss auch eine Aspirationspneumonie. Eine mögliche Ursache könnte die oftmals notwendige lange Beatmungszeit, bei wöglich mehrfach Intubation der Patienten, auf einer Intensivstation, sein. Eine Studie von Steiner et. al. zeigte bereits, dass ältere Patienten, die aufgrund eines neurologischen oder aspiratorischen Defizits intubiert werden müssen, mit einer schlechten Gesundheitsprognose assoziiert sind. (Steiner et al.)

Durch die sorgfältige neurologische Beurteilung und die effektive Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter, sollte die Überwachung im Idealfall bei spezialisierten Neurointensivmedizinern stattfinden, welches nachweislich das Outcome nach einem schweren Schlaganfall verbessert. (Knopf et al.)

In der deskriptiven Analyse der Vorerkrankungen war der vorangegangene Schlaganfall prozentual fast doppelt so häufig in der negativen Testgruppe (25%) im Vergleich zur positiven Gruppe (12%) und könnte somit als potenzieller Prädiktor für einen negativen klinischen Krankheitsverlauf dienen. Eine Studie von Kolmos et. al. hat ergeben, dass die Rate an wiederkehrenden ischämischen Schlaganfällen in den letzten 20 Jahren unverändert ist. Hauptrisikofaktoren für einen erneuten Schlaganfall sind unter anderem ein schwerer Schlaganfall, ein hoher NIHSS-score und ein erhöhter mRS bei der Entlassung der Patienten. (Kolmos et al.) Somit gibt es eine reziproke Beziehung zwischen dem vorangegangenen Schlaganfall und dem mRS als Indikator für einen negativen Krankheitsverlauf. Das lässt sich auch darauf zurückführen, dass Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten, potenziell bereits bleibende funktionelle Einschränkungen vorweisen oder generell nicht eigenständig sind und somit ohnehin von vornherein eher in der negativen Verlaufsgruppe landen. Wie Rabinstein et. al. in ihrer Studie zeigen konnten, ist die Kapazität des Gehirns, einen akuten Schlaganfall zu kompensieren (Gehirnreserve) ein limitierender Faktor für die vollstän-

dige Genesung nach einem Schlaganfall und somit auch assoziiert mit der verminderten Genesungsprognose bei einem erneuten Schlaganfall. (Rabinstein et al.)

Bisherige Studien konnten bis dato keinen aussagekräftigen Zusammenhang zwischen einem vorangegangenen Schlaganfall und einer frustranen vollständigen Rekanalisation aufzeigen. Unvollständige Rekanalisationen begründet durch erneute Thrombusentstehung, einer Stenose des zuvor embolisch verlegten Gefäßes oder einer erhöhten Abflussresistenz erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine verminderte Durchblutung und somit der Entstehung eines erneuten Schlaganfalls. (Zhou et al.)

Eine groß angelegte Studie von Dhillon et. al. mit einem TICI 3 rekanalisierten Patientenpool konnte jedoch zeigen, dass eine *pre-stroke disability* als signifikanter Prädiktor für eine frustrane vollständige Rekanalisation dient. (Dhillon et al.)

Weitere Studien besonders unter Berücksichtigung einer TICI 3 Rekanalisation und einem vorangegangenen Schlaganfall sollten durchgeführt werden, um die Ursache dieses Zusammenhangs zu ergründen. Diese Studien sollten insgesamt größer und auch prospektiv angelegt sein, um Zufallszusammenhänge ausschließen zu können. Außerdem sollte die *pre-stroke disability* spezifischer untersucht werden, um den geeigneten Patientenpool für die MT genauer zu erschließen.

Interessanterweise war der NIHSS in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit der frustranen vollständigen Rekanalisation assoziiert. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Erfolg der MT stark abhängig vom NIHSS ist. Ein hoher NIHSS gilt als starker Prädiktor für eine frustrane vollständige Rekanalisation. (Adams et al.), (Cooray et al.) Ursächlich für diesen Sachverhalt könnte eine zu kleine Stichprobengröße sein.

Laborchemische Parameter hatten in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechten klinischen Verlauf nach erfolgreicher MT. Im Gegensatz dazu zeigte eine vorangegangene Studie von Meinel et. al., dass ein erhöhtes Kreatinin, C-reaktives Protein und Glukose einen negativen klinischen

Verlauf begünstigen. Die Autoren der Studie haben anhand von klinischen Parametern (Schwere des Schlaganfalls, höheres Alter, aktive Krebserkrankung, vorheriger Schlaganfall), laborchemischen Werten (erhöhter Glukosewert, erhöhter CRP-Wert, erhöhter Kreatininwert) und bildgebenden Befunden (Hyperintensitäten der weißen Substanz) die entscheidenden Faktoren zur Vorhersage einer frustranen vollständigen Rekanalisation feststellen können. Auch ein erhöhter International Normalized Ratio (INR-) Wert wurde in der Studie in einen Zusammenhang mit einem negativen klinischen Verlauf gebracht, während der Quick-Wert in unserer Studie damit nicht assoziiert war. (Meinel et al.) Die Ergebnisse von Meinel et al. beziehen sich aber im Gegensatz zu unserer Studienkohorte nicht ausschließlich auf TICI 3 Thrombektomien, sondern beziehen jegliche Patienten, die entweder mit einer MT und/oder einer intravenösen Thrombolyse behandelt wurden, ein. Dadurch entsteht eine deutlich größere Kohorte von 2261 Patienten, die in der Studie untersucht wurden. Ignoriert wird in der Studie der Einfluss der möglichen nicht vollständigen Thrombektomie auf den Krankheitsverlauf, sodass sich die Daten nur sehr eingeschränkt mit unseren vergleichen lassen.

