

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik Altona
Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie

Professor Doktor Bernd Eckert

"Einführung der Stent-Retriever-Thrombektomie beim akuten Schlaganfall: Logistik, Management und klinische Resultate"

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nora Weller

aus Dresden

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.03.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/ die Vorsitzende: Prof. Dr. Bernd Eckert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Definition und Epidemiologie	7
1.2 Pathophysiologie.....	7
1.3 Entwicklung der Schlaganfalltherapie	7
1.4 Ziele der Studie	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv	10
2.2 Präprozedurale Behandlung/ Notfalldiagnostik.....	10
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.2.2 Indikation	10
2.3 Intraprozedurale Behandlung.....	11
2.3.1 Bridging.....	11
2.3.2 Stent-Retriever	12
2.3.3 Aspiration.....	12
2.3.4 Intrakranielles PTA/ Stenting.....	12
2.3.5 Extrakranielles PTA/ Stenting.....	13
2.4 Postprozedurale Behandlung	13
2.5 Auswertung	14
2.5.1 Behandlungsintervalle.....	15
2.5.2 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	16
2.5.3 Modified Rankin Scale (mRS).....	16
2.5.4 Interne und externe Patientenaufnahme	16
2.5.5 Diagnosesicherung	17
2.6 Daten der endovaskulären Intervention	17
2.6.1 Verschlussstypen	17
2.6.2 Intraarterieller Interventionsmodus	18
2.6.3 Rekanalisation und Rekanalisationszeit.....	18
2.7 Blutungskomplikation.....	19
2.8 Statistische Analyse	19
2.8.1 Hauptanalyse	20
2.8.2 Subanalyse: Behandlungsintervalle der internen und externen Patienten.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Behandlungsfaktoren	21
3.1.1 Alter und Geschlecht.....	22
3.1.2 Aufnahmemodus und NIHSS.....	22
3.1.3 Verschlussstypen	22
3.1.4 Rekanalisationszeiten der Verschlussstypen	24
3.1.5 Bridging.....	25
3.1.6 Position des Innenkatheters	26
3.1.7 Verwendete Stent-Retriever	26
3.1.8 Weitere endovaskuläre Möglichkeiten.....	28
3.1.9 Stentreaktionen	29
3.1.10 Permanentes Stenting	29
3.1.11 Rekanalisationsergebnis	31
3.1.12 Intrazerebrale Blutungen	31
3.2 Outcome.....	32

3.2.1 Outcome gesamt.....	32
3.3 Behandlungsfaktoren/ Outcome.....	33
3.3.1 Subanalyse: Outcome Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	33
3.3.2 Subanalyse: Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich)	34
3.3.3 Subanalyse: Outcome Aufnahme (intern vs. extern)	34
3.3.4 Subanalyse: Outcome NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10).....	35
3.3.5 Subanalyse: Outcome Verschlusslokalisation (vorderer Kreislauf vs. hinterer Kreislauf).....	36
3.3.6 Subanalyse: Outcome Zeit Symptombeginn bis Angiographie (<6h vs. ≥6h).....	36
3.3.7 Subanalyse: Outcome Rekanalisation (TICI 0-2a vs. TICI 2b-3).....	37
3.4 Behandlungsintervalle.....	38
3.4.1 Interne Kohorte	38
3.4.2 Externe Kohorte	39
3.5 Interne vs. externe Kohorte.....	41
3.5.1 Behandlungsintervalle	42
3.5.2 Rekanalisation	42
3.5.3 Neurologisches Ergebnis.....	42
3.6 Blutungskomplikation.....	42
3.6.1 Symptomatische intrazerebrale Blutungen	42
3.6.2 Asymptomatische intrazerebrale Blutungen	44
3.7 Statistische Hauptanalyse	45
4. Diskussion.....	47
4.1 Ziele der Studie	47
4.2 Ergebnisse der Studie.....	47
4.3 Vergleich zu aktuellen Studien	47
4.3.1 Klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse.....	47
4.3.2 "Real-world setting"	49
4.3.3 Technik.....	50
4.3.4 Logistik	50
4.3.5 Aufnahmemodus	52
4.4 Perspektive.....	53
4.4.1 "One-stop management"	53
4.4.2 Versorgungsrealität in Deutschland	54
5. Zusammenfassung	59
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Danksagung.....	67
9. Lebenslauf	68
10. Eidesstattliche Erklärung	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Behandlungsfaktoren.....	21
Tabelle 2: Verschlusstypen.....	22
Tabelle 3: Rekanalisationszeit der Verschlusstypen	24
Tabelle 4: Bridging mit rt-PA und GPI	25
Tabelle 5: Position des Innenkatheters	26
Tabelle 6: Verwendete Stent-Retriever bei 34 Patienten.....	27
Tabelle 7: Weitere endovaskuläre Möglichkeiten	28
Tabelle 8: Anzahl Stentreaktionen	29
Tabelle 9: Permanentes Stenting	30
Tabelle 10: Outcomedaten der Behandlungsfaktoren	32
Tabelle 11: Daten der Behandlungsintervalle der internen Kohorte	39
Tabelle 12: Daten der Behandlungsintervalle der externen Kohorte	40
Tabelle 13: Interne vs. externe Patienten.....	41
Tabelle 14: Blutungskomplikation: SICH	43
Tabelle 15: Blutungskomplikation: AICH	44
Tabelle 16: Binär logistische Berechnung der statistischen Hauptanalyse	46
Tabelle 17: Vergleich Studiencharakteristika, klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse	48
Tabelle 18: Vergleich Verschlusstypen.....	49
Tabelle 19: Vergleich Behandlungsintervalle	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Solitaire-Stent-Retriever mit Thrombus (Pérez, Miloslavski, Fischer, Bänzner, & Henkes, 2012)	12
Abbildung 2: Typische Befundkonstellation bei einem proximalen Gefäßverschluss...	23
Abbildung 3a-c: Befundkonstellation nativ CCT und Perfusions-CCT	23
Abbildung 4a-c: Intrakranielle Thrombektomie bei Verschluss der linken A. cerebri media	27
Abbildung 5: Gesamtoutcome der Studie.....	33
Abbildung 6: Outcome Alter (<75 vs. ≥ 75)	34
Abbildung 7: Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich).....	34
Abbildung 8: Outcome Aufnahme (intern vs. extern).....	35
Abbildung 9: Outcome NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10)	35
Abbildung 10: Outcome Verschlusslokalisation (vorderer Kreislauf vs. hinterer Kreislauf).....	36
Abbildung 11: Outcome Zeit Symptombeginn bis Angiographie (<6h vs. ≥6h)	37
Abbildung 12: Outcome Rekanalisation (TICI 0-2a vs. TICI 2b-3)	37
Abbildung 13: Behandlungsintervalle der internen Kohorte.....	38
Abbildung 14: Behandlungsintervalle der externen Kohorte	39
Abbildung 15: Status endovaskulärer Schlaganfall-Behandlung in Deutschland 2015 (Berlis & Weber, 2017)	56
Abbildung 16: Hamburg Endovascular Stroke Registry (HEST)	62

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie

Der Schlaganfall definiert sich durch ein plötzlich einsetzendes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns mit verschiedenen zerebrovaskulären Ursachen. Den häufigsten Auslöser mit etwa 85% bildet der ischämische Schlaganfall, gefolgt von Gehirnblutungen (15%), Subarachnoidalblutungen sowie Hirnvenen- und Sinusvenenthrombosen.

Der zerebrale Insult ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und stellt weltweit die zweit- sowie deutschlandweit, neben Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen, die dritt häufigste Todesursache dar (Heuschmann et al., 2010). Im Jahr 2014 wurden etwa 240.000 Hirninfarkte in der Bundesrepublik behandelt (Christos Krogias, Bartig, Kitzrow, Weber, & Eyding, 2014). Dabei stieg die Inzidenz altersabhängig an und betrug bei den 45- bis 54-jährigen 110 pro 100.000 und bei den 75- bis 84-jährigen 1400 pro 100.000 Einwohner (Foerch, Misselwitz, Sitzer, & Neumann-Haefelin, 2008). Er verkörpert die häufigste Ursache erworbener Behinderungen im Erwachsenenalter, weshalb 3 Monate nach dem Geschehen 25% schwere Einschränkungen des täglichen Lebens (Barthel-Index 60) und 17% mittelschwere bis schwere neurologische Funktionsstörungen (mRS 4-5) aufweisen (Schneider, Heise, Heuschmann, & Berger, 2009).

1.2 Pathophysiologie

Wenngleich das Gehirn nur 2% des Körpergewichts beträgt, benötigt es in Ruhe jedoch 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs und 15% des Herzminutenvolumens. Sein Hauptenergielieferant bildet Glukose, wobei ein empfindliches Gleichgewicht mit der Sauerstoffzufuhr besteht. Bei Unterbrechung der Substratzufuhr kommt es zur rapiden Erlöschung der Gehirnfunktion, da das Gehirnparenchym wenig Sauerstoff- und Glukosevorräte hat. Nach vier bis fünf Minuten treten erste Nekrosen der Ganglien auf, nach acht bis zehn Minuten ist ein Überleben des Gehirns kaum mehr möglich.

1.3 Entwicklung der Schlaganfalltherapie

Hermann Zeumer entwickelte zu Beginn der 80-er Jahre die lokale intraarterielle Thrombolyse (LIT) anhand zweier Fallstudien (Zeumer, Hacke, Kollmann, & Poeck, 1982; Zeumer, Hacke, & Ringelstein, 1983) und leitete somit die moderne endovaskuläre Therapie des Schlaganfalls ein. Die PROACT II Studie führte bei angiographisch gesicherten ACM (A. cerebri media) Verschlüssen innerhalb 6 Stunden nach Symptombeginn eine LIT mit Pro-Urokinase durch, welche ein signifikant besseres klinisches Outcome (40% vs. 25%) im Vergleich zur intraarteriellen Gabe von Heparin ergab (Furlan et al., 1999). Dennoch wurde dieses Fibrinolytikum von der Food and Drug

Administration nicht anerkannt. Außerdem war zum damaligen Zeitpunkt das Penetrieren eines gefäßverschießenden Thrombus explizit verboten, weshalb dieser Therapieansatz verworfen wurde. Nachfolgend basierte der endovaskuläre Fokus auf der Entwicklung verschiedenster mechanischer Systeme (Ringleb et al., 2015).

Hinsichtlich der systemischen Thrombolyse mittels rt-PA zeigte die randomisierte, doppelverblindete NINDS Studie innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters nach Symptombeginn erstmals einen Durchbruch mit einem signifikant besseren klinischen Ergebnis im Vergleich zur Placebogruppe (39% vs. 26%). Da kaum ein Unterschied in den Mortalitätsraten (17% rt-PA vs. 21% Placebo) bestand und die rt-PA Kohorte nur eine geringe Quote an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (SICH) erlitt, wurde nachfolgend die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA während 3 Stunden nach dem Ereignis als Leitlinientherapie zugelassen (NINDS-Group, 1995).

Die ECASS-III Studie untersuchte die Sicherheit und Effizienz der intravenösen rt-PA Gabe in einem Zeitraum von 3- 4,5 Stunden nach dem Schlaganfall und stellte die Überlegenheit der rt-PA Gruppe im Bezug auf das klinische Resultat zur Placebokohorte (52,4% vs. 45,2%) fest. Auch sie wies eine geringe Rate an SICH (2,4%) für die Alteplasepopulation auf, weshalb die Zulassung in Europa auf ein 4,5-Stunden-Fenster erweitert wurde (Hacke et al., 2008). In einem noch späteren Zeitraum gilt sie bis heute als individueller Heilversuch.

Als weiterführende Überlegung wurde versucht die systemische Lysetherapie mit der intraarteriellen Behandlung zu verknüpfen und es entstand das "Bridging-Konzept". Die IMS-III-Studie analysierte die intravenöse Monotherapie des Goldstandards (rt-PA) im Vergleich zur intravenösen Gabe von rt-PA kombiniert mit der endovaskulären Anwendung des Penumbra-Systems, bzw. des Merci-Retrievers oder von rt-PA intraarteriell. Das neurologische Outcome (38,7% vs. 40,8%) beider Kohorten ergab keinen Unterschied (Broderick et al., 2013).

Nach ersten Berichten (Castaño et al., 2010; Roth et al., 2010; Venker et al., 2010) wurde die neuartige Technik der Stent-Retriever-Thrombektomie entwickelt. Dabei wird über einen zuführenden Einführungskatheter der Thrombus mittels eines Führungsdrahtes penetriert und nachfolgend der Stent-Retriever durch einen Mikrokatheter eingeführt. Erst nach dem vorsichtigen Rückzug des Mikrokatheters kann der Stent-Retriever sich entfalten und im Thrombus fixieren. Anschließend erfolgt die gemeinsame Entfernung des Stent-Retrievers mit dem Thrombus über den Führungskatheter.

Die SWIFT Pilotstudie stellte den Merci Retriever dem Solitaire Stent-Retriever in der endovaskulären Anwendung innerhalb 8 Stunden nach Symptombeginn bei Patienten mit Versagen oder Kontraindikationen für die systemische Thrombolyse gegenüber. Dabei erzielte der Solitaire Stent-Retriever erheblich bessere angiographische (TIMI 2-3: 69% vs. 30%) sowie klinische (mRS 0-3: 58% vs. 33%) Ergebnisse und vermittelte

eine höhere Sicherheit (SICH: 2% vs. 11%) (J. L. Saver et al., 2012). Die Trevo II Studie besaß den selbigen Studienaufbau, wobei hier der Trevo Stent-Retriever mit dem Merci Retriever verglichen wurde. Auch in dieser Studie schnitt das Trevo-System klinisch (mRS 0-3: 40% vs. 22%) und angiographisch (TICI 2-3: 90% vs. 64%) wesentlich besser ab. Für beide Geräte wurden ähnlich niedrige Raten an symptomatischen intrakraniellen Blutungen (4% vs. 2%) ermittelt (Nogueira et al., 2012).

Sowohl die SWIFT als auch die Trevo II Studie legten im Gegensatz zur IMS III Studie die effiziente Nutzung der endovaskulären Therapie mit primärer Nutzung der Stent-Retriever nahe. Stent-Retriever wurden danach in vielen interventionellen Stroke Zentren als individuelle Heilmethode eingesetzt. Die Rekrutierung der Patienten in der MR CLEAN Studie begann im Dezember 2010 (Berkhemer et al., 2015). Die EXTENDIA Studie veranlasste die Patientenrekrutierung im August 2012, die REVASCAT Studie im November 2012, die SWIFT PRIME Studie im Dezember 2012 und die ESCAPE Studie im Februar 2013 (Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Jeffrey L. Saver et al., 2015). In der Asklepios Klinik Altona wurden Stent-Retriever seit dem 08.06.2010 verwendet.

1.4 Ziele der Studie

Die Schlaganfalltherapie erfordert eine hohe interdisziplinäre Zusammenarbeit in sehr kurzer Zeit. Der Stent-Retriever zeigte in Pilotstudien (SWIFT und Trevo II) im Vergleich zu vorherigen mechanischen Verfahren (Merci, Penumbra System) eine höhere Rekanalisationsrate und ein besseres klinisches Outcome (Nogueira et al., 2012; J. L. Saver et al., 2012). Untersucht wurden proximale Gefäßverschlüsse, die endovaskulär mit Stent-Retriever-Thrombektomie behandelt wurden. In dieser Arbeit wurde die Analyse der anfänglichen Behandlungsergebnisse nach Einführung der Methode 2010 und vor Beendigung der Thrombektomie-Studien, die 2015 mit überraschender Deutlichkeit die Effizienz der Methodik unter Beweis stellte, vorgenommen. Ermittelt werden sollte die Dauer der einzelnen Behandlungsschritte sowie die angiographischen und klinischen Behandlungsergebnisse in der initialen Behandlungsphase vom 01.01.2011 bis 31.05.2012. Verglichen wurden auch die Daten der primär aufgenommenen Patienten (intern) und der von extern zugewiesenen Patienten (extern).

1. Welche Zeitintervalle zwischen den Behandlungsschritten fanden sich nach Etablierung des neuen Verfahrens (Stent-Retriever-Thrombektomie)?
2. Welche Behandlungsergebnisse (Rekanalisation/ Reperfusion, Blutungskomplikationen, klinisches Behandlungsergebnis (Outcome)) wurden erzielt?
3. Welchen Einfluss besaßen die Behandlungsfaktoren Alter, Geschlecht, Aufnahme-modus (intern/extern), klinischer Aufnahmebefund, Verschlusslokalisation, Zeit bis zur Angiographie und Rekanalisationserfolg auf das klinische Outcome?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die retrospektive Studie schloss 47 Patienten mit einer endovaskulären Behandlung des akuten Schlaganfalls vom 01.01.2011 bis zum 31.05.2012 ein. Die Behandlung erfolgte im neuroradiologischen Zentrum der Asklepios Klinik Altona (AKA), wobei etwa 2/3 der Patienten (N= 30) von anderen Krankenhäusern in das AKA verlegt wurden.

2.2 Präprozedurale Behandlung/ Notfalldiagnostik

Der Zugang der akuten Schlaganfallpatienten vollzog sich entweder über die Notaufnahme des AKAs (intern) oder als Weiterverlegung eines peripheren Krankenhauses (extern). Nach der notfallmäßigen klinischen Erstversorgung, wurde eine kraniale Computertomographie (CCT) und oder eine kraniale Magnetresonanztomographie (CMRT) vorgenommen, um eine zerebrale Blutung oder einen bereits demarkierten Hirninfarkt auszuschließen. Die genaue Lokalisation des zerebralen Gefäßverschlusses konnte mit einer CT-Angiographie (CTA) oder einer MR-Angiographie (MRA) aufgezeigt werden.

Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien resultierte in der Indikation zur Thrombektomie mit oder ohne ergänzende IV-Thrombolyse (Bridging).

Die Indikation bei externen Patienten wurde telefonisch mit der Möglichkeit eines Telekonsils der auswärtigen bildgebenden Diagnostik gestellt. Bei entsprechenden Voraussetzungen fand eine Verlegung der externen Patienten in das neuroradiologische Zentrum des AKAs statt.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit klinischen Symptomen und diagnostischer Bestätigung (CTA/ MRA) proximaler Gefäßverschlüsse sowohl im vorderen als auch im hinteren Stromgebiet. Es gab keine Altersbegrenzung.

Patienten mit ausgedehnten Frühinfarktzeichen (Infarktdemarkierung, Infarkt \geq als $\frac{1}{3}$ des A. cerebri media Stromgebiets) berücksichtigte die Studie nicht.

2.2.2 Indikation

Ein interdisziplinäres Team (Neurologe und Neuroradiologe) stellte die Indikation zur Stent-Retriever-Thrombektomie. Die klinische Bestätigung eines Schlaganfalls durch plötzlich einsetzende neurologische Defizite, wurde von einem neurologischen Facharzt der Notaufnahme vorgenommen.

Ein weiterer Parameter war die neuroradiologische Bestätigung eines proximalen Gefäßverschlusses durch die CT- oder MR-Angiographie. Auf diese Weise konnte auch ggf. die Penumbra (Mismatch) und der Infarktkern anhand von ausgedehnten Frühinfarktzeichen sowie die genaue Lokalisation des Verschlusses bestimmt werden. Die endovaskuläre Therapie war indiziert, wenn die Infarktgröße $\leq \frac{1}{3}$ des A. cerebri media Territoriums betrug.