Darüber hinaus konnten andere spezifische Blutplasma Biomarker wie Interleukin 6, Matrix Metalloproteinase- 9 oder Tenascin-C ebenfalls als unabhängige Parameter für eine frustrane vollständige Rekanalisation ermittelt werden. Ein erhöhter Glukosewert wurde auch im Rahmen der Krankheit Diabetes Mellitus schon von mehreren Studien als Indikator für einen negativen Heilungsverlauf verantwortlich gemacht. (Deng et al.)

Diabetes ist assoziiert mit einer mikrovaskulären Fehlfunktion, wodurch hohe Glukose Blutwerte auch in einen Zusammenhang mit einer erhöhten Ödembildung und somit einem negativen Krankheitsverlauf gebracht wurden. (Broocks et al.) In unserer Studie war der Glukose-Wert im Median der gesamten Kohorte bei 122 mg/dl und somit erhöht. Der Wert kann aber auch bei gesunden Menschen nach Mahlzeiten auf bis zu 180 mg/dl ansteigen, sodass die erhöhte Messung bei Patientenaufnahme nicht direkt auf eine pathologische Veränderung schließen lässt.(Alberti and Zimmet)

Dies könnte eine Ursache gewesen sein, weshalb der Wert in dieser Studie nicht ausschlaggebend war. Sinnvoll vergleichbar wäre ein Durchschnittswert einer

Langzeitmessung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, da ein langfristig erhöhter Blutwert vermutlich eher ausschlaggebend für den weiteren Krankheitsverlauf sein würde als ein einmalig durch vorherige Kost erhöhter Wert.

Eine Studie von Gordon et al. konnte anhand einer 24 Stunden Messung nach Aufnahme der Patienten bereits zeigen, dass eine höhere Blutglukose-Variabilität nach einem ischämischen Schlaganfall mit einem schlechteren klinischen Verlauf einhergeht. (Gordon et al., 2018)

4.1 Limitationen und Methodenkritik

Die durchgeführte Studie unterlag mehreren Einschränkungen. Bei Betrachtung der Studie sollten folgende Kritikpunkte beachtet werden:

Es handelte sich um eine retrospektive Studie mit prospektiv gesammelten Daten eines einzigen Krankenhauses. Das führt zwangsläufig dazu, dass trotz eines allgemeingültigen Behandlungsstandards bei der Behandlung von ischämischen Schlaganfällen, der intervenierende Neuroradiologe im Hinblick auf Durchführung und Material bei der MT gewisse Präferenzen hat, was wiederum zu variierenden Ergebnissen führen kann. Aus diesem Grund wäre ein überregionaler Vergleich zwischen verschiedenen Kliniken erstrebenswert.

Die Patientenzahl in dieser Studie beschränkte sich auf 208. Es ist anzunehmen, dass sich unter Berücksichtigung eines größeren Patientenkollektivs beobachtete Tendenzen als signifikant herausstellen könnten. Zusätzlich birgt die kriterienorientierte Patientenauswahl bei begrenzter Patientenzahl die Gefahr, dass Ergebnisse systematisch verzerrt sind und nicht verallgemeinert werden können.

Die Erstellung der chemischen Laborparameter bei Aufnahme der Patienten unterlag einem zeitlichen Spielraum. Die Uhrzeit am jeweiligen Datum der MT war bei der Datenakquise teilweise nicht immer erkenntlich, sodass es hier in manchen Fällen auch zu Fehlern im zeitlichen Ablauf gekommen sein kann. Dies kann dazu geführt haben, dass gegebenenfalls Laborwerte zeitlich nach dem

Eingriff abgenommen wurden, was natürlich deren Relevanz als Parameter einschränkt. Hier müsste man zukünftig darauf achten, dass die Werte strikt vor dem eigentlichen neuroradiologischen Eingriff abgenommen werden und sich dazu möglichst in einem ähnlichen Zeitrahmen befinden.

Durch die Dichotomisierung des mRS 90 als Ergebnisparameter in zwei Gruppen (0-2 und 3-6) werden kleinere Auswirkungen zwischen einem mRS von 3, 4, 5 oder 6 ignoriert. Eine weitergehende Analyse mit Bezugnahme auf die einzelnen mRS-Gruppen sollte erfolgen, um sensitivere Erkenntnisse zu erhalten.

Das signifikante Ergebnis der verbrachten Tage auf der Intensivstation müsste einer weiteren Analyse unterzogen werden. Hier ist insofern auch von einer Stichprobenverzerrung auszugehen, da vermutlich nur die ohnehin schon sehr schwachen und kranken Patienten auf die Intensivstation weiterverlegt werden, während auf der allgemeinen Stroke Unit kein Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen im Krankheitsverlauf zu erkennen war. Um diesen Sachverhalt genauer zu ergründen müsste erforscht werden, warum Patienten nicht auf der Stroke Unit, die speziell für Schlaganfallpatienten ausgerichtet ist, sondern auf der allgemeinen Intensivstation betreut wurden. Grund hierfür könnte zum Beispiel eine zeitweilige Überlastung der Stroke Unit gewesen sein.

Alternativ kann es auch zu ungenauen Dokumentationen gekommen sein, so dass die eigentliche Stroke Unit teilweise als Intensivstation in der Akte bezeichnet wurde, welches das Ergebnis ebenfalls verfälschen würde.