2.3 Intraprozedurale Behandlung

Wenn keine Kontraindikation vorlag, wurde eine systemische Therapie mit rt-PA (rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator) oder Glykoprotein (GP) – Inhibitoren eingeleitet. In dieser Zeit geschah parallel die angiographische Vorbereitung und Verlegung zur endovaskulären Therapie.

Vor der Angiographie fand die Intubation des Patienten statt. Es folgte eine diagnostische Subtraktionsangiographie (DSA), um zu beurteilen ob die Gefäßobstruktion noch besteht. Nach deren Bestätigung begann die endovaskuläre Therapie mit Hilfe der Stent-Retriever. Optional konnten auch eine alleinige Aspiration oder auch ein "permanentes Stenting" (PTA/ Stent) bei zugrunde liegenden Gefäßstenosen angewendet werden.

2.3.1 Bridging

a) Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren (GPI)

Es sind die GP-Inhibitoren Abciximab und Tirofiban zur Anwendung gekommen.

Die systemische Therapie mit Abciximab startete mit der Applikation von 0,25mg/Kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion. Direkt im Anschluss folgte die kontinuierliche intravenöse Infusion des Selbigen mit 0,125µg/Kg Körpergewicht pro Minute.

Die Behandlung mit Tirofiban wurde mit einem Bolus von 10µg/Kg Körpergewicht intravenös begonnen und nachfolgend 10µg/Kg Körpergewicht innerhalb 60 Minuten per Infusion verabreicht.

b) rt-PA

Die intravenöse Behandlung mit rt-PA erfolgte mit 0,9mg/Kg Körpergewicht. Dabei wurden 10% der Dosis als Bolus injiziert und 90% anschließend über 60 Minuten als Infusion appliziert. Die Maximaldosis durfte 90mg nicht überschreiten.

Wenn das Gefäß nach dem Bridging bereits vollständig rekanalisiert war, erübrigte sich eine endovaskuläre Therapie.

2.3.2 Stent-Retriever

Es kamen die 3 Stent-Retriever Solitaire FR (Ev3, Plymouth, MN, USA) Trevo (Kalamazoo, MN, USA) und ReVive SE (Raynham, MA, USA) zum Einsatz. Um die Anwendung gewährleisten zu können, musste ein Führungskatheter bis in das zuführende Gefäß und anschließend ein Intermediate in das distale Gefäßsegment vor den Thrombus gebracht werden. Nachfolgend wurde der Mikrokatheter mit einem dünnen Führungsdraht durch den Thrombus geführt. Der Führungsdraht konnte nun zurück gezogen und durch den Stent-Retriever ersetzt werden. Dann wurde der Mikrokatheter vorsichtig entfernt, sodass sich nachfolgend der Stent-Retriever entfaltete und in den Thrombus drang. So konnte anschließend ohne großen Widerstand der Stent-Retriever mit dem verhakten Thrombus über den Intermediate und den Führungskatheter entfernt werden.



Abbildung 1: Solitaire-Stent-Retriever mit Thrombus (Pérez, Miloslavski, Fischer, Bänzner, & Henkes, 2012)

2.3.3 Aspiration

Zunächst wurde ein Führungskatheter bis in das zuführende Gefäß eingebracht. Anschließend wurde der Reperfusionkatheter direkt vor dem Thrombus platziert und mit der Penumbra Aspirationspumpe verbunden. Mittels Vakuum konnte kontinuierlich der Thrombus in den Reperfusionkatheter aspiriert werden (Bose et al., 2008). Eine weitere Option stellte eine Handaspiration mit einer 50ml Spritze oder Pumpe dar. Die Aspiration fand ausschließlich im hinteren Stromgebiet ihre Anwendung.

2.3.4 Intrakranielles PTA/ Stenting

Ein intrakranielles PTA/Stenting wurde bei Patienten mit artherothrombotischen Verschlüssen durchgeführt, wenn nach der endovaskulären Therapie (Stent-Retriever, alleinige Aspiration) noch eine hochgradige Stenose (>70%) vorlag. Dabei kam intrakraniell der ballonexpandierbare Pharos Stent (Pharos, Micrus Endovascular, San Jose, CA) zum Einsatz.

Um den ballonexpandierbaren Stent verwenden zu können, wurde vorher ein langer Führungsdraht (0,014-inch Choice PT, 300cm; Boston Scientific) weit hinter die Steno-

se geführt. Nachfolgend wurde der Pharos Stent positioniert und mittels des integrierten Ballons mit 6 atm an die Gefäßwand gedrückt. Er entfaltete sich und der montierte Ballon wurde eine Minute lang unter radiologischer Durchsicht vorsichtig aufgeblasen und entleert. Die Aufmerksamkeit lag darauf, dass sich die Stenose weitet, sodass eine adäquate Rekanalisation gewährleistet werden konnte. Anschließend verblieb dieser Stent im Gefäß. Selten, bei sehr engen Stenosen wurde zunächst mit einem Ballonkatheter (Gateway) vordilatiert.

Während der endovaskulären Rekanalisation, wurde in einigen Fällen der Solitaire Stent-Retriever lokal im Gefäß abgesetzt. Die Auswertung dieser Patienten fand in der Gruppe intrakranielles PTA/ Stenting statt.

Nach dem Stenting wurden 500mg Acetylsalicylsäure sowie ein GP-Inhibitor-Bolus intravenös und 300mg Clopidogrel oral über eine Magensonde appliziert. Die Dauerinfusion des GP-Inhibitors konnte nach der Gabe des Clopidogrels beendet werden.

2.3.5 Extrakranielles PTA/ Stenting

Ein extrakranielles Stenting erfolgte bei Patienten, welche eine hochgradige artherothrombotische Stenose oder einen Verschluss der proximalen A. carotis interna (Pars cervicalis) oder in den proximalen Aa. vertebrales aufwiesen.

In der ACI kam der Carotid-Wallstent (Monorail Endoprosthesis, Boston Scientific, Boston, MA, USA) zum Einsatz. Zunächst wurde ein langer Führungsdraht (0,014-inch Choice PT, 300cm; Boston Scientific) weit hinter die Stenose eingeführt und anschließend der Carotid-Wallstent abgesetzt. Bei einer relevanter Reststenose von > 50% wurde eine ergänzende PTA mit einem 5mm Ballon durchgeführt.

Die Dilatation hochgradiger Stenosen oder Verschlüsse der proximalen Aa. vertebrales geschah unter Anwendung von ballonexpandierbaren Stents (3-5mm).

Die Antikoagulation erfolgte entsprechend dem Schema des intrakraniellen PTA/ Stentings.

2.4 Postprozedurale Behandlung

Die Patienten wurden nach der endovaskulären Therapie in die überregionale Stroke Unit des Hauses verlegt. Die Schleuse in der A. femoralis wurde gezogen und mit einem Verschlussystem verklebt. Nach Einsatz eines GP-Inhibitors wurden 2 und 24 Stunden nach der endovaskulären Therapie Blutproben v.a. im Hinblick auf die Gerinnungsparameter und die Thrombozytenzahl entnommen. Die Anfertigung eines CCTs oder MRTs ein bis vier Tage nach der lokalen Intervention, diente dazu Infarktdemarkierungen und eventuelle zerebrale Blutungen zu erfassen.

2.5 Auswertung

Die Krankenakten mit klinisch-neurologischen Daten wurden von einem Facharzt für Neurologie mit umfassender Schlaganfallerfahrung sowohl vor als auch nach der endovaskulären Behandlung erfasst und dokumentiert. Dieser war unabhängig und nicht an der direkten endovaskulären Therapie beteiligt. Gemeinsam mit einem erfahrenen Neuroradiologen der Klinik (Prof. Dr. med. Bernd Eckert) wurden die neuroradiologischen Daten analysiert und ausgewertet.

Die Daten stammten aus Notarzt- und Anästhesieprotokollen, Aufnahmeuntersuchungen sowie neuroradiologischen Befundberichten der DSA und endovaskulären Therapie. Die Analyse der CCT- und CMRT-Befunde vor und nach der systemischen Thrombolyse sowie die Daten des Hamburger Endovascular Stroke Registry (HEST, Abbildung 16, siehe Anhang) Protokoll und der Entlassungsbriefe wurden einbezogen. Es erfolgte die Erhebung nachstehender klinischer und neuroradiologischer Daten.

Klinische Daten:

1. Aufnahmemodus (Intern/ Extern)
2. Alter
3. Geschlecht
4. Zeitpunkt des Beginns der Schlaganfallsymptome
5. Zeitpunkt des Eintreffens ins AKA
6. Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem Neurologen
7. Zeitpunkt des CCT/ CMRT
8. Zeitpunkt Beginn IV-Bridging
9. Zeitpunkt Anästhesie-Beginn
10. Zeitpunkt Angiographie-Beginn
11. Zeitpunkt der Rekanalisation
12. Zeitpunkt Angiographie-Ende
13. Zeitpunkt Anästhesie-Ende
14. Modified Rankin Scale bei Ankunft und bei Entlassung aus der Klinik, inklusive Mortalität
15. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bei Aufnahme und Entlassung

Neuroradiologische Daten:

1. Verschlusstyp
2. Art der IV-Therapie (rt-PA, GP-Inhibitor)
3. Position des Innenkatheters (proximale und distale Position)
4. Interventionsart (Stent-Retriever, Selbstexpandierende Stents, Lokale intraarterielle Fibrinolyse, Aspiration, PTA/ Stent)
5. Häufigkeit der Stentreaktionen
6. Ausmaß der Reperfusion anhand der Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Klassifikation
7. Intrakranielle Blutungen mit und ohne klinische Verschlechterung (NIHSS \geq 4)

2.5.1 Behandlungsintervalle

Plötzlich einsetzende Schlaganfallsymptome, die durch eine objektivierbare neurologische Untersuchung von einem erfahrenen Neurologen bestätigt wurden, stellten den Krankheitsbeginn dar. Als Symptome des vorderen Stromgebietes wurden brachiofaziale und beinbetonte motorische und sensorische Hemiparesen, zerebrale Blasenstörungen und Aphasien betrachtet. Ein Verschluss im hinteren Stromgebiet kann zu unterschiedlich starken Hirnstamm- und Kleinhirnininfarkten führen. Hierbei wurden Bewusstseinsstörungen, Hemi- oder Tetraparesen, Dysphagie, Dysarthrie, Störung der Pupillo- und Okulomotorik und Hirnnervenausfälle sowie eine Hemihypästhesie und eine Hemianopsie gewertet.

Folgende Behandlungsintervalle wurden erhoben:

- | | | |
|-------------------------|-----|---------------------|
| 1. Door | bis | CT-Beginn |
| 2. Symptom | bis | CT-Beginn |
| 3. CT-Beginn | bis | IV Bridging |
| 4. Anästhesie | bis | Angiographie-Beginn |
| 5. CT-Beginn | bis | Angiographie-Beginn |
| 6. Angiographie- Beginn | bis | Rekanalisation |
| 7. Angiographie- Beginn | bis | Angiographie-Ende |
| 8. CT-Beginn | bis | Rekanalisation |

Die Ankunft im AKA (Door) wurde den Notarztprotokollen entnommen. Der CT-Beginn war auf den CT-Bildern im PACS ersichtlich. Der Anästhesie-Beginn wurde dem Anästhesieprotokoll entnommen. Die Angiographiezeiten konnten anhand der PACS-Bilddokumentation erfasst werden.

2.5.2 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS ist eine seit Jahrzehnten anerkannte Skala zur Beurteilung von neurologischen Symptomen eines Schlaganfalls. Mit ihr kann die Schwere und der Verlauf eines Hirninfarkts objektiv dokumentiert und analysiert werden (Goldstein, Bertels, & Davis, 1989). Sie besteht aus 13 Einheiten mit insgesamt 42 Punkten. Je höher die erreichte Punktzahl, desto massiver ist der neurologische Ausfall. Geprüft werden der Bewusstseinsgrad, Blickbewegungen, Gesichtsfelder, Motorik des Gesichtes, Motorik der Arme und Beine, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und neurologischer Neglect.

Aus den Krankenakten wurde der Wert bei Aufnahme und Entlassung entnommen. War der NIHSS-Wert nicht in der Erstuntersuchung notiert, wurde er vor Beginn der Anästhesie aus dem neurologischen Status erhoben. Der NIHSS-Befund bei Entlassung wurde in der neurologischen Abschlussuntersuchung festgestellt.

2.5.3 Modified Rankin Scale (mRS)

Die mRS ist eine seit Jahren anerkannte Skala zur Beurteilung des neurologischen Outcomes nach einem erlittenen Schlaganfall (van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten, & van Gijn, 1988; Wilson et al., 2002). Sie gibt Auskunft über die Selbstständigkeit der Patienten im Alltag. Es gibt 7 Kategorien. In der Gruppe 0 befinden sich Patienten ohne neurologische Ausfälle. Patienten der Gruppe 1 besitzen marginale Symptome ohne wesentliche Funktionseinschränkungen und können ihren Lebensalltag wie gewöhnlich verrichten. Patienten der Gruppe 2 haben geringgradige Funktionseinschränkungen und können ihre eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen. Sie können jedoch nicht mehr alle früheren Aktivitäten verrichten. In den Gruppen 3-5 benötigen die Patienten zunehmend professionelle Unterstützung bis hin zu einer 24-Stunden Pflege, da sie zunehmend funktionseingeschränkt (bettlägerig, inkontinent) sind. Die Kategorie 6 stellt den Tod dar.

Der mRS wurde bei Aufnahme und bei Entlassung bestimmt. Als gutes neurologisches Ergebnis wurden die Gruppen 0-3, als schlechtes neurologisches Ergebnis die Gruppen 4-6 definiert.

2.5.4 Interne und externe Patientenaufnahme

Es wurde zwischen zwei Patientengruppen unterschieden. Es gab Patienten welche die komplette Behandlung im neuroradiologischen Zentrum Altona erhielten (Intern) und Patienten die zur endovaskulären Behandlung von externen Krankenhäusern in das AKA verlegt wurden (Extern).

2.5.5 Diagnosesicherung

Die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls durch einen proximalen Gefäßverschluss wurde durch den neurologischen Befund eines akuten neurologischen Defizites sowie den Befund in der CCT und der CT-Angiographie +/- CT-Perfusion oder der MRT plus MR-Angiographie gestellt.

2.6 Daten der endovaskulären Intervention

Ein Neuroradiologe (Prof. Dr. med. Bernd Eckert) des Zentrums analysierte die angiographischen Bilder retrospektiv hinsichtlich folgender Faktoren:

1. Verschußtyp
2. Art der endovaskulären Intervention
3. Rekanalisationserfolg

2.6.1 Verschlusstypen

Wie auch in anderen aktuellen Studien gab es eine Einteilung arterieller Verschlüsse der großlumigen Gehirnarterien in Verschlusstypen. Die Studien analysierten Okklusionen des vorderen Stromgebietes (Goyal et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch sowohl Obstruktionen des vorderen als auch des hinteren Kreislaufes eingeschlossen und folgenden Verschlusstypen definiert.

Verschlusstypen des vorderen Stromgebietes:

1. ACM: M1-Segment
2. Carotis-T-Segment
3. Tandemverschluss: Proximale ACI + ACM (M1-Segment)

Als ein Verschluss des Carotis-T wurde ein Segment (C1) der A. carotis interna (ACI) in der Carotis-Aufteilung mit Verschluss der Aa. cerebri media und anterior definiert.

Verschußtyp des hinteren Stromgebietes:

1. VA/BA

Sowohl Verschlüsse der A. basilaris (BA) und bilaterale intrakranielle Verschlüsse der Aa. vertebralii (VA) bildeten eine Kategorie.

2.6.2 Intraarterieller Interventionsmodus

Es wurden 5 verschiedene Interventionsarten (Stent-Retriever, Permanente Stent-Retriever Applikation (Solitaire abgesetzt), ballonexpandierbarer Stent, Aspiration, lokale rt-PA und lokale GP-Inhibitor Therapie) angewandt. Es kamen 3 verschiedene Stent-Retriever (Solitaire, Trevo, ReVive) zum Einsatz. Bei vorbestehenden Stenosen wurde ein ballonexpandierbarer Stent, der Pharos-Stent eingesetzt. Allen Interventionen ging vorher eine systemische Behandlung („Bridging“) mit rt-PA oder mit GP-Inhibitoren voraus.

1. lokale Anwendung von Solitaire
2. lokale Anwendung von Trevo
3. lokale Anwendung von ReVive
4. lokale Anwendung von Pharos
5. lokale Anwendung von einem Aspirationskatheter
6. lokale Anwendung von Solitaire plus Verbleib des Solitaire in der betroffenen Arterie
7. lokale Anwendung nur von rt-PA oder GP-Hemmer; keine Nutzung mechanischer Geräte
8. keine lokale Intervention; Gefäß bereits nach systemischer Thrombolyse rekanalisiert

2.6.3 Rekanalisation und Rekanalisationszeit

Die TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) - Klassifikation ist eine anerkannte Methode um den Erfolg der endovaskulären Therapie zu bewerten. Sie beurteilt den Grad des Gefäßverschlusses und den Grad der Durchblutung hinter diesem Verschluss im Gehirn (Wilson et al., 2002). Es gibt 4 Gradeinteilungen.

- 0 Keine Perfusion, vollständiger Gefäßverschluss
- 1 Minimale Perfusion der Obstruktion mit geringer Gefäßbaumkontrastierung und wenig oder zeitlich verzögerter distaler Perfusion
- 2 Partielle Perfusion des Gefäßbaums distal der Obstruktion:
 - 2a) Max. 50% des Gefäßbaums nach dem Verschluss sind kontrastiert
 - 2b) >50% des Gefäßterritorium ist kontrastiert
- 3 Vollständige Perfusion, Gefäßbaum distal der Obstruktion ist zu 100% kontrastiert

Als erfolgreiche Rekanalisation wurden die TICI-Grade 2b bis 3 und als nicht effiziente Rekanalisation die TICI-Grade 0-2a eingestuft. Die Erhebung des TICI-Scores der verschlossenen Arterie erfolgte direkt vor und direkt nach Beendigung der endovaskulären Intervention mittels DSA. Konnte bereits vor der endovaskulären Therapie eine er-

folgreiche Rekanalisation im Vergleich zur Ausgangs CTA/ MRA festgestellt werden, ließ sich dieses Ergebnis der systemischen Thrombolyse zuschreiben.

Die Rekanalisationszeit gibt an, wie viel Zeit von Beginn der Angiographie bis zur Rekanalisation (Intervall Angiographie-Beginn bis Rekanalisation) benötigt wird. Ab Erlangen eines Rekanalisationsergebnisses von mindestens TICI 2a, wurde die Rekanalisationszeit erfasst.

2.7 Blutungskomplikation

Unter der Anwendung von GP-Inhibitoren kann als unerwünschte Nebenwirkung eine Thrombozytopenie ($<100.000\mu\text{l}$) auftreten, weshalb bei allen Patienten nach 24 Stunden die Thrombozytenzahl bestimmt wurde.

Notwendige zusätzliche Therapien (z.B. Bluttransfusion, operative Intervention), klassifizierten extrazerebrale Blutungen als schwerwiegend.

Die intrazerebralen Blutungen wurden entweder in symptomatische intrazerebrale Blutungen (SICH) oder in klinisch asymptomatische intrazerebralen Blutungen (AICH) eingeteilt. Eine Einstufung als SICH resultierte aus einer intrazerebralen Blutung oder einer subarachnoidalen Blutung mit klinischer Verschlechterung (Erhöhung des NIHSS-Wertes um mindestens 4 Punkte). Falls bei Patienten keine adäquate Erhebung eines NIHSS-Wertes möglich war (intubiert, sediert), wurde nach radiologischen Kriterien (raumfordernde Parenchymblutung oder eine Subarachnoidalblutung mit Hydrozephalus) eine symptomatische intrazerebrale Blutung festgelegt.