4.2 Schlussfolgerung

Diese Studie diente dem Zweck, Parameter zu identifizieren, die es ermöglichen die MT zielgerichteter durchzuführen und gleichzeitig Aussagen über den klinischen Krankheitsverlauf nach Durchführung des Eingriffs treffen zu können. Der Eingriff der MT hat sich mittlerweile in zahlreichen Langzeitstudien bewährt. Dennoch kommt es trotz optimalem Eingriffsablauf immer noch bei einer Vielzahl an Patienten zu einem kompromittierten Krankheitsverlauf. Ein fortgeschrittenes Patientenalter und ein erhöhter Schweregrad des Schlaganfalls konnten als Parameter in dieser Studie mehrere vorangegangene Studien bestätigen und eignen sich als Prädiktor zur Vorhersage eines negativen klinischen Verlauf nach einer

frustranten vollständigen Rekanalisation. Zusätzlich zeigten sich die verbrachten Tage auf der Intensivstation als unabhängiger Prädiktor für einen negativen Krankheitsverlauf. Es konnten keine laborchemischen Parameter in einen direkten Zusammenhang mit einem negativen Krankheitsverlauf gebracht werden. Somit konnte unsere Hypothese nicht bestätigt werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass zukünftige größere Studien den Fokus auf den Einfluss der bisher erforschten Prädiktoren für eine vergebliche Rekanalisation legen sollten. Dadurch lässt sich herausfinden, welche Gewichtung die einzelnen Faktoren sowohl aus dem Bereich der Vorerkrankungen als auch aus dem Bereich der laborchemischen Parameter auf den langfristigen Krankheitsverlauf der Patienten haben.

Weitergehend sollten auch mögliche Zusammenhänge zwischen den Behandlungen auf der Intensivstation und dem daraus resultierenden Gesundheitszustand des Patienten erforscht werden. Dies würde die Patientenselektion verbessern.

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall wird als fokale oder globale Störung der zerebralen Funktion definiert, bei dem ein minderdurchblutetes Hirnareal durch eine Stenose eines hirnversorgenden Gefäßes entsteht. Die Durchblutung des Areals kann neben der thrombolytischen Therapie durch eine MT mithilfe eines Katheters wiederhergestellt werden, wobei sich die MT bei klinisch schwer betroffenen Patienten als Methode der Wahl etabliert hat. Trotz des optimalen Verlaufs dieser Methode, kommt es dennoch bei etwa der Hälfte der Patienten langfristig zu einem negativen klinischen Krankheitsverlauf (mRS90 von >2).

Diese Studie diente der Untersuchung des Einflusses von laborchemischen Parametern und Vorerkrankungen auf den Krankheitsverlauf von Patienten, die nach einem ischämischen Schlaganfall per mechanischer Thrombektomie vollständig rekanalisiert wurden.

Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den erhobenen laborchemischen Parametern und dem weiteren Krankheitsverlauf. Das erhöhte Alter, ein niedriger ASPECTS und die Anzahl der verbrachten Tage auf der Intensivstation gingen signifikant mit einer negativen klinischen Prognose einher.

Das erhöhte Alter als Prädiktor ist durch den allgemein schlechteren Gesundheitszustand von älteren Patienten nachvollziehbar und ist bereits aus vorherigen Studien als Risikofaktor bekannt.

Der niedrige ASPECTS lässt sich durch das größere Infarktgebiet erklären. Es ist bereits bekannt, dass ein niedriger ASPECTS auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine TICl 0/1/2a Rekanalisation einhergeht. Trotz einer TICl 3 Rekanalisation scheint der größere Initialschaden maßgeblich ursächlich für die langfristige klinische Prognose zu sein.

Eine mögliche Erklärung für die Anzahl der verbrachten Tage auf der Intensivstation als möglichen Prädiktor ist, dass die Patienten auf Intensivstationen schwerere Schlaganfallverläufe mit zusätzlichen Einschränkungen erleiden. Zudem kann eine längere Beatmungszeit, bei häufig mehrfacher Intubation, zu weiteren Gesundheitsdefiziten wie einer Aspirationspneumonie führen.

6 Abstract

Stroke is defined as a focal or global disorder of cerebral function in which an area of the brain with a reduced blood supply is caused by a stenosis of a vessel supplying the brain. In addition to thrombolytic therapy, the blood flow to the area can be restored by mechanical thrombectomy using a catheter. Mechanical thrombectomy has established itself as the method of choice for clinically severely affected patients. Despite the optimal course of this method, around half of the patients still experience a negative clinical course of the disease in the long term (mRS90 of >2).

This study was designed to investigate the influence of laboratory parameters and previous illnesses on the course of the health status from patients who were completely recanalized after an ischemic stroke.

The results showed no significant connection between the collected laboratory parameters and the further course of the disease. Increased age, low ASPECTS and the number of days spent in intensive care were significantly associated with a negative clinical prognosis.

Increased age as a predictor is understandable due to the generally poorer health of older patients and is already known as a risk factor from previous studies.

The low ASPECTS can be explained by the larger infarct area. It is already known that a lower ASPECTS is also associated with a higher probability of a TICI 0/1/2a recanalization. Despite a TICI 3 recanalization the greater initial damage appears to be decisive in the long-term clinical prognosis.

A possible explanation for the number of days spent in the intensive care unit as a possible predictor is that patients in intensive care suffer more severe strokes with additional restrictions. Moreover, a longer ventilation time, often with multiple intubations, can lead to further health problems such as aspiration pneumonia.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACA	- A. cerebri anterior
Acom	- A. communicans anterior
ADAPT	- A Direct Aspiration First Pass Technique
ASPECTS	- Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score
BA	- A. Basilaris
cCT	- kraniale Computertomographie
CI	- Konfidenzintervall
CRP	- C-reaktives Protein
CTA	- computertomographische Angiographie
DWI	- Diffusion weighted imaging sequence
ECA	- A. carotis externa
FLAIR	- Fluid attenuated inversion recovery Sequenz
GFR	- glomeruläre Filtrationsrate
GSR	- German Stroke Registry
ICA	- A. carotis interna
INR	- International Normalized Ratio
IQR	- Interquartilsabstand
MCA	- A. cerebri media
MRA	- Magnetresonanz-Angiographie
mRS	- modifizierte Rankin Skala
MRT	- Magnetresonanzangiographie
MT	- mechanische Thrombektomie
N	- Anzahl
NIHSS	- National Institutes of Health Stroke Scale
NWU	- Net water uptake
OR	- Odds Ratio
PCA	- Aa. cerebri posteriores
Pcom	- A. communicans posterior
PTT	- partielle Thromboplastinzeit
PWI	- Perfusion weighted imaging sequence
rtPA	- recombinant tissue plasminogen activator
S	- Seite