Asymptomatisch intrakranielle Blutungen, waren als solche definiert, wenn keine klinische Verschlechterung (Erhöhung des NIHSS-Wertes $<$ vier Punkte) und keine Raumforderung vorlag. Darunter gewertet wurden: ein hämorrhagisch transformierter Infarkt, eine Subarachnoidalblutung und eine Ventrikelblutung ohne Hydrozephalus sowie kleine Parenchymhämatome ohne klinische Symptomatik außerhalb des ischämischen Areals der betroffenen Arterie.

2.8 Statistische Analyse

Alle Werte wurden in eine Excel Tabelle des Programmes Microsoft Office 2010 eingetragen. Mittels der programmierten Tabellenverknüpfungen konnte ein Großteil der statistische Auswertung von Mittelwert, Median und Standardabweichung der einzelnen Behandlungsintervalle der internen und externen Gruppe generiert und von beiden Gruppen Balkendiagramme der Behandlungsintervalle erstellt werden. Weiterhin erfolgte die Berechnung der prozentualen Angaben in den Tabellen über die Patientencharakteristika, die Verschlusstypen, die Rekanalisationszeiten der Verschlusstypen, die

Verteilung der Bridging-Gruppen, die Position des Innenkatheters, die verwendeten Stent-Retriever, die Stentreaktionen sowie das permanente Stenting und die intrakraniellen Blutungen.

2.8.1 Hauptanalyse

Das neurologische Ergebnis (gutes neurologisches Ergebnis mRS 0-3 und schlechtes neurologisches Ergebnis mRS 4-6) wurde in Abhängigkeit von folgenden 7 dichotomisierten Behandlungsfaktoren evaluiert:

1. Alter in Jahren (<75 versus ≥ 75)
2. Geschlecht (männlich versus weiblich)
3. Aufnahme (intern versus extern)
4. NIHSS bei Aufnahme (<10 versus ≥ 10)
5. Verschlusslokalisation (vorderer Kreislauf versus hinterer Kreislauf)
6. Zeit Symptombeginn bis zur Angiographie (<6h versus $\geq 6h$)
7. Rekanalisation (TICI 0-2a versus TICI 2b-3)

Durch eine binär logistische Analyse mit SPSS 24 (Chicago, IL, USA) erfolgte die Berechnung.

2.8.2 Subanalyse: Behandlungsintervalle der internen und externen Patienten

Ausgewertet wurden folgende Behandlungsschritte in Abhängigkeit der benötigten Zeit:

- | | | |
|------------------------|-----|---------------------|
| 1. Door | bis | CT-Beginn |
| 2. Symptom | bis | CT-Beginn |
| 3. CT-Beginn | bis | IV Bridging |
| 4. Anästhesie | bis | Angiographie-Beginn |
| 5. CT-Beginn | bis | Angiographie-Beginn |
| 6. Angiographie-Beginn | bis | Rekanalisation |
| 7. Angiographie-Beginn | bis | Angiographie-Ende |
| 8. CT-Beginn | bis | Rekanalisation |

Bei der externen Kohorte konnte kein Intervall Door bis CT-Beginn erhoben werden.

3. Ergebnisse

3.1 Behandlungsfaktoren

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Behandlungsfaktoren

Behandlungsfaktoren	Anzahl „n“	%
Gesamtzahl	47	
Durchschnittsalter Mittelwert/ Median (Min/Max)	64 / 68 (33/ 82)	
Weiblich	20	42,6
Männlich	27	57,4
Intern	17	36,2
Extern	30	63,8
Vorderer Kreislauf	27	57,4
Hinterer Kreislauf	20	42,6
NIHSS Aufnahme Mittelwert/ Median (Min/ Max)	15,7 / 16 (3/ 28)	
Bridging (IV) rt-PA	19	40,4
Bridging (IV) GP IIb/ IIIa Inhibitor	26	55,3
Stent-Retriever–Thrombektomie	34	72,3
Andere endovaskuläre Therapien (Tab. 7)	13	27,7
Permanentes Stenting	15	31,9
Extrakraniell	8	17,0
- proximale ACI	7	14,9
- proximale A. vertebralis	1	2,1
Intrakraniell:	5	10,6
- Carotis-T:	0	0
- BA/VA:	5	10,6
Extra- und intrakraniell	2	4,3
- proximale ACI und Carotis-T	1	2,1
- proximale VA und BA	1	2,1
Rekanalisation TICI 2b-3	37	78,7
Vorderer Kreislauf/ Intrakranielle Blutungen	27	57,4
*AICH ohne klinische Verschlechterung	4	14,8
*SICH (NIHSS \geq 4)	0	0
Hinterer Kreislauf/ Intrakranielle Blutungen	20	42,6
*AICH ohne klinische Verschlechterung	0	0
*SICH (NIHSS \geq 4)	3	15
Outcome bei Entlassung (Tage: 12 (Median))		
NIHSS Mittelwert/ Median	8,1/ 8	
Good Outcome: mRS 0-3	22	46,8
Poor Outcome: mRS 4-5	17	36,2
Mortalität: mRS 6	8	17

Legende: *AICH: Asymptomatic intracranial hemorrhage -> Asymptomatische intrakranielle Blutung

*SICH: Symptomatic intracranial hemorrhage -> Symptomatische intrakranielle Blutung

3.1.1 Alter und Geschlecht

Die Auswertung schloss 47 Fälle ein, wovon 27 (57,4%) männlich und 20 (42,6%) weiblich waren. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre mit einem Minimum von 33 und einem Maximum von 82 Jahren.

3.1.2 Aufnahmemodus und NIHSS

Es wurden 17 (36,2%) Patienten direkt im neuroradiologischen Zentrum Altona aufgenommen und erhielten vor Ort die endovaskuläre Therapie. Dreißig (63,8%) Patienten kamen von peripheren Krankenhäusern in das neuroradiologische Zentrum Altona für die endovaskuläre Behandlung. Der durchschnittliche NIHSS bei der Aufnahme betrug 16 mit einem Minimum von 3 und einem Maximum von 28 Punkten.

3.1.3 Verschlusstypen

Siebenundzwanzig (57,5%) Patienten erlitten einen Verschluss im vorderen Stromgebiet. Davon waren 7 (14,9 %) im Carotis-T. Sowohl einen Verschluss oder Stenose der proximalen A. carotis interna als auch der A. cerebri media wiesen 9 (19,1%) Patienten auf. Hierunter zählten auch Dissektionen der proximalen A. carotis interna mit nachfolgendem Verschluss der A. cerebri media oder des Carotis-Ts. In 11 (23,4%) Fällen wurde die Okklusion direkt in der A. cerebri media lokalisiert.

Zwanzig (42,6%) Patienten erlitten einen Verschluss im hinteren Stromgebiet (Aa. vertebralis, A. basilaris).

Tabelle 2: Verschlusstypen

Verschlusstyp	N	%
Gesamt:	47	100,0
Carotis-T:	7	14,9
ACI + ACM:	9	19,1
ACM:	11	23,4
VA/VB:	20	42,6



Abbildung 2: Typische Befundkonstellation bei einem proximalen Gefäßverschluss
 Sie zeigt eine Rekonstruktion einer CT-Angiographie mit Verschluss der linken A. cerebri media.

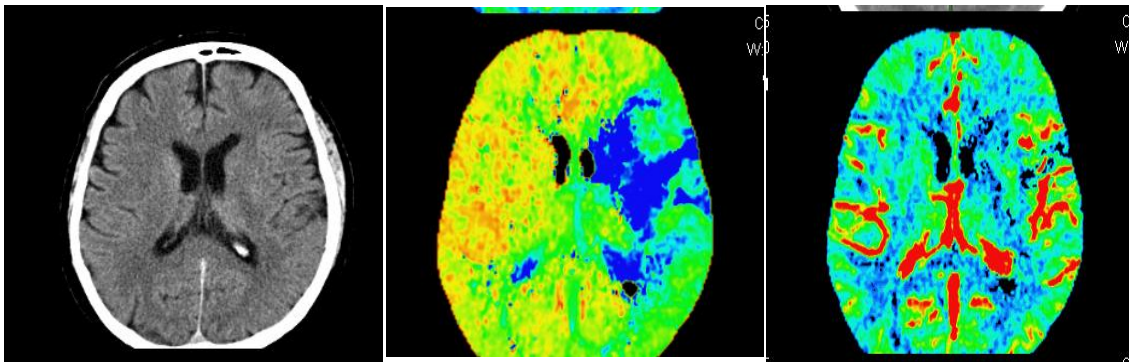


Abbildung 3a-c: Befundkonstellation nativ CCT und Perfusions-CCT
 Abbildung 3a zeigt ein natives CCT ohne Fröhinfarktzeichen. Die Abbildungen 3b+c stellen ein Perfusions-CCT mit Perfusionsverzögerung (mittleres Bild) im Mediaterritorium links bei erhaltenem zerebralen Blutvolumen (rechtes Bild) als Hinweis für eine gute leptomeningeale Kollateralversorgung dar.

3.1.4 Rekanalisationszeiten der Verschlussstypen

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Rekanalisationszeit der Verschlussstypen

Verschlussstyp	N	TICI 0-1 N (%)	TICI 2a N (%)	TICI 2b-3 N(%)	Rekanalisationszeit = TICI 2a (Min) (Median)	Rekanalisationszeit bei TICI 2b-3 (Min) (Median) (MIN/ MAX)
Gesamt	47	5 (10,65)	5 (10,65)	37 (78,7)	76	61 (9/134)
Vorderer Kreislauf	27	3 (11,1)	4 (14,8)	20 (74,1)	88	63 (26/134)
Carotis-T	7	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,8)	-	89 (73/ 134)
ACI+ACM	9	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,8)	-	60 (50/ 133)
ACM	11	0	1 (9,1)	10 (90,9)	-	59 (26/110)
Hinterer Kreislauf	20	2 (10)	1 (5)	17 (85)	32	61 (9/127)

Es wurde bei 42 von den 47 Patienten eine Rekanalisationszeit verzeichnet. Die anderen 5 Patienten erlangten nicht den TICI-Wert 2a, welcher die Voraussetzung für die Zeiterfassung darstellte. Im vorderen Stromgebiet erreichten 3 Patienten (2-mal Carotis-T, 1-mal Tandemverschluss der proximale ACI und ACM) und im hinteren Stromgebiet 2 Patienten einen TICI 0-1.

Ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) wurde bei 37 Patienten (78,7%) im Median von 61 Minuten mit einem Minimum von 9 und einem Maximum von 134 Minuten erzielt.

Von diesen 37 Patienten hatten 20 (74,1%) einen Verschluss im vorderen Stromgebiet mit einer medianen Rekanalisationszeit von 63 Minuten mit einem Minimum von 26 und einen Maximum von 134 Minuten. Bei den 5 Verschlüssen des Carotis-Ts mit einem TICI >1 wurde im Median von 89 Minuten mit einem Minimum von 73 Minuten und einem Maximum von 134 Minuten ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) erlangt. Bei den 8 Tandem-Verschlüssen der proximalen ACI und der ACM mit einem TICI >1 wurde im Median von 60 Minuten mit einem Minimum von 50 und einem Maximum von 133 Minuten ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) erreicht. Bei den 11 Verschlüssen der ACM wurde im Median von 59 Minuten mit einem Minimum von 26 und einem Maximum von 110 Minuten ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) erzielt.

Von den 37 Patienten mit einem guten Rekanalisationsergebnis (TICI \geq 2b) hatten 17 (85%) einen Verschluss im hinteren Stromgebiet mit einer medianen Rekanalisationszeit von 61 Minuten sowie einem Minimum von 9 und einem Maximum von 127 Minuten.

Schlechte Rekanalisationsergebnisse (TICI 0-2a) wiesen 10 (21,3%) Patienten auf. Nur 5 Patienten erreichten den zeiterfassbaren Bereich von TICI 2a. Ihre mediane Rekanalisationszeit betrug 76 Minuten mit einem Minimum von 32 und einem Maximum von 110 Minuten.

3.1.5 Bridging

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 4: Bridging mit rt-PA und GPI

Bridging	Gesamt „N=47= (100%)“	Vorderer Kreislauf „N=27= (100%)“	Hinterer Kreislauf „N=20= (100%)“	SICH N=3 (%)	AICH N=4 (%)
IV rt-PA Bridging	19 (40,4)	15 (55,6)	4 (20)	1 (5,3)	-
IV GPI-Bridging	26 (55,3)	11 (40,7)	15 (75)	-	-
Kein IV Bridging	2 (4,3)	1(3,7)	1 (5)	-	-
rt-PA + GPI gesamt	33 (70,2)	18 (66,7)	15 (75)	-	-
IV rt-PA + IA GPI prozedural	12 (36,4)	9 (33,3)	3 (15)	-	-
IV GPI + IA rt-PA prozedural	21(63,6)	9 (33,3)	12 (60)	2 (9,5)	4 (19)
SICH	3 (6,4)	0	3 (15)		
AICH	4 (8,5)	4 (14,8)	0		

Bei 19 (40,4 %) von 47 Patienten wurde rt-PA intravenös als Bridging verabreicht. Rt-PA kam bei 15 (55,6%) von 27 Patienten im vorderen Stromgebiet und bei 4 (20%) von 20 Patienten im hinteren Stromgebiet zur Anwendung.

Bei 26 (55,3%) von 47 Patienten wurde ein GP-IIb/IIIa-Inhibitor (Abciximab: N= 3, Tirofiban, N= 44) intravenös als Bridging injiziert. GP-Inhibitoren erhielten 11 (40,7%) von 27 Patienten im vorderen Stromgebiet und 15 (75%) von 20 Patienten im hinteren Stromgebiet. Bei 2 (4,3%) von 47 Patienten war kein intravenöses Bridging notwendig, wovon 1-ner (3,7%) von 27 Patienten im vorderen und 1-ner (5%) von 20 Patienten im hinteren Stromgebiet lag.

Insgesamt wurde bei 33 (70,2%) von 47 Patienten sowohl rt-PA als auch ein GP-Inhibitor angewandt. Dies war bei 18 (66,7%) von 27 Patienten im vorderen und bei 15 (75%) von 20 Patienten im hinteren Kreislauf der Fall.

Es bekamen 12 (36,4%) Patienten rt-PA intravenös als Bridging und nachfolgend prozedural (intraarteriell) einen GP-Inhibitor appliziert. Dies war bei 9 (33,3%) von 27 Patienten im vorderen und bei 3 (15%) von 20 Patienten im hinteren Stromgebiet der Fall.

Bei 21 (63,6%) Patienten wurde einen GP-Inhibitor intravenös als Bridging und nachfolgend prozedural (intraarteriell) rt-PA (Maximum 40ml, durchschnittlich 20ml) inji-

ziert. Dies war bei 9 (33,3%) von 27 Patienten im vorderen und bei 12 (60%) von 20 Patienten im hinteren Kreislauf der Fall.

Von den 47 Patienten erlitten 3 (6,4%) eine symptomatische intrakranielle Blutung. Diese 3 IICH ereigneten sich alle in der Patientenpopulation des hinteren Stromgebietes (N=20) und stellten somit 15% dieser Gruppe dar. Zwei der Patienten erhielten ein intravenöses Bridging mit einem GP-Inhibitor und nachfolgend prozedural rt-PA. In einem Fall wurde alleinig rt-PA intravenös appliziert.

Aus dem gesamten Patientenkollektiv erlitten 4 (8,5%) Patienten eine asymptotische intrakranielle Blutung. Diese 4 AICH zeigten sich in der Patientenkohorte des vorderen Kreislaufes (N=27) und nahmen 8,5% der Gruppe ein. Alle 4 Patienten bekamen einen GP-Inhibitor intravenös als Bridging und nachfolgend intraarteriell rt-PA.

3.1.6 Position des Innenkatheters

In 9 (19,1%) Fällen fand der Innenkatheter keine Verwendung. In 38 (80,9%) Fällen wurde ein Innenkatheter angewandt, wovon 20 (42,6%) direkt am Thrombus platziert werden konnten. Bei 18 (38,3%) Patienten konnte der Innenkatheter aufgrund der Gefäßelongation zwar intrakraniell aber nicht direkt am Thrombus platziert werden.

Tabelle 5: Position des Innenkatheters

	„N“	%
Introducer, ohne Innenkatheter	9	19,1
mit Innenkatheter:	38	80,9
distale Position:	20	42,6
proximale Position:	18	38,3

3.1.7 Verwendete Stent-Retriever

Als Standardvorgehen der endovaskulären Behandlung diente die kombinierte Aspiration während der Stentreaktion mittels Stent-Retriever. Von den 47 Studienpatienten erhielten 34 (72,3%) Patienten eine Stent-Retriever-Thrombektomie.

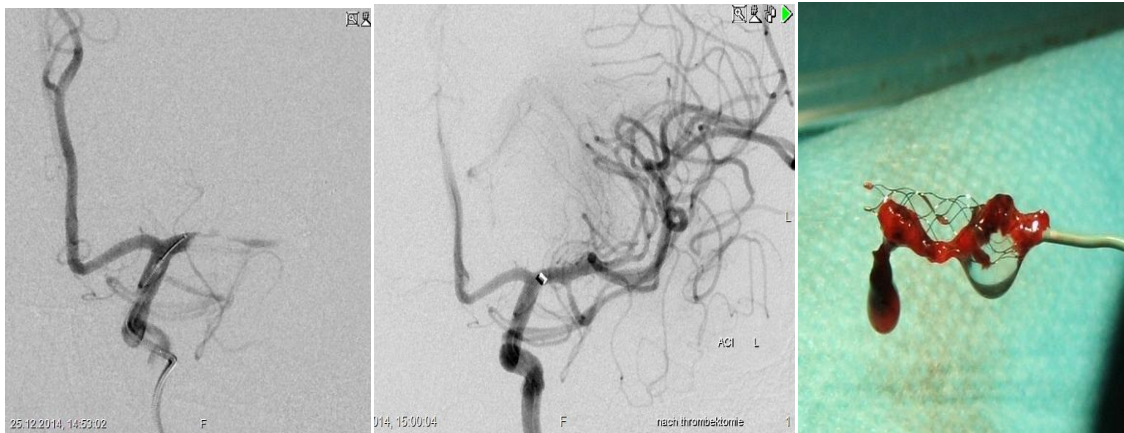


Abbildung 4a-c: Intrakranielle Thrombektomie bei Verschluss der linken A. cerebri media
 Die Abbildung 4a zeigt einen Stent-Retriever (nicht sichtbar), welcher sich in einem Thrombus befindet der die ACM verschließt. Der Absaugkatheter liegt in der Carotisspitze. In der Abbildung 4b ist die ACM nachdem Zurückziehen des Stent-Retrievers und der Aspiration über den Absaugkatheter vollständig rekanalisiert (TICI 3) dargestellt. Abbildung 4c präsentiert den Stent-Retriever mit geborgenem Thrombus postinterventionell.

Verwendet wurden insgesamt 41 Stent-Retriever. Dabei kam der Solitaire Stent-Retriever 11-mal (26,8%), der Trevo Stent-Retriever 23-mal (56,1%) und der ReVive Stent-Retriever 7-mal (17,1) zum Einsatz. Bei 30 Patienten reichte ein Stent-Retriever aus während in 4 Fällen 2 Stent-Retriever verwendet wurden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Verwendete Stent-Retriever bei 34 Patienten

Stent-Retriever	„N“	%
Eingesetzte Stents	41	100,0
Solitaire:	11	26,8
davon abgesetzt:	(3)	(7,3)
Trevo:	23	56,1
ReVive:	7	17,1
1 Stent	30	
2 Stents	4	
> 2 Stents	0	

Der Solitaire FR (Ev3, Plymouth, MN, USA) mit 4-6mm Durchmesser und 15-30mm Länge wurde bei Verschlüssen im hinteren Stromgebiet, der ACI sowie der M1- und M2-Segmente der ACM eingesetzt. Als eine weitere Option konnte der Solitaire Stent elektronisch abgesetzt werden. Er hatte nun die Funktion eines permanenten Stents inne. Diese Option wurde 3-mal (Carotis-T, hinteres Stromgebiet) bei artherothrombotischen Verschlüssen angewandt, bei denen nach der endovaskulären Therapie noch eine hochgradige Stenose (>70%) verblieb.

Der Trevo-Retriever (Kalamazoo, MN, USA) mit dem "Pro 18" Mikrokatheter (0,021inch) kam bei Verschlüssen der ACI, des M1-Segments der ACM und im hinterem Stromgebiet zur Anwendung. Der ReVive SE (Raynham, MA, USA) mit einem 0,021-inch Mikrokatheter wurde bei Verschlüssen im Carotis-T und der ACM verwendet.

3.1.8 Weitere endovaskuläre Möglichkeiten

Von den 47 Patienten der Studie konnten 13 (27,7%) nicht mit dem Standardverfahren (Stent-Retriever-Thrombektomie) behandelt werden. Es wurden andere endovaskuläre Interventionen hinzugezogen. Ein Überblick liefert die Tabelle 7.

Tabelle 7: Weitere endovaskuläre Möglichkeiten

Optionen	N=13
Alleinige Aspiration	3
Nur IV GP-Inhibitor + IA rt-PA	1
Rekanalisierung nach IV-Bridging	2
Keine Sondierung möglich	2
Stenting (Pharos) alleine	3
Solitaire abgesetzt alleine	1
Stenting (Pharos) + Solitaire abgesetzt	1

Eine alleinige Aspiration erhielten 3 Patienten.

Einmalig war das Gefäß bereits rekanalisiert, nachdem intravenös ein GP-Inhibitor und prozedural (intraarteriell) rt-PA injiziert wurde.

Nachdem IV-Bridging konnte 2-mal eine Rekanalisierung in der Angiographie festgestellt werden, sodass keine endovaskuläre Intervention notwendig war.

Bei 2 Patienten war eine Sondierung des verschlossenen Gefäßes erfolglos, weshalb keine endovaskuläre Therapie eingesetzt werden konnte.

Drei Patienten erhielten als einzige Behandlung ein permanentes Stenting mit einem Pharos Stent.

Bei 1 Fall bestand die alleinige endovaskuläre Behandlung in einem lokal abgesetzten Solitaire Stent-Retriever, welcher so als permanenter Stent fungierte.

Es wurde bei einem Patienten gleich 2-mal ein permanentes Stenting, bestehend aus einem Pharos Stent und einem lokal abgesetzten Solitaire Stent-Retriever intrakraniell durchgeführt.

3.1.9 Stentreaktionen

Die Anzahl der Stentreaktionen bezieht sich auf die Versuche den Thrombus mittels eines Stent-Retrievers intrakraniell zu bergen. Es wurden 34 Patienten der Studienpopulation mit einem Stent-Retriever behandelt.

In 14 (41,2%) Fällen gelang es im ersten Versuch und in 11 (32,4%) Fällen im zweiten Versuch den Thrombus aus dem Gefäß zu entfernen. Bei 6 (17,6%) Patienten waren drei Stentreaktionen notwendig. Einmalig (2,9%) mussten fünf und zweimalig (5,9%) sechs Stentreaktionen vorgenommen werden.

Tabelle 8 beinhaltet eine Darstellung der Stentreaktionen.

Tabelle 8: Anzahl Stentreaktionen

Anzahl der Stentreaktionen intrakraniell	"N"	%
Gesamtanzahl	34	100
1	14	41,2
2	11	32,4
3	6	17,6
4	0	0
5	1	2,9
6	2	5,9
Mittelwert	1,97	
Median	2	

Im Median wurden 2 Stentreaktionen pro Patient mit einem Minimum von 1-ner und einem Maximum von 6 Stentreaktionen benötigt.

3.1.10 Permanentes Stenting

Aus dem gesamten Patientenkollektiv bekamen 15 (31,9%) Patienten ein permanentes Stenting. Von ihnen erhielten 8 (17,0%) Patienten extrakraniell, 5 (10,6%) Patienten intrakraniell und 2 (4,3%) Patienten sowohl extra- als auch intrakraniell einen permanenten Stent.

Tabelle 9 bietet einen Überblick des permanenten extra- und intrakraniellen Stentings.

Tabelle 9: Permanentes Stenting

Permanentes Stenting	Gesamt	Vorderer Kreislauf (proximale ACI)	Hinterer Kreislauf (proximale A. Vertebralis)
	"N= 15 = (100%)"	"N = 8 (53,3%)"	"N = 7 (46,7%)"
Extrakraniell: (Carotid-Wallstent)	8 (53,3)	7 (46,7)	1 (6,7)
Intrakraniell: Pharos	4 (26,7)	0	4 (26,7)
Intrakraniell: Solitaire Stent-Retriever abgesetzt	1 (6,7)	0	1(6,7)
Extrakranielles + intrakranielles Stenting	2 (13,3)	1 (6,7) (1Carotid-Wallstent + 1 Solitaire abgesetzt)	1 (6,7) (1 Stent in proximaler A. Vertebralis + 1 Pharos Stent + 1 Solitaire abgesetzt)

Von den 15 Patienten mit permanentem Stenting hatten 8 (53,3%) Patienten ein extrakranielles Stenting. Davon bekamen 7 (46,7%) Patienten mit einem Tandemverschluss der proximalen ACI und ACM einen Carotid-Wallstent in die proximale A. carotis interna eingesetzt. Im hinteren Kreislauf wurde 1-malig (11,1%) die proximale A. vertebralis mit einem permanenten Stent versorgt.

Bei 5 (33,4%) Patienten wurde ein intrakranielles Stenting angewendet. Alle 5 Stents wurden im hinteren Stromgebiet gesetzt. In 4 (26,7%) Fällen kam der Pharos Stent und in 1 (6,7%) Fall ein lokal abgesetzter Solitaire Stent-Retriever zum Einsatz.

Zwei (13,3%) der 15 Patienten erhielten sowohl ein extrakranielles als auch ein intrakranielles Stenting. In einem (6,7%) Fall bekam der Patient extrakraniell einen Carotid-Wallstent in die proximalen ACI und intrakraniell einen lokal abgesetzten Solitaire Stent-Retriever in das Carotis-T eingesetzt. Im anderen (6,7%) Fall wurde der Patient extrakraniell mit einem permanenten Stenting der proximalen A. vertebralis und intrakraniell sowohl mit einem Pharos Stent als auch einem lokal abgesetzten Solitaire Stent-Retriever versorgt.

Bei einem dieser 9 Tandemverschlüsse der proximalen ACI und ACM war kein permanenter Stent notwendig, da die Ursache eine Dissektion der ACI war, welche im Verlauf teilweise rekanalisierte.

3.1.11 Rekanalisationsergebnis

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 3.

Von den 47 Patienten erzielten 37 (78,7%) ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) und 10 (21,3%) ein schlechtes Rekanalisationsergebnis (TICI 0-2a).

Von den 27 Patienten des vorderen Stromgebiet erreichten 20 (74,1%) Patienten ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) und 7 (25,9%) Patienten ein schlechtes Rekanalisationsergebnis (TICI 0-2a). Von den 10 Patienten mit Carotis-T-Verschluss erlangten 6 (60%) ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) und 4 (40%) ein schlechtes Rekanalisationsergebnis (TICI 0-2a). Bei den 6 Tandemverschlüssen der proximalen ACI und der ACM hatten 4 (66,6%) ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) und 2 (33,3%) ein schlechtes Rekanalisationsergebnis (TICI 0-2a). Von den 11 ACM-Verschlüssen erzielten 10 (90,9%) ein gutes Rekanalisationsergebnis (TICI 2b-3) und 1-ner (9,1%) ein schlechtes Rekanalisationsergebnis (TICI 0-2a).

Von den 20 Patienten des hinteren Stromgebietes erreichten 17 (85%) Patienten ein gutes und 3 (15%) Patienten ein schlechtes Rekanalisationsergebnis.

3.1.12 Intrazerebrale Blutungen

Im vorderen Stromgebiet traten 4 (14,8%) asymptotische intrazerebrale Blutungen (AICH) und 0 symptomatische intrazerebrale Blutungen (SICH) auf. Im hinteren Stromgebiet wurden 0 asymptotische intrazerebrale Blutungen (AICH) und 3 (15%) symptomatische intrazerebrale Blutungen (SICH) verzeichnet.

Insgesamt erfolgte bei 4 von den 7 intrazerebralen Blutungen die intravenöse und intraarterielle Kombination von rt-PA und Glykoprotein-Inhibitoren. Jeweils bei 2 symptomatischen als auch bei 2 asymptotischen intrazerebralen Blutungen wurde intravenös ein Glykoprotein-Inhibitor und intraarteriell (prozedural) rt-PA injiziert.

3.2 Outcome

Die Outcomedaten der Behandlungsfaktoren sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Outcomedaten der Behandlungsfaktoren

Outcome Factors	Total						Mortality	
	Neurologic Outcome							
	n	n	%	n	%	n	%	
Total	p value	47	22	46,8	25	53,2	8	17
Age	0,615							
<75		39	19	48,7	20	51,3	7	18
≥ 75		8	3	37,5	5	62,5	1	12,5
Sex	0,441							
male		27	12	44,4	15	55,6	6	22,2
female		20	10	50	10	50	2	10
Admission	0,678							
internal		17	8	47,1	9	52,9	1	5,9
external		30	14	46,7	16	53,3	7	23,3
NIHSS on admission	0,019							
< 10		10	8	80	2	20	0	0
≥ 10		37	14	37,8	23	62,2	8	21,6
Occlusion typ	0,064							
anterior circulation		27	12	44,4	15	55,6	1	3,7
posterior circulation		20	10	50	10	50	7	35
Symptom to Angio	0,137							
< 6h		37	18	48,6	19	51,4	6	16,2
≥ 6h		10	4	40	6	60	2	20
Recanalization	0,980							
TICI 0-2a		10	4	40	6	60	2	20
TICI 2b/3		37	18	48,7	19	51,3	6	16,2

3.2.1 Outcome gesamt

Von den 47 Patienten erreichten 22 (46,8%) ein gutes neurologisches Ergebnis mit einem mRS von 0-3 und 25 (53,2) ein schlechtes neurologisches Ergebnis mit einem mRS von 4-6. Es verstarben 8 (17%) Patienten.

Es erfolgte ein stationäres Follow-up. Insgesamt verstarben 8 Patienten während des stationären Aufenthaltes. Bei den überlebenden Patienten mit einem mRS von 0-5 (N=41) konnte eine Follow-up-Untersuchung im Median nach 12 Tagen (Minimum von 8 und Maximum von 34 Tagen) verzeichnet werden.

Im Detail:

1. mRS 0	1 (2,1%)
2. mRS 1	4 (8,5%)
3. mRS 2	9 (19,2%)
4. mRS 3	8 (17,0%)
5. mRS 4	10 (21,3%)
6. mRS 5	7 (14,9%)
7. mRS 6	8 (17,0 %)

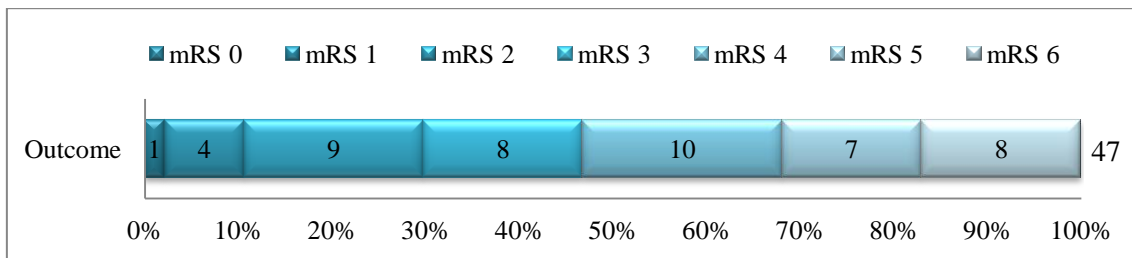


Abbildung 5: Gesamtoutcome der Studie

3.3 Behandlungsfaktoren/ Outcome

3.3.1 Subanalyse: Outcome Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)

Es waren 39 Patienten in der Gruppe der unter 75-jährigen, von denen 19 (48,7%) ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und 20 (51,3%) ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6) aufwiesen. Sieben (18%) der Patienten verstarben (mRS=6). Es waren 8 Patienten in der Gruppe der über 75-jährigen, von denen 3 (37,5%) ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und 5 (62,5%) ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6) aufwiesen. Einer (12,3%) der Patienten verstarb (mRS =6). Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,615$).

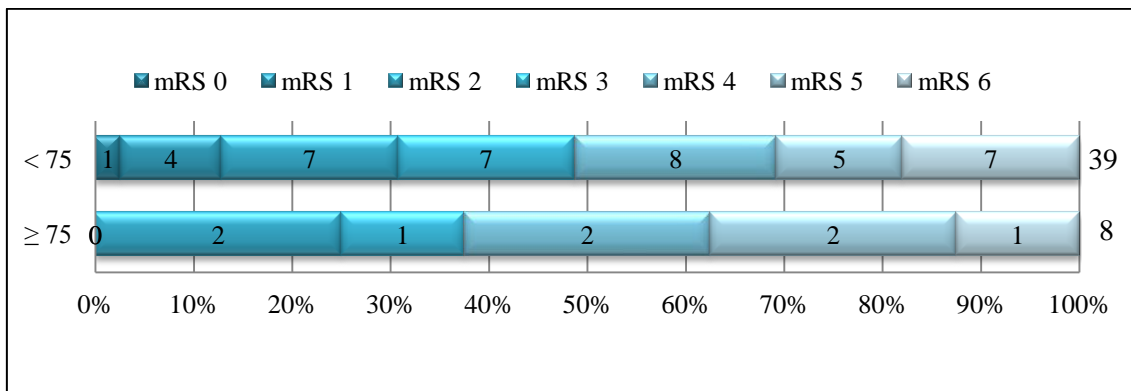


Abbildung 6: Outcome Alter (<75 vs. ≥75)

3.3.2 Subanalyse: Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Von den 27 Männern erlangten 12 (44,4%) ein gutes neurologisches Outcome (mRS 0-3) und 15 (55,6%) ein schlechtes neurologisches Outcome. Sechs (22,2%) verstarben. Von den 20 Frauen erlangten 10 (50%) ein gutes neurologisches Outcome (mRS 0-3) und 10 ein schlechtes neurologisches Outcome (mRS 4-6). Zwei (10%) verstarben. Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,441$).

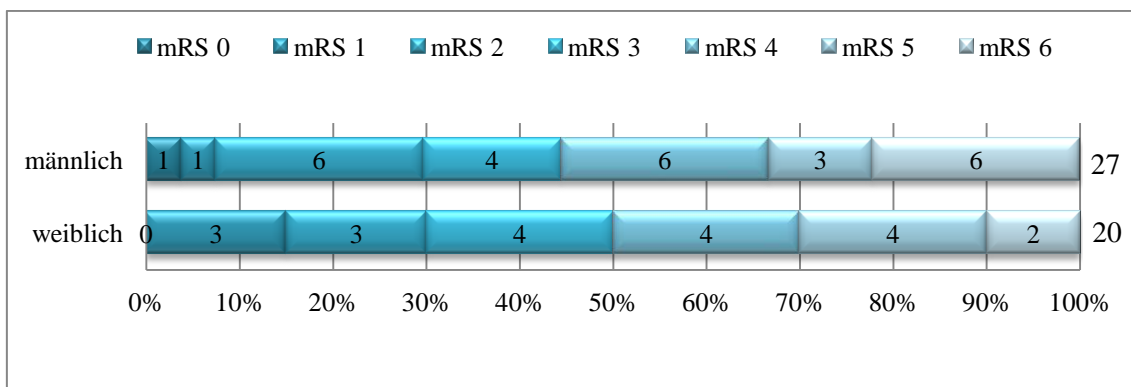


Abbildung 7: Outcome Geschlecht (männlich vs. weiblich)

3.3.3 Subanalyse: Outcome Aufnahme (intern vs. extern)

Von den 17 Patienten der internen Gruppe hatten 8 (47,1%) ein gutes neurologisches Resultat (mRS 0-3) und 9 (52,9%) ein schlechtes neurologisches Resultat (mRS 4-6). Einer (5,9%) verstarb.

Von den 30 Patienten der externen Gruppe hatten 14 (46,7%) ein gutes neurologisches Resultat (mRS 0-3) und 16 (53,3%) ein schlechtes neurologisches Resultat (mRS 4-6). Sieben (23,3%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,678$).

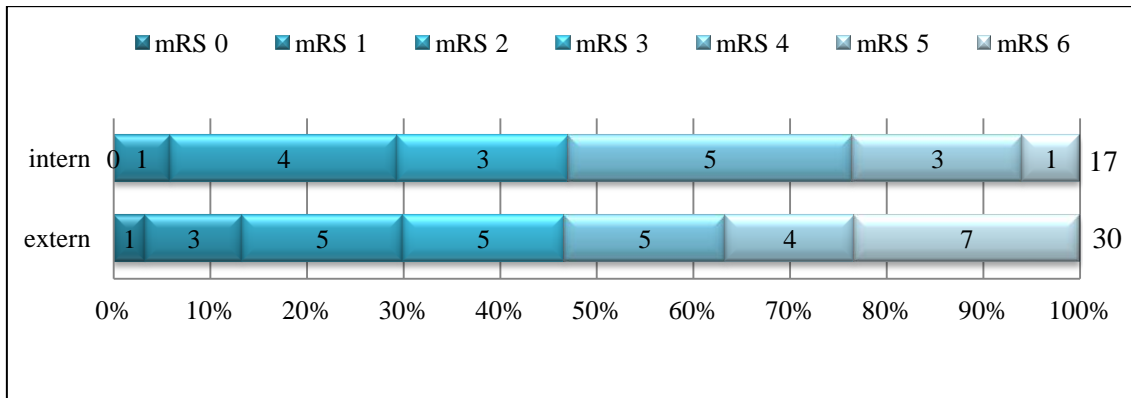


Abbildung 8: Outcome Aufnahme (intern vs. extern)

3.3.4 Subanalyse: Outcome NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10)

Die Gruppe mit einem NIHSS <10 Punkten beinhaltete 10 und die Gruppe mit einem NIHSS ≥ 10 Punkten 37 Personen.

In der Gruppe mit NIHSS < 10 wurden 8 (80%) mit einem guten neurologischen Ergebnis (mRS 0-3) und 2 (20%) mit einem schlechten neurologischen Ergebnis (mRS 4-6) evaluiert. Es gab keine Todesfälle.

In der Gruppe mit NIHSS ≥ 10 wurden 14 (37,8%) mit einem guten neurologischen Ergebnis (mRS 0-3) und 23 (62,2%) mit einem schlechten neurologischen Ergebnis (mRS 4-6) evaluiert. Acht (21,6%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse signifikant ($p=0,019$).