SR	- Stent Retriever
SUCA	- Aa. cerebellares superiores
TICI	- Thrombolysis in Cerebral Infarction
TOAST	- Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UKE	- Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VA	- Aa. Vertebrales

8 Literaturverzeichnis

- ADAMS, H. P., JR., BENDIXEN, B. H., KAPPELLE, L. J., BILLER, J., LOVE, B. B., GORDON, D. L. & MARSH, E. E., 3RD 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24, 35-41.
- ADAMS, H. P., JR., DAVIS PH FAU - LEIRA, E. C., LEIRA EC FAU - CHANG, K. C., CHANG KC FAU - BENDIXEN, B. H., BENDIXEN BH FAU - CLARKE, W. R., CLARKE WR FAU - WOOLSON, R. F., WOOLSON RF FAU - HANSEN, M. D. & HANSEN, M. D. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).
- ALBERS, G. W., THIJIS, V. N., WECHSLER, L., KEMP, S., SCHLAUG, G., SKALABRIN, E., BAMMER, R., KAKUDA, W., LANSBERG, M. G., SHUAIB, A., COPLIN, W., HAMILTON, S., MOSELEY, M. & MARKS, M. P. 2006. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*, 60, 508-17.
- ALBERTI, K. G. & ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.
- AMARENCO, P., BOGOUSSLAVSKY, J., CAPLAN, L. R., DONNAN, G. A., WOLF, M. E. & HENNERICI, M. G. 2013. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*, 36, 1-5.
- BANKS, J. L. & MAROTTA, C. A. 2007. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, 38, 1091-6.
- BARBER, P. A., DEMCHUK, A. M., ZHANG, J. & BUCHAN, A. M. 2000. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, 355, 1670-4.
- BENDSZUS, M., FIEHLER, J., SUBTIL, F., BONEKAMP, S., AAMODT, A. H., FUENTES, B., GIZEWSKI, E. R., HILL, M. D., KRAJINA, A., PIEROT, L., SIMONSEN, C. Z., ZELENÁK, K., BLAUENFELDT, R. A., CHENG, B., DENIS, A., DEUTSCHMANN, H., DORN, F., FLOTTMANN, F., GELLISSE, S., GERBER, J. C., GOYAL, M., HARING, J., HERWEH, C., HOPF-JENSEN, S., HUA, V. T., JENSEN, M., KASTRUP, A., KEIL, C. F., KLEPANEC, A., KURČA, E., MIKKELSEN, R., MÖHLENBRUCH, M., MÜLLER-HÜLSBECK, S., MÜNNICH, N., PAGANO, P., PAPANAGIOTOU, P., PETZOLD, G. C., PHAM, M., PUETZ, V., RAUPACH, J., REIMANN, G., RINGLEB, P. A., SCHELL, M., SCHLEMM, E., SCHÖNENBERGER, S., TENNØE, B., ULFERT, C., VALIŠ, K., VÍTKOVÁ, E., VOLLHERBST, D. F., WICK, W. & THOMALLA, G. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial.
- BERKEFELD, J. & KEIL, F. 2020. Thrombektomie beim akuten Schlaganfall – Schritt für Schritt. *Neurologie up2date*, 3, 221-232.
- BERKHEMER, O. A., FRANSEN, P. S., BEUMER, D., VAN DEN BERG, L. A., LINGSMA, H. F., YOO, A. J., SCHONEWILLE, W. J., VOS, J. A.,