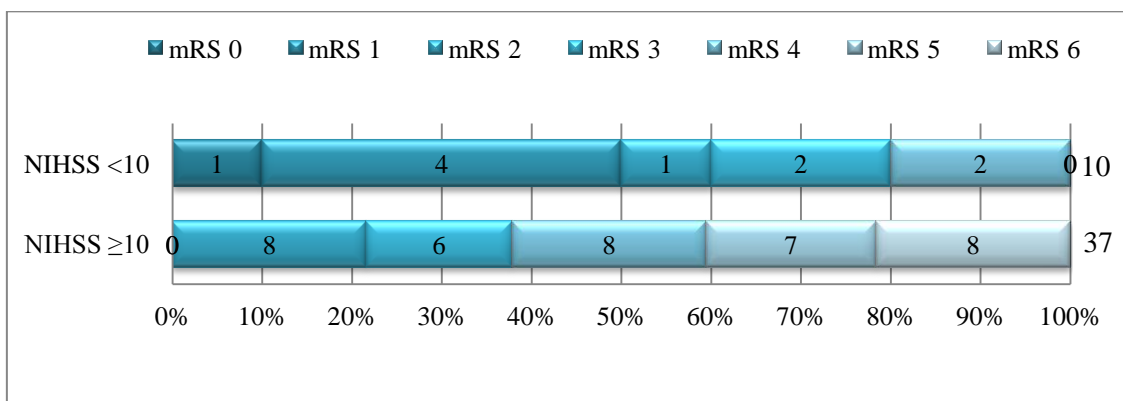


Abbildung 9: Outcome NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10)

3.3.5 Subanalyse: Outcome Verschlusslokalisierung (vorderer Kreislauf vs. hinterer Kreislauf)

Im vorderen Kreislauf erreichten von 27 Patienten 12 (44,4%) ein gutes neurologisches Outcome (mRS 0-3) und 15 (55,6%) ein schlechtes neurologisches Outcome (mRS 4-6). Einer (3,7%) verstarb.

Im hinteren Kreislauf erreichten von 20 Patienten 10 (50%) ein gutes neurologisches Outcome (mRS 0-3) und 10 (50%) ein schlechtes neurologisches Outcome (mRS 4-6). Sieben (35%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,064$).

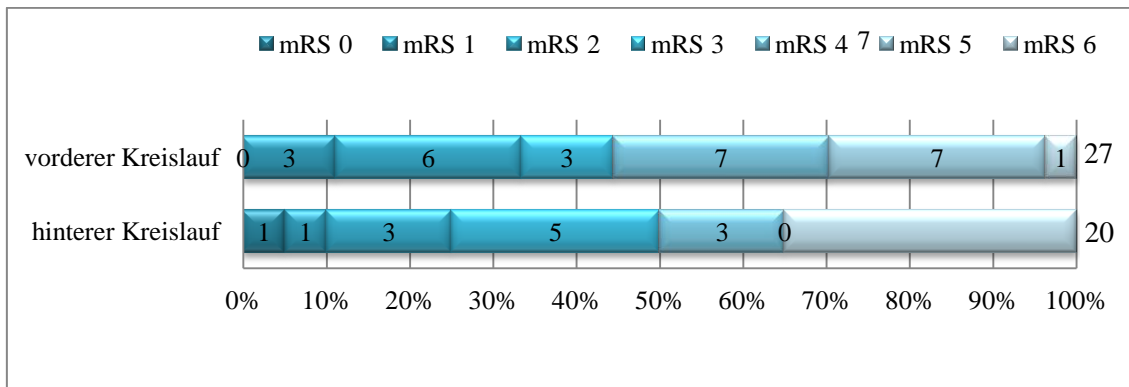


Abbildung 10: Outcome Verschlusslokalisierung (vorderer Kreislauf vs. hinterer Kreislauf)

3.3.6 Subanalyse: Outcome Zeit Symptombeginn bis Angiographie (<6h vs. ≥6h)

Siebenunddreißig Patientin konnten im Zeitintervall unter 6 Stunden analysiert werden, wovon 18 (48,6%) ein gutes neurologisches Resultat (mRS 0-3) und 19 (51,4%) ein schlechtes neurologisches Resultat (mRS 4-6) zeigten. Sechs (16,2%) verstarben. Zehn Patienten konnten im Zeitintervall über 6 Stunden analysiert werden, wovon 4 (40%) ein gutes neurologisches Resultat (mRS 0-3) und 6 (60%) ein schlechtes neurologisches Resultat (mRS 4-6) zeigten. Zwei (20%) verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,137$).

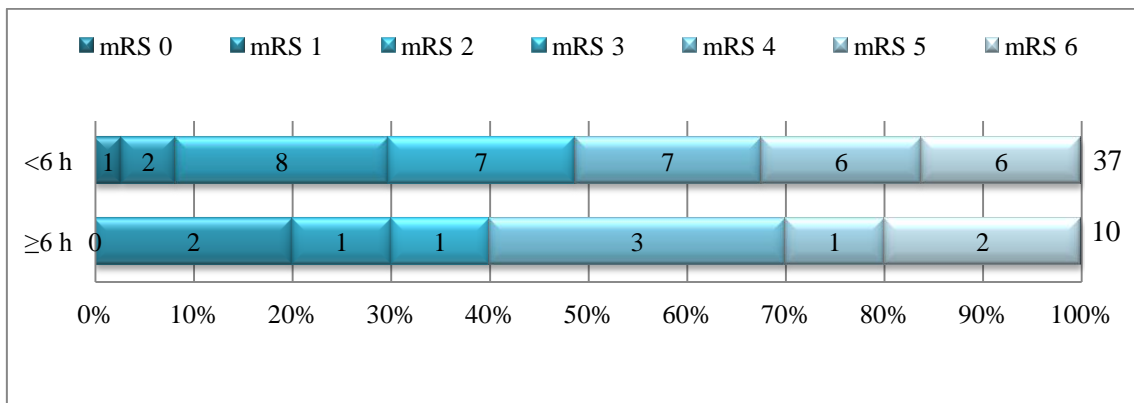


Abbildung 11: Outcome Zeit Symptombeginn bis Angiographie (<6h vs. ≥6h)

3.3.7 Subanalyse: Outcome Rekanalisation (TICI 0-2a vs. TICI 2b-3)

Einen TICI 0-2a wurde bei 10 Patienten erzielt, wovon 4 (40%) ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und 6 (60%) ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6) aufwiesen. Zwei (20%) Patienten verstarben.

Ein TICI 2b-3 wurde bei 37 Patienten erzielt, wovon 18 (48,7%) ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und 19 (51,3%) ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6) aufwiesen. Sechs (16,2%) Patienten verstarben.

Der Behandlungsfaktor war in der binär logistischen Analyse nicht signifikant ($p=0,980$).

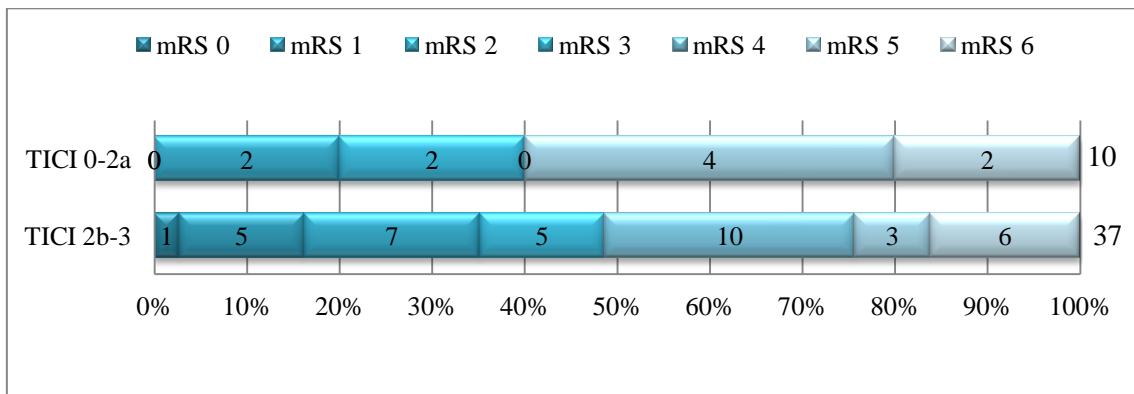
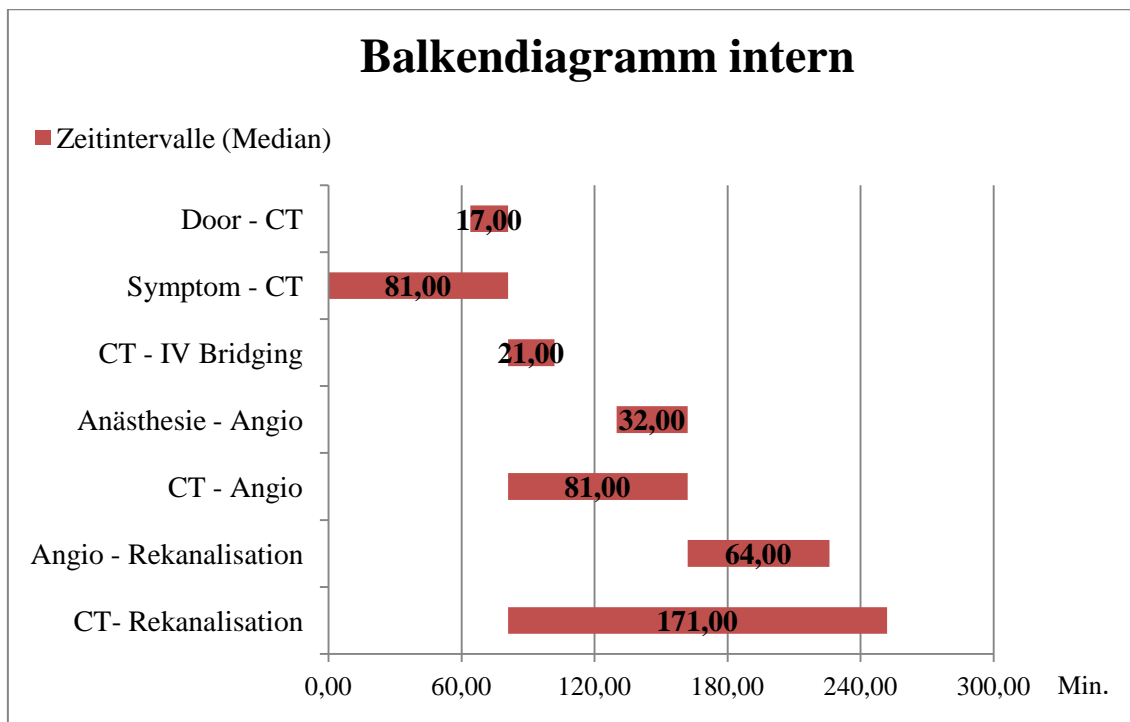


Abbildung 12: Outcome Rekanalisation (TICI 0-2a vs. TICI 2b-3)

3.4 Behandlungsintervalle

3.4.1 Interne Kohorte

Eine Übersicht der Behandlungsintervalle weisen Abbildung 13 und Tabelle 11 auf.



Legende: Angio = Angiographie

Abbildung 13: Behandlungsintervalle der internen Kohorte

1. Vom Einsetzen spezifischer Schlaganfallsymptome bis zum CT-Beginn dauerte es im Median 81 Minuten mit einem Minimum von 16 und einem Maximum von 466 Minuten.
2. Von der Krankenhausankunft bis zum CT-Beginn vergingen im Median 17 Minuten mit einem Minimum von 9 und einem Maximum von 37 Minuten.
3. Vom Beginn des CTs bis zum Beginn des IV-Bridgings bedurfte es im Median 21 Minuten mit einem Minimum von 7 und einem Maximum von 76 Minuten.
4. Vom Beginn der Anästhesie bis zum Beginn der Angiographie (Leistenpunktion) wurden im Median 32 Minuten mit einem Minimum von 10 und einem Maximum von 42 Minuten benötigt.
5. Vom Beginn des CTs bis zum Start der Angiographie dauerte es im Median 81 Minuten mit einem Minimum von 43 und einem Maximum von 214 Minuten.
6. Vom Angiographie-Beginn bis zur Rekanalisation vergingen im Median 64 Minuten mit einem Minimum von 32 und einem Maximum von 134 Minuten.
7. Vom CT-Beginn bis zur Rekanalisation bedurfte es im Median 171 Minuten mit einem Minimum von 99 und einem Maximum von 270 Minuten.

Tabelle 11: Daten der Behandlungsintervalle der internen Kohorte

Intern	Mittelwert	Median	MIN / MAX	Standardabweichung
	Min.	Min.	Min.	Min.
Door - CT-Beginn	20	17	9 / 37	2
Symptom - CT-Beginn	143	81	16 / 466	37
CT-Beginn - IV Bridging	28	21	7 / 76	4
Anästhesie - Angio-Beginn	29	32	10 / 42	2
CT-Beginn - Angio-Beginn	101	81	43 / 214	13
Angio-Beginn - Rekanalisation *	76	64	32 / 134	8
Angio-Beginn - Angio-Ende	86	77	44 / 139	7
CT-Beginn - Rekanalisation	174	171	99 / 270	14

Legende: * = Rekanalisationszeit: TICI 0-1 (3 Patienten)

3.4.2 Externe Kohorte

Eine Übersicht der Behandlungsintervalle weisen Abbildung 14 und Tabelle 12 auf.

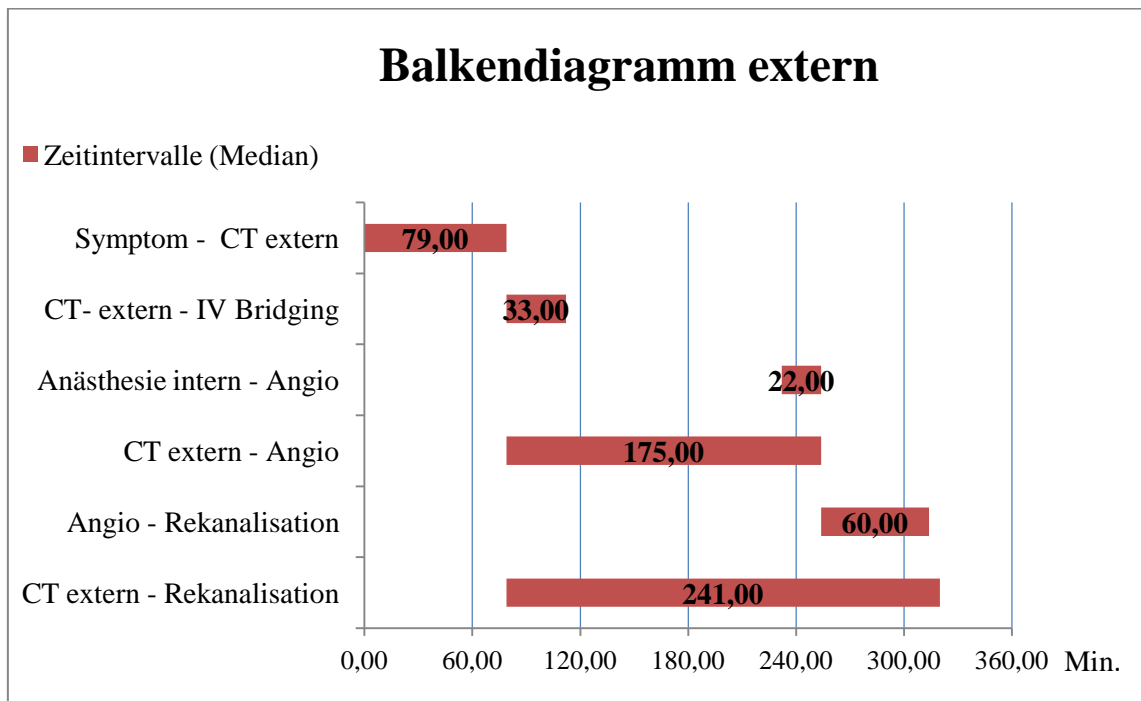


Abbildung 14: Behandlungsintervalle der externen Kohorte

1. Vom Einsetzen spezifischer Schlaganfallsymptome bis zum CT-Beginn in einem peripheren Krankenhaus dauerte es im Median 79 Minuten mit einem Minimum von 16 und einem Maximum von 955 Minuten.
2. Vom CT-Beginn in einem peripheren Krankenhaus bis zum Beginn des Bridgings vergingen im Median 33 Minuten mit einem Minimum von 9 und einem Maximum von 160 Minuten.
3. Vom Beginn der Anästhesie im neuroradiologische Zentrum Altona (intern) bis zum Beginn der Angiographie bedurfte es im Median 22 Minuten mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 61 Minuten.
4. Vom CT-Beginn in einem peripheren Krankenhaus (extern) bis zum Angiographie-Beginn wurden im Median 175 Minuten mit einem Minimum von 70 und einem Maximum von 489 Minuten benötigt.
5. Vom Angiographie-Beginn bis zu Rekanalisation dauerte es im Median 60 Minuten mit einem Minimum von 9 und einem Maximum von 127 Minuten.
6. Vom CT-Beginn eines peripheren Krankenhauses (extern) bis zur Rekanalisation vergingen im Median 241 Minuten mit einem Minimum von 83 und einem Maximum von 430 Minuten.

Tabelle 12: Daten der Behandlungsintervalle der externen Kohorte

Extern	Mittelwert	Median	MIN / MAX	Standardabweichung
	Min.	Min.	Min.	Min.
Symptom - CT-Beginn extern	145	79	16 / 955	35
CT-Beginn extern - IV Bridging	49	33	9 / 160	6
Anästhesie intern - Angio-Beginn	27	22	6 / 61	2
CT-Beginn extern - Angio-Beginn	190	175	70 / 489	14
Angio-Beginn - Rekanalisation *	61	60	9 / 127	5
Angio-Beginn - Angio-Ende	80	74	28 / 174	6
CT-Beginn extern - Rekanalisation	236	241	83 / 430	13

Legende: *: Rekanalisationszeit: TICI 0-1 (2 Patienten)

3.5 Interne vs. externe Kohorte

Tabelle 13 vergleicht die interne und externe Kohorte hinsichtlich Behandlungsintervallen, Rekanalisationen, intrazerebralen Blutungen und neurologischen Ergebnissen.

Tabelle 13: Interne vs. externe Patienten

Behandlungsintervalle	Intern (Median) Min.		Extern (Median) Min.	
Symptom - CT-Beginn	81		79	
CT-Beginn - IV Bridging	21		33	
Anästhesie - Angio-Beginn (intern)	32		22	
CT-Beginn (extern) - Angio-Beginn	81		175	
Angio-Beginn - Rekanalisation	64		60	
Angio-Beginn - Angio-Ende	77		74	
CT-Beginn (extern) - Rekanalisation	171		241	
Rekanalisation	Intern n	Intern %	Extern n	Extern %
Gut (TICI 2b-3)	11	64,7	26	86,7
Intrazerebrale Blutungen	Intern n	Intern %	Extern n	Extern %
SICH	0	0	3	10
AICH	3	17,6	1	3,3
Neurologisches Outcome	Intern n	Intern %	Extern n	Extern %
Gut (mRS 0-3)	8	47,1	14	46,7
Schlecht (mRS 4-6)	9	52,9	16	53,3
Mortalität (mRS 6)	1	5,9	7	23,3

Legende (extern): Bei der externen Kohorte wurde das CT in einem peripheren Krankenhaus vorgenommen.

3.5.1 Behandlungsintervalle

Im Intervall CT-Beginn (extern) bis IV-Bridging benötigten die externen Patienten im Median 12 Minuten länger als die internen Patienten.

Bei 2 Intervallen konnten signifikante Unterschiede bezüglich der gebrauchten Zeit zw. den Kohorten verifiziert werden. In der externen Kohorte wurde die CCT im peripheren Krankenhaus und der Angiographie-Beginn wie auch die Rekanalisation im weiterführenden Krankenhaus durchgeführt. Im Intervall CT-Beginn bis Angiographie-Beginn bedurfte die externe Population im Median 94 Minuten länger. Im Intervall CT-Beginn bis Rekanalisation benötigte die externe Population im Median 70 Minuten länger. Diese Differenzen sind auf die Transportzeit zurückzuführen.

Im Intervall Angiographie-Beginn bis Rekanalisation war die externe Gruppe im Median 4 Minuten schneller als die interne Gruppe.

3.5.2 Rekanalisation

Die interne Kohorte bestand aus 17 und die externe Kohorte aus 30 Patienten. Es konnten in der internen Gruppe 11 (64,7%) Patienten eine gute Rekanalisation (TICI 2b-3) und 6 (35,3%) Patienten eine schlechte Rekanalisation (TICI 0-2a) vorweisen. In der externen Population wurde in 26 (86,7%) Fällen eine gute Rekanalisation (TICI 2b-3) und 4 (13,3%) Fällen eine schlechte Rekanalisation (TICI 0-2a) erreicht.

3.5.3 Neurologisches Ergebnis

In der internen Kohorte wurde in 8 (47,1%) Fällen ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und in 9 (52,9%) Fällen ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6) erzielt. Ein (5,9%) Patient starb. In der externen Gruppe erlangten 14 (46,7%) Patienten ein gutes neurologisches Ergebnis (mRS 0-3) und 16 (53,3%) Patienten ein schlechtes neurologisches Ergebnis (mRS 4-6). Sieben (23,3%) Patienten verstarben.

3.6 Blutungskomplikation

3.6.1 Symptomatische intrazerebrale Blutungen

Drei (6,4%) Patienten erlitten eine symptomatische intrazerebrale Blutung im hinteren Stromgebiet und verstarben. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über Patientencharakteristika und Behandlungsverlauf.

Tabelle 14: Blutungskomplikation: SICH

Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	Gefäßverschluss	Additives Bridging (GPI/ rt-PA)	Endovaskuläre Behandlung	Rekanalisation (TICI)	Technische Perforation
74	w	VA/ VB	IV-GPI IA-rt-PA: 20mg	PTA, Pharos (permanentes Stenting)	3	Ja Akzidentielle Gefäßruptur mit SAB
69	m	VA/ VB	IV-GPI IA-rt-PA: 20mg	Aspiration, Solitaire, kein permanentes Stenting	3	nein
59	m	VA/ VB	IV-rt-PA: 60mg keine IA-Gabe	Aspiration, Solitaire, kein permanentes Stenting	3	ja Akzidentielle Gefäßruptur mit SAB

Legende: SAB: Subarachnoidalblutung

1. Eine 74 Jahre alte Patientin wies einen arteriosklerotischen Basilarisverschluss mit einem ausgedehnten Thrombus im Basilariskopf auf. Intravenös wurde additiv Tirofiban und intraarteriell 20mg rt-PA appliziert. Während der endovaskulären Behandlung wurde eine perkutane transluminale Angioplastie durchgeführt und nachfolgend ein Pharos Stent eingesetzt, sodass eine vollständige Wiedereröffnung des Gefäßes gelang (TICI 3). Es kam zu einer akzidentiellen Gefäßruptur mit einer massiven Subarachnoidalblutung, welche am postinterventionellen Tag zum Exitus letalis führte.
2. Ein 69 Jahre alter Patient erlitt eine Basilarisspitzenembolie. Ihm wurde intravenös Tirofiban und intraarteriell 20mg rt-PA verabreicht. Es folgte eine kombinierte Mechanische (Solitaire Stent-Retriever) - und Aspirationstrombektomie mit erfolgreicher Rekanalisation (TICI 3). In der Dyna-CT-Kontrolle nach der Intervention war eine periprozedural entstandene Blutung geringfügig vorhanden. Zwei Tage postinterventionell zeigte sich in der CCT-Kontrolle ein bilateraler Kleinhirn-, Pons- und Mittelhirninfarkt sowie eine ausgedehnte Blutung diencephal. Er verstarb 3 Tage nach dem Schlaganfall.
3. Bei einem 59 Jahre alten Patienten fand sich eine Basilaristhrombose, welche zunächst intravenös mit 60mg rt-PA behandelt wurde. Nachdem erhielt er eine kombinierte endovaskuläre Behandlung bestehend aus der Verwendung eines Solitaire Stent-Retrievers und einer Aspirationstrombektomie. Es gelang eine vollständige Gefäßöffnung (TICI 3), jedoch erlitt er während der endovaskulären Therapie eine Subarachnoidalblutung. Die Dyna-CT-Kontrolle am postinterventionellen Tag stellte eine Demarkierung eines beidseitigen Kleinhirninfarktes

mit Kompression des vierten Ventrikel sowie eine Blutung im Pons dar. Er verstarb 3 Tage nach dem Hirninfarkt.

3.6.2 Asymptomatische intrazerebrale Blutungen

Eine Asymptomatische intrazerebrale Blutung wurde bei 4 (8,5%) Patienten analysiert. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über Patientencharakteristika und Behandlungsverlauf.

Tabelle 15: Blutungskomplikation: AICH

Alter (Jahre)	Geschlecht (w/f)	Gefäßverschluss	Additives Bridging (GPI/ rt-PA)	Endovaskuläre Behandlung	Rekanalisation (TICI)	Blutungstyp
51	w	ACM	IV-rt-PA: 50mg IA-rt-PA: 8mg	ReVive, kein permanentes Stenting	2b	Hämorrhagisch transformierter Infarkt des Linsenkerns
78	m	ACM	IV-rt-PA: 70mg IA-rt-PA: 8mg	Trevo, kein permanentes Stenting	3	Stammganglienblutung
60	w	Carotis-T	IV-GPI IA-rt-PA: 40mg	Solitäre abgesetzt (permanentes Stenting)	2b	Stammganglienblutung
68	m	Carotis-T	IV-GPI IA-rt-PA: 10mg	Trevo, permanentes Stenting	3	Linsenkernblutung

1. Eine 51 Jahre alte Patientin erlitt einen Infarkt der A. cerebri media. Es wurden 50mg rt-PA intravenös injiziert. Endovaskulär erhielt sie 8mg rt-PA und wurde anschließend mit einer kombinierten Mechanischen- (ReVive Stent-Retriever) und Aspirationsthrömbektomie versorgt, wodurch das Gefäß fast vollständig eröffnet (TICI 2b) wurde. Die postinterventionelle Dyna-CT-Kontrolle präsentierte Infarkte im Nucleus caudatus und Nucleus lentiformis rechts sowie einen gering zentral hämorrhagisch transformierten Infarkt im Linsenkern. Es verblieb ein peripherer Verschluss eines temporalen Mediaastes. Die rehabilitative Verlegung wurde mit einem mRS von 2 vorgenommen.
2. Ein 78 Jahre alter Patient hatte ein Verschluss der ACM. Intravenös bekam er 70mg rt-PA und intraarteriell 8mg rt-PA. Anschließend erfolgte eine kombinierte endovaskuläre Behandlung bestehend aus der Verwendung eines Trevo Stent-Retrievers und einer Aspirationsthrömbektomie, weshalb eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 3) zu verzeichnen war. Die postinterventionelle Dyna-CT-

Kontrolle zeigte eine Einblutung der Stammganglien rechts. Die Verlegung in eine Rehabilitationsklinik fand mit einem mRS von 4 statt.

3. Eine 60 Jahre alte Patientin wies eine Okklusion im Carotis-T am ehesten auf dem Boden einer Dissektion der ACI auf. Das intravenöse Bridging wurde mit Tirofiban durchgeführt. Während der endovaskulären Therapie erhielt sie 40mg rt-PA intraarteriell sowie eine PTA als auch eine kombinierte Mechanische (Solitaire Stent-Retriever) - und Aspirationsthrömbektomie. Der Solitaire Stent-Retriever verblieb im Gefäß und es konnte eine gute Rekanalisation (TICI 2b) erreicht werden. Die Dyna-CT-Kontrolle am postoperativen Tag stellte eine linksseitige Stammganglienblutung mit Ventrikeleinbruch ohne raumfordernden Effekt fest. Die Verlegung in eine rehabilitative Einrichtung gelang mit einem mRS von 3.
4. Bei einem 68 Jahre alten Patienten wurde ein embolischer Verschluss im Carotis-T bei zugrunde liegender höchstgradiger Stenose der linken ACI analysiert. Ein intravenöses Bridging fand mittels Tirofiban statt. Die nachfolgende endovaskuläre Applikation von 10mg rt-PA und eine kombinierte endovaskuläre Intervention bestehend aus der Verwendung eines Trevo Stent-Retrievers und einer Aspirationsthrömbektomie, führten zu einer erfolgreichen Rekanalisation (TICI 3). Zusätzlich musste extrakraniell ein Stenting der linken ACI ausgeführt werden. Die postoperative Dyna-CT-Kontrolle wies eine kleine nicht raumfordernde Blutung im rechten Linsenkern auf. Eine rehabilitative Verlegung erfolgte mit einem mRS von 4.

3.7 Statistische Hauptanalyse

Es erfolgte eine binär logistische Berechnung des neurologischen Outcomes in Abhängigkeit der dichotomisierten Behandlungsfaktoren Alter (<75 vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Aufnahmemodus (intern vs. extern), NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10), der Verschlusslokalisation (vorderer vs. hinterer Kreislauf), dem Intervall Symptombeginn bis Angiographie-Beginn (<6h vs. ≥6h) und der Rekanalisation (TICI 0-2a vs. TICI 2b-3).

Tabelle 16: Binär logistische Berechnung der statistischen Hauptanalyse

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter (<75 vs. ≥ 75)	0,522	1,039	0,252	1	0,615	1,685
	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	-0,549	0,713	0,593	1	0,441	0,578
	Aufnahmemodus (intern vs. extern)	0,354	0,853	0,172	1	0,678	1,425
	NIHSS bei Aufnahme (<10 vs. ≥10)	2,809	1,196	5,515	1	0,019	16,596
	Verschlusslokalisierung (vorderer Kreislauf vs. hinterer Kreislauf)	-0,369	0,790	0,218	1	0,641	0,692
	Symptombeginn bis Angiographie- Beginn (<6h vs. ≥ 6h)	1,818	1,221	2,216	1	0,137	6,161
	Rekanalisation 2b/3 (TICI 0-2a vs. TICI 2b/3)	-0,021	0,860	0,001	1	0,980	0,979
	Constant	-6,964	4,203	2,746	1	0,097	0,001

Legende: Variable(n) für Schritt 1a: Alter, Geschlecht, Aufnahmemodus, NIHSS bei Aufnahme, Verschlusslokalisierung, Symptombeginn bis Angiographie-Beginn, Rekanalisation (TICI 2b/3).

Weder die Verschlusslokalisierung (p=0,641) noch ein zeitlich verspäteter Beginn der mechanischen Thrombektomie (Intervall Symptombeginn bis Angiographie-Beginn: p=0,137) zeigten eine signifikante Auswirkung auf das klinische Outcome. Die einzige Variable die einen signifikanten Einfluss auf die neurologische Funktionalität aufwies, war ein NIHSS-Wert <10 (p=0,019).

4. Diskussion

4.1 Ziele der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung erster Ergebnisse der endovaskulären Behandlung des akuten Schlaganfalls bei proximalen Gefäßverschlüssen in der Initialphase der Stent-Retriever-Thrombektomie, nach Etablierung dieser Methode. Zum Zeitpunkt der Analyse (2. Halbjahr 2013) galt dieses Verfahren nicht als Leitlinientherapie, sondern stellte einen individuellen Heilversuch da. Nach der Veröffentlichung der MR CLEAN Studienergebnisse (12/2014) wurden alle übrigen Studien zu diesem Thema gestoppt und ausgewertet. Die Publikationen der MT (Mechanische Thrombektomie) Studien ESCAPE (02/2015), EXTENDIA (02/2015), SWIFT PRIME (04/2015) und REVASCAT (04/2015) wiesen in der jetzt erforderlichen Zwischenanalyse ebenfalls signifikant bessere klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse des neuen Verfahrens im Vergleich zur damaligen Leitlinientherapie (IV Thrombolyse mit rt-PA) auf. Die HERMES-Studie (02/2016) fasste als Metaanalyse die zentralen Daten dieser 5 Studien zusammen (Goyal et al., 2016). Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit können als historisches Vergleichskollektiv zur internen Qualitätskontrolle bei neuer Analyse der Behandlungsergebnisse verwendet werden.

4.2 Ergebnisse der Studie

Von den insgesamt 47 Patienten wurden 17 (36,2%) primär im neurovaskulären Zentrum der Asklepios Klinik Altona (intern) aufgenommen und 30 (63,8%) von externen Krankenhäusern nach notfallmäßiger Erstversorgung für die endovaskuläre Behandlung zugewiesen (extern).

Einen Verschluss im vorderen Stromgebiet zeigten 27 (57,4%) und im hinteren Stromgebiet 20 (42,6%) Patienten.

Eine gute Rekanalisation (TICI 2b-3) gelang in 37 (78,7%) und ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0-3) in 22 (46,8%) Fällen. Acht (17,0%) Patienten verstarben. Eine symptomatische intrakranielle Blutung erlitten 3 (6,4%) Patienten.

4.3 Vergleich zu aktuellen Studien

4.3.1 Klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse

Die Tabelle 17 liefert eine Zusammenfassung über die ausschlaggebendsten Daten der vorliegenden Studie im Vergleichs zur HERMES-Metaanalyse (Goyal et al., 2016).

Tabelle 17: Vergleich Studiencharakteristika, klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse

Studiencharakteristika, klinische und endovaskuläre Behandlungsergebnisse	Diese Studie	HERMES-Metaanalyse (Interventionsgruppe)
Anzahl	47	634
Alter (Jahre) Median	68	68
NIHSS bei Aufnahme Median	16	17
IV Bridging	95,7% (rt-PA/ GP-Inhibitor)	83% (rt-PA)
Verschlusstyp	vorderer Kreislauf (57,4%) hinterer Kreislauf (42,6%)	vorderer Kreislauf (100%) hinterer Kreislauf (0%)
Rekanalisation TICI 2b/3	78,7%	71%
Good Outcome	46,8 % (mRS0-3)	46,0% (mRS 0-2)
SICH	6,4%	4,4%

Die vorliegende Arbeit wies in den Kategorien Alter (68 vs. 68 Jahre) und NIHSS bei Aufnahme (diese Studie: 16 vs. HERMES-Metaanalyse: 17) im Durchschnitt vergleichbare Ausgangswerte zur Interventionsgruppe der HERMES-Metaanalyse auf.

Von besonderer Bedeutung ist, dass in dieser Studie ein hoher Anteil (42,6%) der Verschlüsse im hinteren Kreislauf lokalisiert waren. Im Gegensatz dazu integrierte gar keine der in der HERMES-Metaanalyse subsumierten Studien Patienten mit Okklusionen aus dem hinteren Stromgebiet.

Beide Vergleichspopulationen konnten hinsichtlich einer erfolgreichen Reperfusion (TICI 2b-3) Werte in ähnlicher Höhe (diese Studie: 78,7% vs. HERMES-Metaanalyse: 71%) erreichen.

Das klinische Ergebnis der beiden Vergleichskohorten lag auf nahezu gleichem Niveau (diese Studie: 46,8% vs. HERMES-Metaanalyse: 46,0%) bei unterschiedlicher Definition des guten Outcomes. So war in der vorliegenden Arbeit ein mRS-Wert von 0-3 nach Entlassung (Median 12 Tage) und in der Vergleichsstudie ein mRS-Wert von 0-2 nach 90 Tagen, als gutes klinisches Ergebnis definiert.

Jedoch präsentierte diese Studie ein wesentlich heterogeneres Feld der Verschlusslokalisationen. Allein 42,6% der Verschlüsse lagen im hinteren Kreislauf. Zusätzlich gab es Okklusionen des Carotis-Ts (14,9%) sowie Tandemverschlüsse (19,1%) der ACI und ACM. Nur 23,4% der Gefäßobstruktionen waren reine ACM Verschlüsse. Demgegenüber wurden in der HERMES-Metaanalyse zum großen Teil Verschlüsse in der ACM (71,2%), aber auch Gefäßobstruktionen des Carotis-Ts (19,9%) und Tandemverschlüsse der ACI und der ACM (8,9%) vorgefunden. Tabelle 18 präsentiert einen Überblick der Verschlusstypen beider Vergleichspopulationen.

Tabelle 18: Vergleich Verschlussstypen

Verschlussstypen	Diese Studie %	HERMES-Metaanalyse %
Gesamt:	100	100
Carotis-T	14,9	19,9
ACI + ACM:	19,1	8,9
ACM:	23,4	71,2
ACI	0	0
VA/VB:	42,6	0

Eine vergleichbar hohe Quote des intravenösen Bridging (diese Studie: 95,7% vs. HERMES-Metaanalyse: 83%) konnte in beiden Studien evaluiert werden. Die Besonderheit der vorliegenden Arbeit liegt darin, dass das Bridging in der damaligen Phase auch mit GP-Inhibitoren, insbesondere bei Tandemverschlüssen (ACI und ACM), Obstruktionen des Carotis-Ts sowie Okklusionen im hinteren Kreislauf aufgrund einer lokalen SOP (standard operating procedure), vorgenommen wurde (Ernst et al., 2016).

Hinsichtlich symptomatischer intrakranieller Blutungen fanden sich vergleichbar niedrige Resultate mit einem marginal besseren Ergebnis für die HERMES-Metaanalyse (diese Studie: 6,4% vs. HERMES-Metaanalyse: 4,4%). Die symptomatischen intrakraniellen Blutungen der vorliegenden Arbeit (N=3) ereigneten sich ausschließlich im hinteren Stromgebiet, 2 davon waren technisch bedingt.

4.3.2 "Real-world setting"

Mit der STRATIS Studie erfolgt ein Vergleich mit einem "real-world setting". Sie erfasste die Logistik (Behandlungsintervalle) sowie angiographische und neurologische Ergebnisse der randomisierten Studien (SEER-Metaanalyse) und stellte sie einer großen Kohorte (N= 984), welche reale Krankenhaus- und Transportverhältnisse aufwies und bei der eine mechanische Thrombektomie (Solitaire Stent-Retriever) innerhalb 8 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt wurde, gegenüber. Sowie die HERMES-Metaanalyse behandelte auch diese Studie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fast ausschließlich Patienten mit Verschlüssen im vorderen Stromgebiet (diese Arbeit: 57,4% vs. STRATIS Studie: 94,8% vs. HERMES-Metaanalyse: 100%). Sie berücksichtigte keine Tandemverschlüsse und nur 4,5% (diese Studie: 42,6%) der Patienten hatten einen Verschluss im hinterem Kreislauf (Mueller-Kronast et al., 2017).