- NEDERKOORN, P. J., WERMER, M. J., VAN WALDERVEEN, M. A., STAALS, J., HOFMEIJER, J., VAN OOSTAYEN, J. A., LYCKLAMA À NIJEHOLT, G. J., BOITEN, J., BROUWER, P. A., EMMER, B. J., DE BRUIJN, S. F., VAN DIJK, L. C., KAPPELLE, L. J., LO, R. H., VAN DIJK, E. J., DE VRIES, J., DE KORT, P. L., VAN ROOIJ, W. J., VAN DEN BERG, J. S., VAN HASSELT, B. A., AERDEN, L. A., DALLINGA, R. J., VISSER, M. C., BOT, J. C., VROOMEN, P. C., ESHGHI, O., SCHREUDER, T. H., HEIJBOER, R. J., KEIZER, K., TIELBEEK, A. V., DEN HERTOOG, H. M., GERRITS, D. G., VAN DEN BERG-VOS, R. M., KARAS, G. B., STEYERBERG, E. W., FLACH, H. Z., MARQUERING, H. A., SPRENGERS, M. E., JENNISKENS, S. F., BEENEN, L. F., VAN DEN BERG, R., KOUDSTAAL, P. J., VAN ZWAM, W. H., ROOS, Y. B., VAN DER LUGT, A., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., MAJOIE, C. B. & DIPPEL, D. W. 2015. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.
- BERLIS, A. 2011. Lokale endovaskuläre Therapie auf dem Vormarsch: Akuter Schlaganfall. *NeuroTransmitter*, 22, 34-41.
- BERLIT, P. 2014. Ischämischer Schlaganfall. *Basiswissen Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BRODERICK, J. P., PALESCH, Y. Y., DEMCHUK, A. M., YEATTS, S. D., KHATRI, P., HILL, M. D., JAUCH, E. C., JOVIN, T. G., YAN, B., SILVER, F. L., VON KUMMER, R., MOLINA, C. A., DEMAERSCHALK, B. M., BUDZIK, R., CLARK, W. M., ZAIDAT, O. O., MALISCH, T. W., GOYAL, M., SCHONEWILLE, W. J., MAZIGHI, M., ENGELTER, S. T., ANDERSON, C., SPILKER, J., CARROZZELLA, J., RYCKBORST, K. J., JANIS, L. S., MARTIN, R. H., FOSTER, L. D. & TOMSICK, T. A. 2013. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 368, 893-903.
- BROOCKS, G., HANNING, U., FLOTTMANN, F., SCHÖNFELD, M., FAIZY, T. D., SPORNS, P., BAUMGART, M., LEISCHNER, H., SCHÖN, G., MINNERUP, J., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & KEMMLING, A. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction.
- BROOCKS, G. A.-O., KEMMLING, A., ABERLE, J., KNIEP, H., BECHSTEIN, M., FLOTTMANN, F., LEISCHNER, H., FAIZY, T. D., NAWABI, J., SCHÖN, G., SPORNS, P., THOMALLA, G., FIEHLER, J. & HANNING, U. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke.
- CAMPBELL, B. C., MITCHELL, P. J., KLEINIG, T. J., DEWEY, H. M., CHURILOV, L., YASSI, N., YAN, B., DOWLING, R. J., PARSONS, M. W., OXLEY, T. J., WU, T. Y., BROOKS, M., SIMPSON, M. A., MITEFF, F., LEVI, C. R., KRAUSE, M., HARRINGTON, T. J., FAULDER, K. C., STEINFORT, B. S., PRIGLINGER, M., ANG, T., SCROOP, R., BARBER, P. A., MCGUINNESS, B., WIJERATNE, T., PHAN, T. G., CHONG, W., CHANDRA, R. V., BLADIN, C. F., BADVE, M., RICE, H., DE VILLIERS, L., MA, H., DESMOND, P. M., DONNAN, G. A. & DAVIS, S. M. 2015. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 372, 1009-18.
- CAMPBELL, B. C. V., DE SILVA, D. A., MACLEOD, M. R., COUTTS, S. B., SCHWAMM, L. H., DAVIS, S. M. & DONNAN, G. A. 2019. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, 5.
- CAMPBELL, B. C. V. & KHATRI, P. 2020. Stroke. *The Lancet*, 396, 129-142.

- CICCONE, A., VALVASSORI, L., NICHELATTI, M., SGOIFO, A., PONZIO, M., STERZI, R. & BOCCARDI, E. 2013. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 904-13.
- COORAY, C., FEKETE, K., MIKULIK, R., LEES, K. R., WAHLGREN, N. & AHMED, N. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis.
- DENG, G., XIAO, J., YU, H., CHEN, M., SHANG, K., QIN, C. & TIAN, D. A.-O. Predictors of futile recanalization after endovascular treatment in acute ischemic stroke: a meta-analysis.
- DHILLON, P. S., BUTT, W., MAREI, O., PODLASEK, A., MCCONACHIE, N., LENTHALL, R., NAIR, S., MALIK, L., BHOGAL, P., MAKALANDA, H. L. D., DINEEN, R. A. & ENGLAND, T. J. Incidence and predictors of poor functional outcome despite complete recanalisation following endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke.
- FLOTTMANN, F. A.-O., BROOCKS, G., FAIZY, T. D., MCDONOUGH, R., WATERMANN, L., DEB-CHATTERJI, M., THOMALLA, G., HERZBERG, M., NOLTE, C. H., FIEHLER, J., LEISCHNER, H. & BREKENFELD, C. Factors Associated with Failure of Reperfusion in Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke : A Multicenter Analysis.
- FURLAN, A., HIGASHIDA, R., WECHSLER, L., GENT, M., ROWLEY, H., KASE, C., PESSIN, M., AHUJA, A., CALLAHAN, F., CLARK, W. M., SILVER, F. & RIVERA, F. 1999. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama*, 282, 2003-11.
- GORDON, W. R., SALAMO, R. M., BEHERA, A., CHIBNALL, J., ALSHEKHLIEE, A., CALLISON, R. C. & EDGELL, R. C. 2018. Association of Blood Glucose and Clinical Outcome after Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Interv Neurol*, 7, 182-188.
- GOYAL, M., DEMCHUK, A. M., MENON, B. K., EESA, M., REMPEL, J. L., THORNTON, J., ROY, D., JOVIN, T. G., WILLINSKY, R. A., SAPKOTA, B. L., DOWLATSHAHI, D., FREI, D. F., KAMAL, N. R., MONTANERA, W. J., POPPE, A. Y., RYCKBORST, K. J., SILVER, F. L., SHUAIB, A., TAMPIERI, D., WILLIAMS, D., BANG, O. Y., BAXTER, B. W., BURNS, P. A., CHOE, H., HEO, J. H., HOLMSTEDT, C. A., JANKOWITZ, B., KELLY, M., LINARES, G., MANDZIA, J. L., SHANKAR, J., SOHN, S. I., SWARTZ, R. H., BARBER, P. A., COUTTS, S. B., SMITH, E. E., MORRISH, W. F., WEILL, A., SUBRAMANIAM, S., MITHA, A. P., WONG, J. H., LOWERISON, M. W., SAJOBI, T. T. & HILL, M. D. 2015. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 1019-30.
- GOYAL, M., MENON, B. K., VAN ZWAM, W. H., DIPPEL, D. W., MITCHELL, P. J., DEMCHUK, A. M., DÁVALOS, A., MAJOIE, C. B., VAN DER LUGT, A., DE MIQUEL, M. A., DONNAN, G. A., ROOS, Y. B., BONAFE, A., JAHAN, R., DIENER, H. C., VAN DEN BERG, L. A., LEVY, E. I., BERKHEMER, O. A., PEREIRA, V. M., REMPEL, J., MILLÁN, M., DAVIS, S. M., ROY, D., THORNTON, J., ROMÁN, L. S., RIBÓ, M., BEUMER, D., STOUCHE, B., BROWN, S., CAMPBELL, B. C., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., SAVER, J. L., HILL, M. D. & JOVIN, T. G. 2016. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387, 1723-31.