Die STRATIS Studie verfügte gegenüber der vorliegenden Arbeit über besser Resultate bezüglich einer erfolgreichen Rekanalisation (TICI 2b-3: diese Studie: 78,7% vs. STRATIS Studie: 87,9%), der neurologischen Funktionalität (diese Studie mRS 0-3: 46,8% vs. STRATIS Studie mRS 0-2: 56,5%) sowie der Rate an SICH (diese Studie: 6,4% vs. STRATIS Studie: 1,4%) und konnte somit die Effizienz und Sicherheit der

mechanischen Thrombektomie in einem "real-world setting" mit einer großen Patientenpopulation erfolgreich unter Beweis stellen (Mueller-Kronast et al., 2017).

4.3.3 Technik

In der HERMES-Metaanalyse kamen ausnahmslos Stent-Retriever im vorderen Kreislauf zum Einsatz (Goyal et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Methoden, unter anderem auch intrakranielles Stenting bei 5 Patienten und alleinige Aspiration bei 3 Patienten verwendet. Das permanente Stenting ist lediglich eine letzte Behandlungsalternative bei präexistenten Stenosen und persistierenden Verschlüssen (Baek et al., 2016).

Das grundsätzlich technische Vorgehen dieser Studie bestand in der Verwendung eines Intermediate Katheters, dabei konnte der Thrombus nur zu 42,6% direkt mit dem Katheter, geschient über den Mikrokatheter alleine, erreicht werden. Bei den übrigen Verschlüssen musste zunächst der Stentretreiver platziert werden. Erst im Rahmen der Retraction gelang es durch die Stabilisierung und Streckung der Gefäßanatomie, den Intermediate Katheter bis an den Thrombus vorzubringen („Anker-Technik“).

Aktuell deutlich flexiblere Katheter ermöglichen sehr häufig die Sondierung des Verschlussortes mit dem Aspirationskatheter auch ohne den Einsatz eines Stent-Retrievers. Dadurch hat auch die alleinige Aspiration ohne Verwendung eines Stent-Retrievers zunehmend an Bedeutung gewonnen (Wei et al., 2017).

4.3.4 Logistik

Tabelle 19 bietet einen Vergleich der Behandlungsintervalle dieser Studie im Kontext zu aktuellen Studiendaten (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Mueller-Kronast et al., 2017; Jeffrey L. Saver et al., 2015).

Tabelle 19: Vergleich Behandlungsintervalle

Behandlungsintervalle	MR CLEAN Median (Min)	ESCAPE Median (Min)	EXTEN- DIA Median (Min)	SWIFT PRIME Median (Min)	REVAS- CAT Median (Min)	STRA- TIS Median (Min)	Diese Studie	
							Median (Min)	Intern / Extern
Symptombeginn → IV-Bridging	85	110	127	-	117,5	100	102	112
Symptombeginn → 1. CT- Beginn	-	134	-	-	192	-	81	79
Symptombeginn → Beginn Angiographie / groin puncture	260	-	210	224	269	208	162	254
1.CT-Beginn → Beginn Angiographie / groin puncture	-	51	93	57	-	62	81	175
Beginn Angiographie / groin puncture → Rekanalisation	-	-	43	-	-	37	64	60
Symptombeginn → Rekanalisation / *First deployment of Stent- Retriever	-	241	248	*252	355	255	252	320

Zentrale interne Qualitätsdaten für den Arbeitsablauf im Krankenhaus stellen die Intervalle CT-Beginn bis zur Leistenpunktion sowie Leistenpunktion bis zur Rekanalisation dar.

Die interne Kohorte dieser Studie lag im Intervall CT-Beginn bis zur Leistenpunktion mit den führenden Studien auf einer Höhe (intern: 81 Min. vs. ESCAPE: 51 Min., EXTENDIA: 93 Min., SWIFT PRIME: 57 Min., STRATIS: 62 Min.), wobei ESCAPE und SWIFT PRIME als einzige der Studien mit Qualitätssicherungsprogrammen des internen Arbeitsprozesses aufwarteten und somit die Zeit in diesem Intervall (ESCAPE 51 Min., SWIFT PRIME 57 Min.) verkürzt haben könnten. Die ESCAPE Studie setzte sogar 2 einzuhaltende Zeitintervalle fest. So sollte das Intervall CT-Beginn bis Angiographie-Beginn nicht länger als 60 Minuten und das Intervall CT-Beginn bis Rekanalisation nicht länger als 90 Minuten betragen.

Im Intervall Leistenpunktion bis Rekanalisation wurden in den Vergleichsstudien wenig Daten erhoben. Jedoch wiesen sowohl die interne als auch die externe Kohorte der vorliegenden Studie (intern: 64 Min., extern: 60 Min.) nur eine geringfügig längere Zeit im Vergleich zur EXTENDIA und STRATIS Studie (EXTENDIA: 43 Min., STRATIS: 37 Min.) auf.

Im Intervall Symptombeginn bis Rekanalisation präsentierte diese Studie ein vergleichbar gutes Ergebnis und lag insbesondere mit der internen Gruppe auf einer Höhe mit den führenden Studien (ESCAPE: 241 Min., EXTENDIA: 248 Min., SWIFT PRIME:

252 Min., intern: 252 Min., STRATIS: 255 Min., extern: 320 Min., REVASCAT: 355 Min.).

4.3.5 Aufnahmemodus

Für die gesamte Behandlungsdauer von Symptombeginn bis zur Reperfusion benötigte die externe Kohorte 68 Minuten länger als die interne Gruppe (intern 252 Min. vs. extern 320 Min.), was dem sekundären Transport in das Interventionszentrum (Intervall CT-Beginn bis Leistenpunktion: intern 81 Min. vs. extern 175 Minuten) geschuldet war. Eine sehr geringfügige Zeitersparnis durch eine vorbereitete Logistik (Intervall Leistenpunktion bis Rekanalisation: intern 64 Min. vs. extern 60 Min.) wurde der externen Kohorte verschafft. Dennoch fand sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,678$) im Outcome (Good Outcome Rate (GOR) intern 47,1% vs. GOR extern 46,7%). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eventuell externe Patienten mit einer fraglichen oder schlechten Prognose nicht mehr in das interne Krankenhaus verlegt wurden und somit ein günstigerer Selektionsbias zum Vorteil der externen Behandlungsgruppe vorliegt.

In keiner der HERMES-Metaanalyse zu Grunde liegenden Studien wurde eine Auswertung bezüglich interner und externer Patientenpopulationen erhoben (Goyal et al., 2016).

Das neurovaskuläre Netzwerk Ruhr hat mit einer Studie 2016 die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des klinischen Outcomes in Metropolregionen bestätigt. Sie verglichen direkt in einem neurovaskulären Zentrum behandelte Patienten (direkt) mit denen die nach der Erstversorgung in solch ein Zentrum verlegt wurden (drip and ship). Hier konnte kein signifikant besseres Outcome (GOR direkt: 44,0% vs. GOR drip and ship: 35,7%) für die direkt behandelten Patienten festgestellt werden, obwohl die endovaskuläre Therapie der "drip and ship" Patienten durchschnittlich 83 Minuten später begann (Intervall Symptombeginn bis Leistenpunktion: intern 150 Min. vs. extern 233 Min.). Das "drip and ship" Konzept ist in gut vernetzten Metropolregionen effektiv (Weber et al., 2016).

Paff et al. teilte die behandelnden Krankenhäuser in 3 Subgruppen ein und testete die Auswirkung sowohl der Wegstrecke als auch der zeitlichen Verspätung in Bezug auf das neurologische Outcome. Er verglich primär in einem Interventionszentrum aufgenommene Patienten mit solchen die entweder von einem regionalen (≤ 42 Km bis zum Interventionszentrum) oder einem ländlichen (>42 Km bis zum Interventionszentrum) Krankenhaus in das neurovaskuläre Zentrum überwiesen wurden. Von dem Interventionskrankenhaus übernommene Patienten besaßen ein signifikant höheres Zeitintervall vom CT bis zur mechanischen Thrombektomie (intern: 83 Min. vs. regional (≤ 42 km): 174 Min. vs. ländlich (>42 km): 220 Min.). Jedoch wies das klinische Behandlungsergebnis

keinen signifikanten ($p=0,502$) Unterschied zwischen den primär endovaskulär behandelten und den sekundär zugewiesenen Patienten (GOR intern: 35,1% vs. GOR regional ($\leq 42\text{Km}$): 40% vs. GOR ländlich ($<42\text{ Km}$): 50%) auf (Pfaff et al., 2015). Zu berücksichtigen ist jedoch der Selektionsfaktor bei den auswärtigen Populationen, der dazu führen kann, dass Patienten mit schlechter oder grenzwertiger Prognose nicht mehr überwiesen wurden. Solche Patienten erhielten im primären Zentrum wahrscheinlich eher eine mechanische Thrombektomie und verschlechterten somit das neurologische Ergebnis im Interventionszentrum.

Auch die STRATIS Studie unterschied zwischen primär aufgenommenen (direkt) und sekundär von einem peripheren Krankenhaus verlegten (überwiesenen) Patienten, um die Ergebnisse der Logistik und des endovaskulären sowie klinischen Outcomes zu vergleichen. Die Zeit von Symptombeginn bis zur Rekanalisation war im Median 109,5 Minuten länger für die sekundär zugewiesenen Patienten (direkt: 202 Min. vs. überwiesene: 311,5 Min.) und mit einem signifikant ($p=0,02$) schlechterem klinischen Outcome (GOR direkt: 60% vs. GOR überwiesene: 52,2%) assoziiert. Eine hypothetische Analyse zeigte, dass Patienten, welche direkt einem Interventionszentrum zugewiesen würden, die intravenöse rt-PA Gabe 12 Minuten später und die mechanische Thrombektomie 91 Minuten früher erhalten würden. Strategien um einen proximalen Hirnarterienverschluss schneller zu erkennen und ein direkter Transport in ein interventionelles Krankenhaus, könnten die Resultate verbessern (Froehler et al., 2017).

Laut Weber und Pfaff et al. haben primär und sekundär in ein neurovaskuläres Zentrum überwiesene Patienten hinsichtlich der mechanischen Thrombektomie vergleichbare Chancen auf ein gutes neurologisches Outcome, jedoch wäre das neurologische Ergebnis laut der STRATIS Studie bei sekundäre überwiesenen Patienten schlechter. In der vorliegenden Studie konnte kein Unterschied im neurologischen Ergebnis zwischen den Kohorten (intern: 47,1% vs. extern: 46,7%) festgestellt werden. Es gelang zwar in der externen Gruppe eine höhere Rekanalisationsrate (intern: 64,7% vs. extern: 86,7%) zu erzielen, jedoch wies sie eine deutlich höhere Quote an SICH (intern: 0% vs. extern: 10%) auf, welche das klinische Ergebnis negativ beeinflusste (Mortalität: intern: 5,9% vs. extern: 23,3%).

4.4 Perspektive

4.4.1 "One-stop management"

Die endovaskuläre Behandlung eines akuten Schlaganfalls ist die neue Leitlinientherapie bei Patienten mit großlumigen Hirnarterienverschlüssen (Berkhemer et al., 2015; Fiehler et al., 2016). Ein kurzes Zeitintervall von Symptombeginn bis Reperfusion, insbesondere von Ankunft im Krankenhaus bis zur Reperfusion ist neben der Kollateralversorgung von großer Bedeutung für ein gutes neurologisches Ergebnis (J. L. Saver,

Goyal, van der Lugt, & et al., 2016). Um die Zeit von der Ankunft im Krankenhaus bis zur Reperfusion zu verkürzen, kombinierte Psychogios et al. erstmals in einer Fallstudie die Bildgebung mit den modernen Möglichkeiten einer angiographischen CT als initiale CT-Diagnostik anstelle der Multislice CT (Psychogios, Bähr, Liman, & Knauth, 2017).

Er beschreibt in dieser Pilotstudie ein "one-stop management" in einem einzelnen angiographischen Raum. Mit einer modernen FDCT der jüngsten Generation (Flach Detektor CT) konnte ein ischämischer Infarkt dargestellt sowie eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen werden. Durch eine mpFDCTA (multiphase Flach Detektor CT Angiographie) wurde ein großlumiger Gefäßverschluss erkannt und nachfolgend sofort mit mechanischer Thrombektomie entfernt. Mit diesem Verfahren konnten kurze Behandlungsintervalle innerhalb des Krankenhauses (Krankenhausankunft bis Leistenpunktion: 23 Min.; Krankenhausankunft bis Rekanalisation: 59 Min.) erreicht werden (Psychogios, Bähr, et al., 2017).

Erst kürzlich (10/2017) veröffentlichte der gleiche Autor eine weiterführende Studie zu diesem Thema. Er verglich Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall der proximalen Hirnarterien, die direkt im Angiographieraum die komplette Schlaganfall-Behandlung erhielten (one-stop management group) mit einer Patientenkohorte, welche vor der Einführung des "one-stop managements" in diesem Schlaganfall-Zentrum behandelt wurde (control group). In der Zeit von der Krankenhausankunft bis zur Leistenpunktion war die Patientengruppe des one-stop managements im Median 29,5 Minuten schneller (one-stop management group: 20,5 Min. vs. control group: 50 Min). Im Intervall von der Krankenhausankunft bis zur Rekanalisation betrug die Zeitersparnis der direkt im Angiographieraum behandelten Patienten im Median 39 Minuten (one-stop management group: 58 Min. vs. control group: 97 Min.) (Psychogios, Behme, et al., 2017).

Der direkte Transport von Patienten mit einem vermuteten Gefäßverschluss der proximalen Hirnarterien in den Angiographieraum für ein "one-stop management" scheint eine aussichtreiche Methode für die Optimierung des Schlaganfall-Managements zu sein und führte zur signifikanten Reduktion der Behandlungszeit innerhalb eines Krankenhauses (Psychogios, Bähr, et al., 2017; Psychogios, Behme, et al., 2017).

4.4.2 Versorgungsrealität in Deutschland

Seit 2015 stellt die mechanische Thrombektomie die Leitlinientherapie des akuten Schlaganfalls bei proximalen Verschlüssen dar (Ringleb et al., 2015). Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) als auch die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) organisierten seit 2012 Zertifizierungen für neurointerventionelle Therapien (Berlis & Weber, 2017).

Im Jahr 2015 gab es bereits 279 Stroke-Units in Deutschland, in welchen ungefähr zu 85% Neuroradiologen und zu ca. 15% Radiologen die mechanische Thrombektomie durchführten. Ende 2015 besaßen 123 Kliniken interdisziplinäre Teams die eine endovaskuläre Behandlung 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche gewährleisteten. Es gab über 420 ausgebildete Neurointerventionalisten, davon hatten 320 die höchste Qualifikation (Modul E der DGNR/DeGIR) erlangt oder einen Antrag auf die Weiterbildung zum Modul E gestellt. Die Zahl der freiwillig in einer Datenbank (BQS-System) aufgelisteten Fälle der endovaskulären Behandlungen stieg in diesem Jahr beträchtlich auf 7302 im Vergleich zu den beiden Vorjahren (2013: 4849, 2014: 5411) an (Berlis & Weber, 2017).

Die Abbildung 15 repräsentiert einen Status über 114 Krankenhäuser Deutschlands, welche Schlaganfall-Therapien im Jahre 2015 mit sehr unterschiedlichen Behandlungsfrequenzen ausführten. Viele Zentren wiesen nur eine geringe Fallzahl auf. Die Daten aus den Jahren 2016/17 standen Berlis et al. vor der Beendigung der vorliegenden Arbeit nicht zur Verfügung (Berlis & Weber, 2017).



Legende: K.A.: Keine Angaben

Abbildung 15: Status endovaskulärer Schlaganfall-Behandlung in Deutschland 2015 (Berlis & Weber, 2017)

Die Asklepios Klinik Altona (Nr. 45 der Abbildung 15) wies 207 Rekanalisationsbehandlungen im Modul E der DGNR/DeGIR im Jahr 2015 auf (Berlis & Weber, 2017). Zu den Methoden der Rekanalisation gehörten die intraarterielle Spasmolyse sowie die intrakranielle PTA/ Stenting als auch die mechanische Thrombektomie.

Krogias et al. stellte fest, dass die Rate an rekanalisierenden Behandlungen (systemische Thrombolyse, MT) im akuten Schlaganfall-Management zwischen 2010 und 2014 bundesweit zunahm. So wuchs die Rate der systemischen Thrombolyse von 8% auf 11,6% und der mechanischen Thrombektomie von 0,7% auf 2,3% an. Es wurden 244,757 Schlaganfälle mit 5526 endovaskulären Behandlungen 2014 codiert, sodass dies im Einklang mit der evaluierten Zahl von Berliss et al. (5411 MT) unter Berücksichtigung der freiwilligen Teilnahme steht. Er teilte Deutschland in 413 Regionen auf und stellte wie Berliss et al. fest, dass es eine weite Spannbreite der vollzogenen endovaskulären Therapien pro Institution und Region gab. Allein 21% aller Thrombektomien in diesem Jahr erfolgten durch 7 Institutionen (>100 MT/ Jahr) und 75% (308) der vordefinierten Regionen führten keine neuroradiologische Intervention durch (C. Krogias et al., 2017).

Insgesamt betrachtet verfügt Deutschland über eine einzigartige Versorgungsstruktur für den akuten Hirninfarkt. Mit mittlerweile 291 Stroke-Units bundesweit und einem flächendeckendem Angebot der systemische Thrombolyse können nach bisherigen Einschätzungen 95% der akuten Schlaganfallpatienten optimal behandelt werden (C. Krogias et al., 2017). Die Durchführung der endovaskulären Therapie bei den restlichen 5% sollte durch spezifisch geschultes Personal der neurologischen und neuroradiologischen Fachdisziplinen erfolgen (Berliss & Weber, 2017; C. Krogias et al., 2017). Die flächendeckende Bereitstellung dieser Methode, sodass betroffene Patienten innerhalb kurzer Zeit und Wohnort unabhängig behandelt werden können, stellt aktuell eine große organisatorische und gesundheitspolitische Herausforderung dar (C. Krogias et al., 2017).

In Mannheim auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2016 wurde die Frage nach der Zuweisungsorganisation der potentiellen Thrombektomiepatienten evaluiert und ersichtlich, dass in unterschiedlichen Regionen verschiedene Konzepte Verwendung fanden.

Die Deutsche Schlaganfall Gesellschaft (DSG) versucht die Durchführung endovaskulärer Behandlungen als eine Grundvoraussetzungen zur Zertifizierung überregionaler Stroke-Units einzuführen. Weiterhin sollen sogenannte Neurovaskuläre Netzwerke zertifiziert werden. Im Mittelpunkt würde ein koordinierendes neurovaskuläres Zentrum (überregionale Stroke-Unit) stehen, welches jegliche neurovaskuläre Erkrankungen mit neuesten innovativen Therapien behandeln würde (Busse et al., 2013). Bezüglich der interventionellen Schlaganfall-Behandlung solle es ein klares Zuweisungsschema geben und jede Klinik die akute Schlaganfallpatienten betreut, müsse entweder ein Konzept zur endovaskulären Therapie oder zur Organisation dieser Behandlung aufweisen (C. Krogias et al., 2017).

Unabhängig der Standards der DSG haben sich in vielen Regionen bereits Netzwerkstrukturen geformt, um eine zeitnahe Verlegung in eine interventionelle Klinik zu gewährleisten. Dabei schließen sich kleine Stroke-Units einem größerem Zentrum an.