- HENNERICI, M. G. & KERN, R. 2017. S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*, 3-12.
- HUGGENBERGER, S.-. 2019. *Neuroanatomie des Menschen*, Springer.
- HUSSEIN, H. M., SALEEM, M. A. & QURESHI, A. I. 2018. Rates and predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in a multicenter clinical trial. *Neuroradiology*, 60, 557-563.
- JOVIN, T. G., CHAMORRO, A., COBO, E., DE MIQUEL, M. A., MOLINA, C. A., ROVIRA, A., SAN ROMÁN, L., SERENA, J., ABILLEIRA, S., RIBÓ, M., MILLÁN, M., URRÁ, X., CARDONA, P., LÓPEZ-CANCIO, E., TOMASELLO, A., CASTAÑO, C., BLASCO, J., AJA, L., DORADO, L., QUESADA, H., RUBIERA, M., HERNANDEZ-PÉREZ, M., GOYAL, M., DEMCHUK, A. M., VON KUMMER, R., GALLOFRÉ, M. & DÁVALOS, A. 2015. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 2296-306.
- KAESMACHER, J., DOBROCKY, T., HELDNER, M. R., BELLWALD, S., MOSIMANN, P. J., MORDASINI, P., BIGI, S., ARNOLD, M., GRALLA, J. & FISCHER, U. 2018. Systematic review and meta-analysis on outcome differences among patients with TICI2b versus TICI3 reperfusions: success revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89, 910-917.
- KNOFF, L., STAFF I FAU - GOMES, J., GOMES J FAU - MCCULLOUGH, L. & MCCULLOUGH, L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients.
- KOLMOS, M., CHRISTOFFERSEN, L. & KRUISE, C. Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis.
- KWAH, L. K. & DIONG, J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60, 61.
- LANGHORNE, P. & RAMACHANDRA, S. 2020. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd000197.
- LEE, S. H., KIM, B. J., HAN, M. K., PARK, T. H., LEE, K. B., LEE, B. C., YU, K. H., OH, M. S., CHA, J. K., KIM, D. H., NAH, H. W., LEE, J., LEE, S. J., KIM, J. G., PARK, J. M., KANG, K., CHO, Y. J., HONG, K. S., PARK, H. K., CHOI, J. C., KIM, J. T., CHOI, K., KIM, D. E., RYU, W. S., KIM, W. J., SHIN, D. I., YEO, M., SOHN, S. I., HONG, J. H., LEE, J., LEE, J. S., KHATRI, P. & BAE, H. J. 2019. Futile reperfusion and predicted therapeutic benefits after successful endovascular treatment according to initial stroke severity. *BMC Neurol*, 19, 11.
- MEINEL, T. A.-O., LERCH, C., FISCHER, U., BEYELER, M., MUJANOVIC, A. A.-O., KURMANN, C., SIEPEN, B. A.-O., SCUTELNIC, A., MÜLLER, M. A.-O., GOELDLIN, M. A.-O. X., BELACHEW, N. A.-O., DOBROCKY, T., GRALLA, J., SEIFFGE, D. A.-O., JUNG, S., ARNOLD, M., WIEST, R., MEIER, R. & KAESMACHER, J. Multivariable Prediction Model for Futile Recanalization Therapies in Patients With Acute Ischemic Stroke.
- NAWABI, J., KNIEP, H., SCHÖN, G., FLOTTMANN, F., LEISCHNER, H., KABIRI, R., SPORNS, P., KEMMLING, A., THOMALLA, G., FIEHLER, J., BROOCKS, G. & HANNING, U. 2019. Hemorrhage after endovascular recanalization in acute stroke: Lesion extent, collaterals and degree of ischemic water uptake mediate tissue vulnerability. *Frontiers in Neurology*, 10, 1-8.

- NIE, X., PU, Y., ZHANG, Z., LIU, X., DUAN, W. & LIU, L. 2018. Futile Recanalization after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Biomed Res Int*, 2018, 5879548.
- OLTHUIS, S. G. H., PIRSON, F. A. V., PINCKAERS, F. M. E., HINSEVELD, W. H., NIEBOER, D., CEULEMANS, A., KNAPEN, R., ROBBE, M. M. Q., BERKHEMER, O. A., VAN WALDERVEEN, M. A. A., LYCKLAMA À NIJEHOLT, G. J., UYTENBOOGAART, M., SCHONEWILLE, W. J., VAN DER SLUIJS, P. M., WOLFF, L., VAN VOORST, H., POSTMA, A. A., ROOSEDAAL, S. D., VAN DER HOORN, A., EMMER, B. J., KRIETEMEIJER, M. G. M., VAN DOORMAAL, P. J., ROOZENBEEK, B., GOLDHOORN, R. B., STAALS, J., DE RIDDER, I. R., VAN DER LEIJ, C., COUTINHO, J. M., VAN DER WORP, H. B., LO, R. T. H., BOKKERS, R. P. H., VAN DIJK, E. I., BOOGAARTS, H. D., WERMER, M. J. H., VAN ES, A., VAN TUIJL, J. H., KORTMAN, H. G. J., GONS, R. A. R., YO, L. S. F., VOS, J. A., DE LAAT, K. F., VAN DIJK, L. C., VAN DEN WIJNGAARD, I. R., HOFMEIJER, J., MARTENS, J. M., BROUWERS, P., BULUT, T., REMMERS, M. J. M., DE JONG, T., DEN HERTOOG, H. M., VAN HASSELT, B., ROZEMAN, A. D., ELGERSMA, O. E. H., VAN DER VEEN, B., SUDIONO, D. R., LINGSMA, H. F., ROOS, Y., MAJOIE, C., VAN DER LUGT, A., DIPPEL, D. W. J., VAN ZWAM, W. H. & VAN OOSTENBRUGGE, R. J. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial.
- PEDRAZA, M. I., DE LERA, M., BOS, D., CALLEJA, A. I., CORTIJO, E., GÓMEZ-VICENTE, B., REYES, J., COCO-MARTÍN, M. B., CALONGE, T., AGULLA, J., MARTÍNEZ-PÍAS, E., TALAVERA, B., PÉREZ-FERNÁNDEZ, S., SCHÜLLER, M., GALVÁN, J., CASTAÑO, M., MARTÍNEZ-GALDÁMEZ, M. & ARENILLAS, J. F. Brain Atrophy and the Risk of Futile Endovascular Reperfusion in Acute Ischemic Stroke.
- RABINSTEIN, A. A., ALBERS, G. W., BRINJIKJI, W. A.-O. & KOCH, S. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy.
- RHA, J. H. & SAVER, J. L. 2007. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38, 967-73.
- RINGLEB, P., VELTKAMP, R., SCHWAB, S., BENDSZUS, M. & HACKE, W. 2016a. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: HACKE, W. (ed.) *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- RINGLEB, P. A., HAMANN, G. F., RÖTHER, J., JANSEN, O., GRODEN, C. & VELTKAMP, R. 2016b. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie*: Ergänzung 2015. *Aktuelle Neurologie*, 43, 82-91.
- S. WOLFF, K. N. 2010. Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatrie & Neurologie Nr. 3*.
- SACCO, R. L., KASNER, S. E., BRODERICK, J. P., CAPLAN, L. R., CONNORS, J. J., CULEBRAS, A., ELKIND, M. S. V., GEORGE, M. G., HAMDAN, A. D., HIGASHIDA, R. T., HOH, B. L., JANIS, L. S., KASE, C. S., KLEINDORFER, D. O., LEE, J. M., MOSELEY, M. E., PETERSON, E. D., TURAN, T. N., VALDERRAMA, A. L. & VINTERS, H. V. 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare

- professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 44, 2064-2089.
- SALIH F FAU - BECKER, A., BECKER A FAU - ANDREES, N., ANDREES N FAU - TEMPEL, H. & TEMPEL, H. [Update on Intensive Care Unit Management of Stroke].
- SAMANIEGO, E. A., ROA, J. A., LIMAYE, K. & ADAMS, H. P., JR. 2018. Mechanical Thrombectomy: Emerging Technologies and Techniques. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 2555-2571.
- SAVER, J. L., GOYAL, M., BONAFE, A., DIENER, H. C., LEVY, E. I., PEREIRA, V. M., ALBERS, G. W., COGNARD, C., COHEN, D. J., HACKE, W., JANSEN, O., JOVIN, T. G., MATTLE, H. P., NOGUEIRA, R. G., SIDDIQUI, A. H., YAVAGAL, D. R., DEVLIN, T. G., LOPES, D. K., REDDY, V., DU MESNIL DE ROCHEMONT, R. & JAHAN, R. 2015. Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 10, 439-48.
- SAVER, J. L., GOYAL, M., VAN DER LUGT, A., MENON, B. K., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W., CAMPBELL, B. C., NOGUEIRA, R. G., DEMCHUK, A. M., TOMASELLO, A., CARDONA, P., DEVLIN, T. G., FREI, D. F., DU MESNIL DE ROCHEMONT, R., BERKHEMER, O. A., JOVIN, T. G., SIDDIQUI, A. H., VAN ZWAM, W. H., DAVIS, S. M., CASTAÑO, C., SAPKOTA, B. L., FRANSEN, P. S., MOLINA, C., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., CHAMORRO, Á., LINGSMA, H., SILVER, F. L., DONNAN, G. A., SHUAIB, A., BROWN, S., STOUCHE, B., MITCHELL, P. J., DAVALOS, A., ROOS, Y. B. & HILL, M. D. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis.
- SCHROTH, G. M., HP
ZUBLER, C
- OZDOBA, C 2013. Interventionelles Management des Schlaganfalls. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 163-172.
- STEINER, T., MENDOZA G FAU - DE GEORGIA, M., DE GEORGIA M FAU - SCHELLINGER, P., SCHELLINGER P FAU - HOLLE, R., HOLLE R FAU - HACKE, W. & HACKE, W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit.
- SU, M., ZHOU, Y., CHEN, Z., PU, M., LI, Z., DU, H. & XU, G. 2021. Cystatin C predicts futile recanalization in patients with acute ischemic stroke after endovascular treatment. *J Neurol*.
- THOMALLA, G., AUDEBERT, H., BERGER, K., FIEHLER, J., KAPS, M., NEUMANN-HAEFELIN, T., SCHELLINGER, P., SIEBLER, M., SOBESKY, J., VILLRINGER, A., WITTE, O. & RÖTHER, J. 2009. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie*, v.36, 354-367 (2009), 36.
- THOMALLA, G., SIMONSEN, C. Z., BOUTITIE, F., ANDERSEN, G., BERTHEZENE, Y., CHENG, B., CHERIPELLI, B., CHO, T. H., FAZEKAS, F., FIEHLER, J., FORD, I., GALINOVIC, I., GELLISSEN, S., GOLSARI, A., GREGORI, J., GÜNTHER, M., GUIBERNAU, J., HÄUSLER, K. G., HENNERICI, M., KEMMLING, A., MARSTRAND, J., MODRAU, B., NEEB, L., PEREZ DE LA OSSA, N., PUIG, J., RINGLEB, P., ROY, P., SCHEEL,

- E., SCHONEWILLE, W., SERENA, J., SUNAERT, S., VILLRINGER, K., WOUTERS, A., THIJS, V., EBINGER, M., ENDRES, M., FIEBACH, J. B., LEMMENS, R., MUIR, K. W., NIGHOGHOSSIAN, N., PEDRAZA, S. & GERLOFF, C. 2018. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*, 379, 611-622.
- TRUELSEN, T., BEGG, S. & MATHERS, C. 2000. The global burden of cerebrovascular disease. *Global Burden of Disease*, 1-67.
- VAN HORN, N., KNIEP, H., LEISCHNER, H., MCDONOUGH, R., DEB-CHATTERJI, M., BROOCKS, G., THOMALLA, G., BREKENFELD, C., FIEHLER, J., HANNING, U. & FLOTTMANN, F. 2021. Predictors of poor clinical outcome despite complete reperfusion in acute ischemic stroke patients. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 13, 14-18.
- VAN SWIETEN, J. C., KOUDSTAAL, P. J., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. & VAN GIJN, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.
- VAS, N., PATHW, C. & VELTKAMP, R. 2014. 22 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 1-17.
- VIRANI, S. S., ALONSO, A., BENJAMIN, E. J., BITTENCOURT, M. S., CALLAWAY, C. W., CARSON, A. P., CHAMBERLAIN, A. M., CHANG, A. R., CHENG, S., DELLING, F. N., DJOUSSE, L., ELKIND, M. S. V., FERGUSON, J. F., FORNAGE, M., KHAN, S. S., KISSELA, B. M., KNUTSON, K. L., KWAN, T. W., LACKLAND, D. T., LEWIS, T. T., LICHTMAN, J. H., LONGENECKER, C. T., LOOP, M. S., LUTSEY, P. L., MARTIN, S. S., MATSUSHITA, K., MORAN, A. E., MUSSOLINO, M. E., PERAK, A. M., ROSAMOND, W. D., ROTH, G. A., SAMPSON, U. K. A., SATOU, G. M., SCHROEDER, E. B., SHAH, S. H., SHAY, C. M., SPARTANO, N. L., STOKES, A., TIRSCHWELL, D. L., VANWAGNER, L. B., TSAO, C. W., WONG, S. S. & HEARD, D. G. 2020. *Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association*.
- WARLOW, C., SUDLOW, C., DENNIS, M., WARDLAW, J. & SANDERCOCK, P. 2003. Stroke. *Lancet*, 362, 1211-1224.
- XU, H., JIA, B., HUO, X., MO, D., MA, N., GAO, F., YANG, M. & MIAO, Z. 2020. Predictors of Futile Recanalization After Endovascular Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke in a Multicenter Registry Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29, 105067.
- YANG, M., PAN, Y., LI, Z., YAN, H., ZHAO, X., LIU, L., JING, J., MENG, X., WANG, Y. & WANG, Y. 2019. Platelet Count Predicts Adverse Clinical Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Subgroup Analysis of CNSR II. *Front Neurol*, 10, 370.
- YU, W., JIA, M., GUO, W., XU, J., REN, C., LI, S., ZHAO, W., CHEN, J., DUAN, J., MA, Q., SONG, H. & JI, X. Predicting Futile Recanalization in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Endovascular Thrombectomy: The Role of White Blood Cell Count to Mean Platelet Volume Ratio.
- YUAN, C., TIMMINS, F. & THOMPSON, D. R. Post-intensive care syndrome: A concept analysis.
- ZHOU, T., YI, T. A.-O., LI, T. A.-O., ZHU, L., LI, Y., LI, Z., WANG, M., LI, Q., HE, Y., YANG, P., ZHANG, Y., LI, Z., ZHANG, Y., YE, X., CHEN, W., WANG, S. & LIU, J. Predictors of futile recanalization in patients undergoing endovascular treatment in the DIRECT-MT trial.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Blutversorgung des Gehirns	S. 7
Abbildung 2	Relevante Laborparameter und Aufnahmesituation	S. 10
Abbildung 3	Klassifikation des Rekanalisationserfolges anhand der TICI- Klassifikation	S. 19
Abbildung 4	Standardisiertes Vorgehen bei der Thrombektomie mit Stent Retriever und Ballonführungskatheter	S. 21
Abbildung 5	Auswahl des Patientenkollektivs anhand der Aufnahmekriterien	S. 30

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Modifizierte Rankin-Skala	S. 27
Tabelle 2	Basisdaten der TICI 3 Patienten	S. 32
Tabelle 3	Laborchemische Parameter und Intensivmedizinische Behandlung	S. 33
Tabelle 4	Vorerkrankungen	S. 34
Tabelle 5	Klinische Zustände nach TICI 3 Rekanalisation	S. 36
Tabelle 6	Logistische Regression mit Odds Ratio und P-Werten für die untersuchten Daten	S. 37

11 Danksagung

Schließlich möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich beim Schreiben dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir immer den Rücken gestärkt haben.

Dann möchte ich mich bei meiner Freundin Hannah bedanken, die mir während des gesamten Schreibprozesses immer unterstützend zur Seite stand. Auch bei meiner Schwester Lina möchte ich mich für die große Hilfe bedanken.

Abschließend gilt mein Dank PD Dr. Susanne Gellißen, PD Dr. Fabian Flottmann sowie Dr. Noel van Horn, die mich maßgeblich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben und jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

12 Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, geleitet von Prof. Dr. Jens Fiehler, unter Betreuung von PD Dr. Susanne Gellißen und PD Dr. Fabian Flottmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Fabian Flottmann und Dr. Noel van Horn.

Die gesamte Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von PD Dr. Fabian Flottmann durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, 31.10.2024

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum 31.10.2024

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by a horizontal line and a vertical stroke.