Überregional hingegen existieren bereits mehrere größere Netzwerkstrukturen wie das Neurovaskuläre Netzwerk Ruhr, das Interdisziplinäre Neurovaskuläre Netzwerk Rhein-Main oder das Neurovaskuläre Netzwerk Nordelbe. Sie wollen eine überregionalflächendeckende Schlaganfall-Versorgung auch im endovaskulären Bereich gewährleisten. Hierbei werden vorab zentrale Daten telemedizinisch und oder teleradiologisch übermittelt und über das Internet eine Bettenkapazitätsplanung gesteuert, die für eine suffiziente Zuweisung zum interventionellen Krankenhaus sorgt (C. Krogias et al., 2017).

Da die mechanische Thrombektomie unter hohem Zeitdruck erfolgen muss, werden nach regionalen Beschaffenheiten verschiedene logistische Behandlungskonzepte entwickelt werden müssen (C. Krogias et al., 2017).

5. Zusammenfassung

Hintergrund: In dieser Studie evaluierten wir das klinische Management und die Behandlungsergebnisse in der initialen Behandlungsphase der Stent-Retriever-Thrombektomie beim akuten Schlaganfall.

Methodik: Die retrospektive Analyse umfasste 47 Patienten, die vom 1.1.2011 bis zum 31.5.2012 in der Asklepios Klinik Altona eine endovaskuläre Therapie erhielten. Einen Verschluss des vorderen Kreislaufes wiesen 27 (57,4%) und des hinteren Kreislaufes 20 (42,6%) Patienten auf. Erfasst wurden die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Behandlungsschritten (Symptombeginn, Klinikaufnahme, CCT, Leistenpunktion, Rekanalisation). Die statistische Analyse der Behandlungsergebnisse untersuchte den Einfluss der Behandlungsfaktoren: Alter, Geschlecht, Aufnahmemodus (intern/extern), klinischer Aufnahmebefund, Verschlusslokalisation, Zeit bis zur Angiographie und Rekanalisationserfolg. Das klinische Behandlungsergebnis bei Entlassung wurde dichotomisiert in gutes (mRS 0-3) vs. schlechtes (mRS 4-6) Outcome.

Ergebnisse: Eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b-3) gelang in 37 (78,7%) Fällen. Zweiundzwanzig Patienten (46,8%) zeigten bei Entlassung ein gutes klinisches Ergebnis und 8 (17,0%) Patienten verstarben. Drei (6,4%) Patienten erlitten eine symptomatische intrakranielle Blutung. Patienten mit einem NIHSS<10 bei Aufnahme besaßen ein signifikant besser klinisches Outcome, die übrigen Behandlungsfaktoren wiesen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf. Bei den internen Patienten betrug im Median das Zeitintervall zwischen CCT und Leistenpunktion 81 Minuten und das Intervall zwischen Leistenpunktion und Rekanalisation im Median 64 Minuten. Bei den externen Patienten begann die Angiographie im Median 94 Minuten später (Zeitintervall zwischen externem CCT und Leistenpunktion im Median: 175 Minuten) bei vergleichbarem Intervall zwischen Leistenpunktion und Rekanalisation (Median: 60 Minuten). Im klinischen Outcome fand sich kein Unterschied (mRS 0-3 intern: 47,1%; mRS 0-3 extern: 46,7 %) zwischen beiden Gruppen.

Schlussfolgerung: Die endovaskuläre Therapie proximaler Gefäßverschlüsse zeigte in der initialen Behandlungsphase eine hohe Rate erfolgreicher Reperfusionen und gute klinische Therapieergebnisse bei internen und externen Schlaganfallpatienten. Die ermittelten Zeitintervalle bilden eine Grundlage für die Qualitätskontrolle zukünftiger Behandlungsanalysen.

Abstract

Background and Purpose: In this study, we evaluated clinical management and treatment outcomes in the initial treatment phase of stent-retriever thrombectomy in acute stroke.

Methods: This retrospective analysis included 47 patients who received endovascular therapy from 1.1.2011 to 31.5.2012 in the Asklepios Klinik Altona. Twenty-seven (57,4%) patients showed an occlusion in the anterior and 20 (42,6%) patients in the posterior circulation. The time intervals between the individual treatment steps (symptom onset, hospital admission, CCT, groin puncture, recanalization) were recorded. The statistical analysis was used to identify independent predictors for clinical outcome and included age, sex, admission mode, NIHSS on admission, time to angiography, occlusion type and recanalization success. Clinical follow-up was dichotomized in good (mRS 0-3) vs. poor (mRS 4-6) outcome.

Results: Successful recanalization (TICI 2b-3) was achieved in 37 (78.7%) cases. Outcome was good in 22 patients (46,8%) and 8 (17,0%) patients died. Three (6,4%) patients suffered symptomatic intracerebral hemorrhages (SICH). Patients with a NIHSS <10 on admission had a significantly better clinical outcome; the other treatment factors had no statistically significant influence. The median time from CCT to groin puncture and groin puncture to recanalization were 81 respectively 64 minutes. The angiography in the external cohort began 94 minutes later (median time from external CCT to groin puncture: 175 minutes) with comparable interval between groin puncture to recanalization (Median: 60 minutes). There was no difference between the groups in clinical outcome (mRS 0-3 intern: 47,1%; mRS 0-3 extern: 46,7 %).

Conclusion: The endovascular therapy of proximal vessel occlusions showed a high rate of successful reperfusion and good clinical therapeutic results in the initial treatment phase for internal and external stroke patients. The determined time intervals form the basis for the quality control of future treatment analyzes.

6. Abkürzungsverzeichnis

1. ACA:	A. cerebri anterior
2. ACI:	A. carotis interna
3. ACM:	A. cerebri media
4. AICH:	Asymptomatic intracranial hemorrhage/ Asymptomatische intrakranielle Blutung
5. AKA:	Asklepios Klinik Altona
6. Angio:	Angiographie
7. BA:	A. basilaris
8. CCT:	kraniale Computertomographie
9. CMRT:	kraniale Magnetresonanztomographie
10. CTA:	CT-Angiographie
11. DeGIR:	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie
12. DGNR:	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
13. DSA:	Diagnostische Subtraktionsangiographie
14. DSG:	Deutsche Schlaganfall Gesellschaft
15. FDCT:	Flach Detektor CT
16. GOR:	Good Outcome Rate
17. GPI:	Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor
18. GP-Inhibitor:	Glykoprotein-Inhibitor
19. HEST:	Hamburg Endovascular Stroke Registry
20. IA:	intraarteriell
21. IV:	intravenös
22. LIT:	Lokale intraarterielle Thrombolyse
23. mpFDCTA:	multi-phase Flach Detektor CT Angiographie
24. MRA:	MR-Angiographie
25. mRS:	modified Rankin Scale
26. MRT:	Magnetresonanztomographie
27. MT:	Mechanische Thrombektomie
28. NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
29. SICH:	Symptomatic intracranial hemorrhage/ Symptomatische intrakranielle Blutung
30. SOP:	standard operating procedure
31. TICI:	Thrombolysis in cerebral Infarction
32. VA:	A. vertebralis/ Aa. vertebrales

Anhang

Hamburg Endovascular Stroke Registry (HEST)

Einschlussdaten: Patient, Geburtsdatum

Patienten-Nr.: Initialen: Geschlecht: Alter:

Symptombeginn Uhrzeit: : Datum: NIHSS

Letztes CCT/MRT vor DSA Uhrzeit: : Frühinfarkt <1/3 , >1/3

Verschlusstyp: Carotis-T , ACI+ACM , ACM , ACM+ACA , VA/BA

Therapie

IV Rt-PA Bridging: Beginn Uhrzeit : Dosis rt-PA mg

IV GP Bridging: Beginn Uhrzeit : Abciximab Tirofiban , Dosis:

Beginn Angio Uhrzeit: :; Ende Angio Uhrzeit: :

Rekanalisation (TICI*, s.u.): 0 , 1 , 2a , 2b , 3 Freitext:

IA Lyse : Dosis rt-PA mg

Mechanik, Art der endovaskulären Therapie, Besonderheiten (Freitext):

Verlauf in der Klinik

ICB m. klin Verschlechterung (NIHSS \geq 4): Nein , Ja , Tag

Verlaufskontrolle (spätester Termin in 3-7 Tagen) CCT , CMRT , Tag

Entlassung Tage nach Schlaganfall NIHSS mRS

Tod Tage nach Schlaganfall

Verlauf nach 3 Monaten

mRS Aufenthaltsort: Zu Hause , Pflegeeinrichtung

Schriftliches Einverständnis des Pat.: Ja , Nein

***Grade 0:** No antegrade flow beyond the occlusion. **Grade 1:** The contrast passes beyond the obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed. **Grade 2:** The contrast material opacifies the arterial bed distal to obstruction. **Grade 2a:** Partial filling (<2/3) of the vascular territory. **Grade 2b:** Complete filling of the expected vascular territory, filling slower than normal. **Grade 3:** Complete Perfusion. Antegrade flow as promptly as into the obstruction *and* clearance of contrast material as from an uninvolved other bed.

Abbildung 16: Hamburg Endovascular Stroke Registry (HEST)

7. Literaturverzeichnis

1. Baek, J.-H., Kim, B. M., Kim, D. J., Heo, J. H., Nam, H. S., & Yoo, J. (2016). Stenting as a Rescue Treatment After Failure of Mechanical Thrombectomy for Anterior Circulation Large Artery Occlusion. *Stroke*, 47(9), 2360-2363. doi:10.1161/strokeaha.116.014073
2. Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., . . . Dippel, D. W. J. (2015). A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 11-20. doi:doi:10.1056/NEJMoa1411587
3. Berlis, A., & Weber, W. (2017). Nationwide Care for Acute Ischemic Stroke Patients is Ensured by Radiologists and Neuroradiologists. [Flächendeckende Akutversorgung von Schlaganfallpatienten durch die (Neuro-)Radiologie ist gewährleistet]. *Fortschr Röntgenstr*, 189(04), 303-308. doi:10.1055/s-0043-104774
4. Bose, A., Henkes, H., Alfke, K., Reith, W., Mayer, T. E., Berlis, A., . . . Investigators, f. t. P. P. S. T. (2008). The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *American Journal of Neuroradiology*, 29(7), 1409-1413. doi:10.3174/ajnr.A1110
5. Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., . . . Tomsick, T. A. (2013). Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine*, 368(10), 893-903. doi:doi:10.1056/NEJMoa1214300
6. Busse, O., Röther, J., Faiss, J., Hamann, G. F., Hupp, T., Jansen, O., . . . Ringelstein, E. B. (2013). Interdisziplinäres neurovaskuläres Netzwerk. *Der Nervenarzt*, 1-4. doi:10.1007/s00115-013-3848-y
7. Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., . . . Davis, S. M. (2015). Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1009-1018. doi:doi:10.1056/NEJMoa1414792
8. Castaño, C., Dorado, L., Guerrero, C., Millán, M., Gomis, M., Perez de la Ossa, N., . . . Dávalos, A. (2010). Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation: A Pilot Study. *Stroke*, 41(8), 1836-1840. doi:10.1161/strokeaha.110.584904
9. Ernst, M., Butscheid, F., Fiehler, J., Wittkugel, O., Alfke, K., Jansen, O., . . . Eckert, B. (2016). Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Bridging and Subsequent Endovascular Therapy in Vertebrobasilar Occlusion in 120 Patients. *Clinical Neuroradiology*, 26(2), 169-175. doi:10.1007/s00062-014-0341-3
10. Fiehler, J., Cognard, C., Gallitelli, M., Jansen, O., Kobayashi, A., Mattle, H. P., . . . Schellinger, P. D. (2016). European Recommendations on Organisation of

- Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *International Journal of Stroke*, 11(6), 701-716. doi:10.1177/1747493016647735
11. Foerch, C., Misselwitz, B., Sitzer, M., & Neumann-Haefelin, T. (2008). The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050. *Deutsches Ärzteblatt*, 105(26), 447-467.
 12. Froehler, M. T., Saver, J. L., Zaidat, O. O., Jahan, R., Aziz-Sultan, M. A., Klucznick, R. P., . . . Mueller-Kronast, N. H. (2017). Interhospital Transfer Prior to Thrombectomy is Associated with Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry. *Circulation*, 136(20). doi:10.1161/circulationaha.117.028920
 13. Furlan, A., Higashida, R. T., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., . . . Rivera, F. (1999). Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 282(21), 2003-2011. doi:10.1001/jama.282.21.2003
 14. Goldstein, L. B., Bertels, C., & Davis, J. N. (1989). Interrater reliability of the nih stroke scale. *Archives of Neurology*, 46(6), 660-662. doi:10.1001/archneur.1989.00520420080026
 15. Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., . . . Hill, M. D. (2015). Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 1019-1030. doi:doi:10.1056/NEJMoa1414905
 16. Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., . . . Jovin, T. G. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, 387(10029), 1723-1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
 17. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., . . . Toni, D. (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317-1329. doi:doi:10.1056/NEJMoa0804656
 18. Heuschmann, P., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., . . . Berger, K. (2010). Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*, 37, 333-340. doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-00300-1248611
 19. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., . . . Dávalos, A. (2015). Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2296-2306. doi:doi:10.1056/NEJMoa1503780
 20. Krogias, C., Bartig, D., Kitzrow, M., Brassel, F., Busch, E. W., Nolden-Koch, M., . . . Eyding, J. (2017). Verfügbarkeit der mechanischen Thrombektomie bei akutem Hirninfarkt. *Der Nervenarzt*, 10. doi:10.1007/s00115-017-0324-0

21. Krogias, C., Bartig, D., Kitzrow, M., Weber, R., & Eyding, J. (2014). Trends of hospitalized acute stroke care in Germany from clinical trials to bedside. Comparison of nation-wide administrative data 2008-2012. *Journal of the Neurological Sciences*, 345(1), 202-208. doi:10.1016/j.jns.2014.07.048
22. Mueller-Kronast, N. H., Zaidat, O. O., Froehler, M. T., Jahan, R., Aziz-Sultan, M. A., Klucznik, R. P., . . . Haussen, D. C. (2017). Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke, Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke*, 48(10), 2760-2768. doi:10.1161/strokeaha.117.016456
23. NINDS-Group. (1995). The National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 333(24), 1581-1588. doi:doi:10.1056/NEJM199512143332401
24. Nogueira, R. G., Lutsep, H. L., Gupta, R., Jovin, T. G., Albers, G. W., Walker, G. A., . . . Smith, W. S. (2012). Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet*, 380(9849), 1231-1240.
25. Pérez, M. A., Miloslavski, E., Fischer, S., Bänzner, H., & Henkes, H. (2012). Intracranial thrombectomy using the Solitaire stent: a historical vignette. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 4(6), e32. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010149
26. Pfaff, J., Pham, M., Herweh, C., Wolf, M., Ringleb, P. A., Schönenberger, S., . . . Möhlenbruch, M. (2015). Clinical Outcome After Mechanical Thrombectomy in Non-elderly Patients with Acute Ischemic Stroke in the Anterior Circulation: Primary Admission Versus Patients Referred from Remote Hospitals. *Clinical Neuroradiology*, 27(2), 185-192. doi:10.1007/s00062-015-0463-2
27. Psychogios, M.-N., Bähr, M., Liman, J., & Knauth, M. (2017). One Stop Management in Acute Stroke: First Mothership Patient Transported Directly to the Angiography Suite. *Clinical Neuroradiology*, 27(3), 389-391. doi:10.1007/s00062-017-0574-z
28. Psychogios, M.-N., Behme, D., Schregel, K., Tsogkas, I., Maier, I. L., Leyhe, J. R., . . . Knauth, M. (2017). One-Stop Management of Acute Stroke Patients: Minimizing Door-to-Reperfusion Times. *Stroke*, 48(10), 3152-3155. doi:10.1161/strokeaha.117.018077
29. Ringleb, P. A., Hamann, G. F., Röther, J., Jansen, O., Groden, C., & Veltkamp, R. (2015). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie - Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. *DGN (Deutsche Schlaganfallgesellschaft für Neurologie)*, 1-26.
30. Roth, C., Papanagiotou, P., Behnke, S., Walter, S., Haass, A., Becker, C., . . . Reith, W. (2010). Stent-Assisted Mechanical Recanalization for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke*, 41(11), 2559-2567. doi:10.1161/strokeaha.110.592071

31. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., . . . Jahan, R. (2015). Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2285-2295. doi:doi:10.1056/NEJMoa1415061
32. Saver, J. L., Goyal, M., van der Lugt, A., & et al. (2016). Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA*, 316(12), 1279-1289. doi:10.1001/jama.2016.13647
33. Saver, J. L., Jahan, R., Levy, E. I., Jovin, T. G., Baxter, B., Nogueira, R., . . . Zaidat, O. O. (2012). Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet*, 380(9849), 1241-1249.
34. Schneider, K., Heise, M., Heuschmann, P., & Berger, K. (2009). Situations of life an care in patients with stroke. *Nervenheilkunde*, 28(3), 114-118.
35. 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(5), 604-607. doi:10.1161/01.str.19.5.604
36. Venker, C., Stracke, P., Berlit, P., Diehl, R. R., Kurre, W., Sorgenfrei, U., . . . Chapot, R. (2010). Neue Wege bei der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Behandlungserfolge mit kombinierter i. v. und i. a. Lyse sowie mechanischer Thrombektomie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 78(11), 652-657.
37. Weber, R., Reimann, G., Weimar, C., Winkler, A., Berger, K., Nordmeyer, H., . . . on behalf of the Neurovascular Net, R. (2016). Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(2), 79-84. doi:10.1177/1756285615617081
38. Wei, D., Mascitelli, J. R., Nystal, D. A., Kellner, C. P., Fifi, J. T., Mocco, J. D., & De Leacy, R. A. (2017). The Use and Utility of Aspiration Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 38(10), 1978-1983. doi:10.3174/ajnr.A5309
39. Wilson, J. T. L., Hareendran, A., Grant, M., Baird, T., Schulz, U. G. R., Muir, K. W., & Bone, I. (2002). Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*, 33(9), 2243-2246. doi:10.1161/01.str.0000027437.22450.bd
40. Zeumer, H., Hacke, W., Kollmann, H. L., & Poeck, K. (1982). Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaristhrombose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 107, 728-731.
41. Zeumer, H., Hacke, W., & Ringelstein, E. B. (1983). Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *American Journal of Neuroradiology*, 4(3), 401-404.

8. Danksagung

An diesem Punkt möchte ich all denjenigen herzlich danken, die mir über die letzten Jahre geholfen haben diese Arbeit zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bernd Eckert für die freundliche Überlassung des Themas und die langjährige Betreuung bei der Entwicklung der vorliegenden Arbeit. Stets wies er ein hohes Maß an Geduld auf und konnte mich immer anhaltend bestärken diese Arbeit zu Ende zu führen. Durch zahlreiche konstruktive Gespräche hat er mir die Richtung aufgezeigt und geholfen die Arbeit zu strukturieren. Er kreierte fortlaufend eine befähigende Atmosphäre. Ohne sein Wohlwollen, seinen zeitlichen Aufwand sowie seine wissenschaftliche Beratung, wäre diese Arbeit keinesfalls möglich gewesen.

Herzlich möchte ich Prof. Dr. Joachim Röther für die initiale Idee bei Prof. Dr. Bernd Eckert zu promovieren und für die Herstellung des Kontaktes zu Ihm danken. Ferner danke ich ihm für die Bereitschaft als stellvertretender Doktorvater zur Verfügung zu stehen.

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und während der Anfertigung der Doktorarbeit immer ein offenes Ohr hatten und liebevoll zur Seite standen.

Meinem Lebenspartner danke ich von ganzem Herzen für seine unermüdliche Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

Danken möchte ich außerdem meiner Schwester sowie Natalie Nowicki für die mentale Unterstützung bis zur Beendigung der Arbeit.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Unterschrift: