

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

**Die mechanische Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall unter
Allgemeinanästhesie oder unter Analgosedierung - Anwendung eines
multivariablen Modells zur Vorhersage des Infarkt Volumens**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Lucas Watermann
aus Hamburg

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 20.10.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Chi-un Choe

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Der ischämische Schlaganfall	5
1.1.1.	Definition.....	5
1.1.2.	Epidemiologie.....	5
1.1.3.	Ätiologie	6
1.1.4.	Diagnostik.....	6
1.1.5.	CT-Perfusion zur Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls.....	9
1.1.6.	Therapie entsprechend aktueller Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie	11
1.2.	Die mechanische Rekanalisation	13
1.2.1.	Entwicklung der mechanischen Rekanalisation im zeitlichen Kontext	13
1.2.2.	Das Zeitfenster bei der mechanischen Rekanalisation	14
1.2.3.	Endovaskuläre Rekanalisation im hinteren Stromgebiet	15
1.2.4.	Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die mechanische Rekanalisation	15
1.3.	Das multivariable Voxel-Modell und dessen Anwendung in der Forschung.....	18
1.4.	Fragestellung	19
2.	Material und Methoden	20
2.1.	Patientenkollektiv.....	20
2.2.	Primäres Outcome.....	21
2.3.	Bildgebungsprotokoll	21
2.4.	Bildverarbeitung.....	22
2.4.1.	Export der Bilddaten.....	22
2.4.2.	Infarktsegmentierung der Follow-Up Bildgebung in Analyse.....	23
2.4.3.	Berechnung der Perfusionskarten mit der Software ANTONIA	24
2.4.4.	Registrierung der Bilddaten (Follow-Up CT auf CT-Perfusion)	25
2.5.	Das multivariable Voxel-Modell	25
2.5.1.	Das Modell.....	25
2.5.2.	Variablen des multivariablen Voxel-Modells	28
2.6.	Statistische Auswertung.....	30
3.	Ergebnisse.....	31
3.1.	Patientenkollektiv.....	31
3.1.1.	Übersicht zum Patientenkollektiv	31
3.1.2.	Charakteristika des Patientenkollektivs	34
3.2.	Einfluss des Anästhesieverfahrens als Variable auf die Größe des Infarktvolumens.....	37
3.2.1.	Das gemessene Infarktvolumen	37
3.2.2.	Das simulierte Infarktvolumen	38
3.3.	Einfluss weiterer Variablen auf die Größe des Infarktvolumens.....	39

3.3.1.	Der NIHSS bei Aufnahme als Variable	39
3.3.2.	Der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation als Variable.....	40
3.4.	Beispielpatienten.....	41
3.4.1.	Beispielpatient A.....	41
3.4.2.	Beispielpatient B.....	45
3.4.3.	Beispielpatient C.....	49
4.	Diskussion.....	53
4.1.	Ergebnisse.....	54
4.2.	Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das simulierte Infarktvolume	55
4.3.	Einfluss weiterer untersuchter Variablen auf das simulierte Infarktvolume	56
4.4.	Anwendung und Limitation des multivariablen Voxel-Modells	57
4.4.	Schlussfolgerung.....	59
5.	Zusammenfassung.....	60
6.	Abstract	62
7.	Abkürzungsverzeichnis	63
8.	Quellenverzeichnis	65
9.	Danksagung	70
10.	Lebenslauf	71
11.	Eidesstattliche Versicherung	72

1. Einleitung

1.1. Der ischämische Schlaganfall

1.1.1. Definition

Die Definition der American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) beschreibt den ischämischen Schlaganfall als eine Episode der neurologischen Dysfunktionen, die durch fokale zerebrale, spinale oder retinale Infarkte verursacht werden. Sie unterscheidet zwischen einer Ischämie mit einem fokalen oder globalen Ursprung. Die fokale Ischämie ist bedingt durch eine eingeschränkte Perfusion in einem jeweiligen Gefäßterritorium mit einer stenosierten oder okkludierten Arterie. Der durch die Minderperfusion verursachte maximale Zelluntergang zeigt sich im ischämischen Kern und kann sich weiter bis in die Penumbra, also ischämisches, aber potenziell noch rettbares Gewebe, fortsetzen. Demgegenüber wird die globale Ischämie durch eine verminderte zentrale zerebrale Durchblutung verursacht. Ursache für diese verminderte Durchblutung können hierbei zum Beispiel ein verminderter Blutdruck oder ein durch Trauma bedingter erhöhter intrakranieller Druck sein. Die Mortalität der fokalen Ischämie wird auf 12%, die der globalen Ischämie wird auf >80% geschätzt (Sacco et al., 2013).

Diese Definition weicht von der allgemeinen Definition des Schlaganfalls der World Health Organization (WHO) ab, die den Schlaganfall als klinisches Syndrom des schlagartigen Auftretens fokaler zerebraler Defizite beschreibt. Die ursächlich ausschließlich gefäßbedingten Symptome dauern dabei mindestens 24 Stunden an oder führen vorher zum Tod des Patienten (Warlow et al., 2003).

1.1.2. Epidemiologie

Der Schlaganfall zählt sowohl weltweit als auch in Deutschland zur zweithäufigsten Todesursache. Laut einer Studie der Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) im Jahr 2014/2015 erlitten 1,6% der Erwachsenen in Deutschland in den letzten 12 Monaten einen Schlaganfall (Busch und Kuhnert, 2017).

Es ist bis zum Jahr 2050 mit einem überdurchschnittlichen Anstieg von schwer betroffenen Schlaganfallpatienten in Deutschland zu rechnen. Bis zu drei Viertel der Betroffenen überleben diesen Schlaganfall, der dann zu einer der Hauptursachen für eine Behinderung wird und einen hohen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem darstellt (Foerch et al., 2008) (Busch et al., 2013) .

1.1.3. Ätiologie

Schätzungsweise 80-85% aller Schlaganfälle sind von ischämischer Genese. Ursachen für das Auftreten dieser ischämischen Schlaganfälle sind hier unter anderem Stenosen oder Verschlüsse hirnversorgender Arterien, arterio-arterielle Embolien großer extra- und intrakranieller Gefäße, kardiale Embolien und mikroangiopathische Gefäßverschlüsse penetrierender Arterien (Hennerici und Kern, 2017).

Diese Mechanismen treten unterschiedlich häufig auf und verteilen sich zu ungefähr 50% auf atherothrombotische Ursachen, 25% lakunäre Infarkte durch Okkludierung kleiner tiefer zerebraler Arterien und mit bis zu 20% Embolien aus dem Herzen. Diese Häufigkeiten sind nur als Schätzungen zu betrachten, da vor allem bei älteren Patienten mehrere Mechanismen parallel vorliegen können (Warlow et al., 2003).

Zur Beschreibung der verschiedenen Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls kann auch die TOAST-Klassifikation verwendet werden. Die Ursache des Schlaganfalls wird hier in fünf Gruppen eingeteilt. Bei den Gruppen handelt es sich um makroangiopathische, mikroangiopathische, kardioembolische, andere und unklare Ursachen. Die häufigsten Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls sind kardiale und arterio-arterielle proximale Embolien (Hennerici und Kern, 2017).

Die Hauptrisikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall entsprechen den endovaskulären Risikofaktoren wie hohes Alter, Rauchen, Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck und Vorhofflimmern (Warlow et al., 2003).

1.1.4. Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Schlaganfall ist eine schnellstmögliche diagnostische Abklärung notwendig, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Das klinische Erscheinungsbild

allein erlaubt keine valide Aussage über die Ursache dieser zerebrovaskulären Erkrankung. Liegt der Verdacht für einen Schlaganfall vor, muss zwischen einer ischämischen oder hämorrhagischen Ursache unterschieden werden, da sich das anschließende Therapieregime in Abhängigkeit von der jeweiligen Ursache deutlich unterscheidet (Hennerici und Kern, 2017).

In der Prähospitalphase und Notaufnahme ist primär die Sicherung der Vitalwerte und die Durchführung einer symptomzentrierten Anamnese von größter Bedeutung. Zur symptomzentrierten Anamnese und Einschätzung der Schwere eines Schlaganfalls werden formale Schlaganfall-Skalen verwendet. Meist handelt es sich dabei um die National Institutes of Health Stroke Scale, kurz NIHSS (Hennerici und Kern, 2017).

Der NIHSS wird bei der klinischen und neurologischen Untersuchung erhoben und beurteilt unter anderem den Bewusstseinsgrad, Augenbewegungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Gesichtsmotorik, Muskelkraft in Armen und Beinen, körperliche Gefühlsempfindung, Koordination, Sprachverständnis und Sprachfähigkeit sowie Neglect. Für jedes Item werden bei der Beurteilung Punkte verteilt, wobei die maximale Punktzahl bei 42 Punkten liegt. Je höher die Punktzahl ist, desto schwerer ist der Schlaganfall (Kwah und Diong, 2014).

Weitere unmittelbare Untersuchungen beinhalteten unter anderen eine Basis-Laboruntersuchung, die Messung der O₂-Sättigung im Blut sowie ein 12 Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) (Hennerici und Kern, 2017).

In der Akutphase eines Schlaganfalls ist zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung möglichst frühzeitig eine zerebrale Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchzuführen. Durch diese Bildgebung kann zwischen einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall unterschieden werden (Hennerici und Kern, 2017).

Bei einem ischämischen Schlaganfall können sich CT-typische Infarktfrühzeichen bereits zwei Stunden nach Symptombeginn zeigen. Diese Infarktfrühzeichen stellen sich unter anderem dar als Hypodensitäten im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes, verstrichene Sulci sowie ein mögliches hyperdenses Mediazzeichen bei Vorliegen eines Gefäßverschlusses in der A. cerebri media. Die Bildgebung mittels MRT sollte vor allem bei einem unbekanntem Symptombeginn oder Verschlüssen im hinteren Stromgebiet durchgeführt werden (Hennerici und Kern, 2017).

Bei einem klinischen Verdacht auf einen Gefäßverschluss der A. carotis interna (ACI), A. cerebri media (ACM) oder A. basilaris sollte eine CT- oder MRT-Angiographie (CTA oder

MRA) durchgeführt werden. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt hier als Kriterium einen neurologischen Schweregrad mit einem NIHSS ≥ 6 bei Infarkten des vorderen Stromgebiets an. Für Infarkte im Posteriorstromgebiet und Kleinhirnininfarkte sollte eine Gefäßdiagnostik unabhängig vom NIHSS durchgeführt werden (Hennerici und Kern, 2017). Die CTA sowie die ergänzende CT-Perfusionsbildgebung (CT-Perfusion) erlauben hier unter anderem die Lokalisation extra- und intrakranieller Gefäßprozesse und die Identifikation minder perfundierter Areale. Bei der Durchführung der erweiterten Bildgebung soll es möglichst zu keiner Verzögerung des Therapiebeginns kommen. Gleiches gilt auch für die Bildgebung mittels MRA und MR-Perfusion, wobei beim MRT die Bildgebung zusätzlich um ein diffusion weighted imaging (DWI) ergänzt werden kann. Diese DWI-Sequenz erlaubt den Nachweis von ischämisch geschädigtem Gewebe und zeigt durch den Nachweis bereits sehr kleiner Läsionen eine Überlegenheit im Vergleich zum CT (Hennerici und Kern, 2017).

Zur Beurteilung von Infarktfrühzeichen und zur standardisierten Bewertung der Ausbreitung akut ischämischer Läsionen bei Mediainfarkten eignet sich der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Dieser 10-Punkte-Score kann mittels CT oder MRT bei einem ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebri media ermittelt werden und beschreibt quantitativ, wie viele anatomische Regionen von dem Infarkt betroffen sind. Die Bestimmung des ASPECTS mittels CT-Perfusion zeigte dabei keinen klaren Vorteil gegenüber der Bestimmung mit Nativ-CT. Durch die hohe Sensitivität bei der Bestimmung von Infarktgebieten mit der DWI Bildgebung scheint die ASPECTS Bestimmung mit dem MRT hingegen einen Vorteil gegenüber dem Nativ-CT zu haben (Schroder und Thomalla, 2016).

Der ASPECTS kann zur Prognosebestimmung verwendet werden, da es für Patienten mit niedrigeren ASPECTS unwahrscheinlicher ist, ein gutes klinisches Outcome 90 Tage nach dem Schlaganfall zu erreichen. Üblicherweise wird das klinische Outcome durch Erhebung der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen (mRS90) bestimmt (Schroder und Thomalla, 2016).

Der ASPECTS kann außerdem zur Entscheidungsfindung für bestimmte Therapieansätze, zum Beispiel der mechanischen Thrombektomie (MT), verwendet werden, da bei einem ASPECTS zwischen 6-10 die MT einen Benefit gegenüber der alleinigen Therapie mit intravenöser Gabe von rekombinanten Plasminogenaktivator (rTPA) Lyse zeigte (Schroder und Thomalla, 2016).

1.1.5. CT-Perfusion zur Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls

Zur Diagnostik bei akut ischämischen Schlaganfällen kann die Darstellung der Hirndurchblutung mittels CT-Perfusion genutzt werden, um minderdurchblutete Areale zu bestimmen (Brüning et al., 2008).

Die Computertomographie wurde 1973 von Hounsfield entwickelt und hat sich seitdem zu einem diagnostischen Verfahren zur Darstellung von Organen und pathologischen Strukturen entwickelt. Die Messung der Hirndurchblutung war anfangs allerdings nur eingeschränkt mittels spezieller Kontrastmittel wie Xenongas möglich. Im Jahr 1980 wurde eine Methode entwickelt, die mittels Erfassung der ersten Passage eines Kontrastmittelbolus durch die Hirngefäße den zerebralen Blutfluss ermitteln konnte. Da mit dieser Methode aber keine direkte Bestimmung des zerebralen Blutflusses möglich war, wurden andere Parameter wie das zerebrale Blutvolumen (CBV), Time to peak (TTP) und die Mean transit time (MTT) zur Bestimmung der Perfusion im Hirngewebe genutzt. Eine großflächige klinische Anwendung war aber unter anderem durch die technisch bedingte langsame Bildaufzeichnung damaliger CT-Systeme nicht möglich. Die Entwicklung der Spiral-CT ermöglichte nun auch die Erfassung schneller Bildfolgen, wodurch sich die CT-Perfusion zu einem Standardverfahren zur Darstellung der Hirndurchblutung entwickeln konnte (König et al., 2000).

Bei der CT-Perfusion kann durch die periphere venöse Injektion eines Kontrastmittels Rückschlüsse auf die Hirndurchblutung getroffen werden. Einzelne Schichten werden dabei mehrmals gemessen, sodass sich zeitliche Veränderungen der Dichte innerhalb der Schichten ableiten lassen. Unter Zuhilfenahme eines Nachbearbeitungsprogramms kann ein Zeit-Dichte-Profil der Kontrastmittelanreicherungen erstellt werden, aus der verschiedene farbkodierte Karten wie TTP, MTT, CBV und der zerebrale Blutfluss (CBF) abgebildet werden können (Brüning et al., 2008).

TTP stellt die Zeit bis zur stärksten Kontrastmittelanflutung in einem definierten Bereich in Sekunden dar.

MTT beschreibt die mittlere Transitzeit, also die Zeitdauer zwischen der arteriellen und venösen Passage des Kontrastmittels, gemessen in Sekunden.

CBV beschreibt das zerebrale Blutvolumen in einem definierten Bereich, gemessen in ml/g.

CBF beschreibt den zerebralen Blutfluss in einem definierten Bereich, gemessen in ml/g/min (Brüning et al., 2008).

Die Ergänzung eines nativen CT mit der CT-Perfusion zur Diagnostik von ischämischen Schlaganfällen erhöht die diagnostische Genauigkeit für das frühe Erkennen von minderperfundierten Arealen und ermöglicht die Darstellung der Penumbra (Brüning et al., 2008) (Biesbroek et al., 2013).

Bei einer verzögerten Durchblutung im Gehirn zeigen sich oft erhöhte Zeiten in der MTT und TTP; diese sind vorwiegend im Infarktkern und in der Penumbra zu finden (Brüning et al., 2008).

Erhöhte MTT und TTP Zeiten sind aber nicht spezifisch für einen Schlaganfall und können zum Beispiel auch bei Stenosen der A. carotis interna auftreten (Biesbroek et al., 2013).

CBF und CBV stellen sich im Infarktkern mit erniedrigten Werten dar, während das CBV im umgebenden ischämischen Gewebe sowohl verringerte als auch erhöhte Werte, bedingt durch eine lokale Vasodilatation, aufweisen kann (Brüning et al., 2008).

Zur erleichterten Interpretation der Größe und des Ortes vom Infarktkern und der Penumbra können zusammenfassende Karten (summary maps) berechnet werden. Häufig genutzte Schwellenwerte (thresholds) für diese Berechnung sind eine erhöhte MTT $>145\%$ im Vergleich zur nicht ischämischen Hemisphäre in Kombination mit den absoluten CBV Werten, um so zwischen dem Infarktkern (CBV $<2\text{ml}/100\text{g}$) und der Penumbra (CBV $\geq 2\text{ml}/100\text{g}$) unterscheiden zu können. Die erhöhte MTT stellt hier das insgesamt betroffene ischämische Areal dar (Biesbroek et al., 2013).

Im Jahr 2013 schätzten die Autoren Biesbroek et al. in einer Meta-Analyse die Spezifität und Sensitivität der CT-Perfusion für die Erkennung von ischämischen Schlaganfällen auf 80% bzw. 95%. Damit eignet sich die CT-Perfusion zur Diagnostik bei Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall. Weitere Vorteile der CT-Perfusion sind die große Verfügbarkeit in vielen Kliniken und weniger Kontraindikation bei der Durchführung im Vergleich zum MRT. Auch kann die hier beschriebene diagnostische Genauigkeit mittlerweile durch technische Verbesserung der CT-Perfusion und durch Nutzung neuester Software weiter angestiegen sein. Nachteile der CT-Perfusion sind die vergleichsweise hohe Strahlenbelastung und die Notwendigkeit der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (Biesbroek et al., 2013).

1.1.6. Therapie entsprechend aktueller Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie

Die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls gibt Empfehlungen zur Basis-Therapie und zur erweiterten spezialisierten Therapie.

Zur Basis-Therapie gehört die Erhebung und Kontrolle des neurologischen Status und der Vitalwerte, wie die Herz- und Atemfrequenz und die Oxygenierung im Blut. Die weitere Notfallversorgung setzt sich aus einer Sicherung der Atemwege und die Aufrechterhaltung einer adäquaten Oxygenierung des Blutes zusammen. Hypertensive Blutdrücke <220/110 mmHg sollten in der Akutphase eines ischämischen Schlaganfalls nicht medikamentös behandelt werden. Hypertone Blutdrücke hingegen sollten vermieden werden, um die eingeschränkte Perfusion des Gehirns nicht zusätzlich zu verschlechtern. Des Weiteren wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen und es sollte bei einer Hyperglykämie mit einer Serumglucose von über 200mg/dl eine Senkung erfolgen. Die Leitlinie empfiehlt außerdem, Körpertemperaturen über 37,5°Grad antipyretisch zu behandeln und den Elektrolythaushalt im Blut zu kontrollieren (Veltkamp, 2012).

Zur medikamentösen Therapie eines ischämischen Schlaganfalls gibt es die Möglichkeit der Gabe einer intravenösen Thrombolyse. Die aktuelle Leitlinie aus 2015 empfiehlt hier die intravenöse (i.v.) Gabe von rekombinanten Plasminogenaktivator innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach den ersten Symptomen des ischämischen Schlaganfalls. Der Vorteil der medikamentösen Thrombolyse ist zeitabhängig und sollte nach dem Nachweis des ischämischen Schlaganfalls und nach Ausschluss von Kontraindikationen möglichst rasch durchgeführt werden. Liegt der Symptombeginn zwischen 4,5 – 6 Stunden zurück, ist die i.v. Thrombolyse auch als individueller Heilversuch möglich (Ringleb et al., 2015).

Die Durchführung der Thrombolyse innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden verbessert die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines guten klinischen Outcome nach 3 Monaten (mRS 0-1 nach 3 Monaten) und zeigt auch bei gering betroffenen Patienten einen Therapievorteil (Ringleb et al., 2015).

Kontraindikationen für eine Lysetherapie mit rtPA sind insbesondere schwere Infarkte mit einem NIHSS über 25 Punkte sowie ausgedehnte Infarktfrühzeichen, da bei dieser Konstellation ein hohes Risiko für das Auftreten von Sekundärblutungen besteht. Des Weiteren sollte die Höhe des Blutdrucks vor Beginn der Thrombolyse geringer als 185/100 mmHg sein. Auch bei ausgewählten Patienten, die unter einer Antikoagulantien-Therapie

stehen, ist eine Durchführung der medikamentösen Thrombolyse möglich (Ringleb et al., 2015).

Die 2018 veröffentlichte WAKE-UP Studie gibt zudem Hinweise darauf, dass auch bei einem ungekannten Symptombeginn wie einem Wake-Up Stroke (Erwachen des Patienten mit fokalem neurologischem Defizit) durch gezielte Patientenselektion ein Benefit durch i.v. rtPA erzielt werden kann. Voraussetzung hierfür war ein positives Mismatch zwischen der DWI- und FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Bildgebung im MRT (Thomalla et al., 2018).

Eine weitere mögliche adäquate Therapieoption beim ischämischen Schlaganfall ist die mechanische Thrombektomie. Lag die Indikation zur Durchführung einer Thrombektomie vor, konnte in großen randomisierten Studien ein deutlicher Therapievorteil im Vergleich zur alleinigen i.v. Thrombolyse nachgewiesen werden (Berkhemer et al., 2015) (Goyal et al., 2015) (Campbell et al., 2015) (Saver et al., 2015) (Jovin et al., 2015).

Die MT kann vor allem bei großen arteriellen Gefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet und einem klinisch relevanten neurologischen Defizit durchgeführt werden. Zur Indikationsstellung sollte eine Gefäßdarstellung mittels CT oder MRT durchgeführt werden und der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und möglichem Therapiebeginn beurteilt werden. Die aktuelle Leitlinie aus 2015 empfiehlt die Durchführung der MT in einem Zeitfenster von bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn. Wurde bereits eine i.v. Thrombolyse durchgeführt, stellt dies keine Kontraindikation für die MT dar. Auch sollten mögliche Effekte der i.v. Thrombolyse nicht abgewartet werden und nach Indikationsstellung der MT diese möglichst schnell begonnen werden. Ein hohes Alter und große Infarkte mit einem ASPECTS unter 5 stellen keine absoluten Kontraindikationen dar (Ringleb et al., 2015).

Weitere Studien aus den Jahren 2017 und 2018 zeigten, dass durch gezielte Patientenselektion auch in einem Zeitfenster von 6 – 24 Stunden ein Benefit durch die Therapie mit der MT bei Gefäßverschlüssen des vorderen Stromgebietes erreicht werden kann. Voraussetzung hierfür war der Nachweis eines positiven Mismatch, also einer Abweichung zwischen dem gemessenen Infarktkern und der Penumbra in der Perfusions-Bildgebung (Nogueira et al., 2018) (Albers et al., 2018).

Gefäßverschlüsse des hinteren Stromgebiets, wie ein Verschluss der A. basilaris, können ebenfalls mit der MT therapiert werden. Meta-Analysen beschrieben eine Reduktion des Mortalitätsrisikos durch die MT, wobei es aufgrund fehlender großer randomisierter Studien in der aktuellen Leitlinie aus dem Jahr 2015 keine direkte Therapieempfehlung gibt. Es wird

aber vermutet, dass das Zeitfenster zur effektiven Behandlung mit der MT hier größer ist als bei Verschlüssen des vorderen Stromgebietes (Kumar et al., 2015) (Ringleb et al., 2015).

1.2. Die mechanische Rekanalisation

1.2.1. Entwicklung der mechanischen Rekanalisation im zeitlichen Kontext

Die Therapieoptionen zur Behandlung eines ischämischen Schlaganfalls haben sich durch die Nutzung von intraarteriellen Verfahren in den letzten 20 Jahren grundlegend verändert.

Bereits 1999 zeigte die PROACT II Studie einen Vorteil der Therapie mit intraarterieller Pro-Urokinase bei proximalen Gefäßverschlüssen der A. cerebri media gegenüber der alleinigen intraarteriellen Therapie mit Heparin (Furlan et al., 1999) (Ringleb et al., 2015).

Die Autoren Rha et. al. konnten 2007 in ihrer Metaanalyse zeigen, dass durch die Therapie mit mechanischen Thrombektomieverfahren höhere Rekanalisationsraten erreicht werden konnten als bei der alleinigen Therapie mit einer i.v. Thrombolyse (Rha und Saver, 2007).

Die Veröffentlichungen der ersten großen randomisierten Kontroll-Studien (RCT) im Jahre 2013 konnte wiederum keinen signifikanten Vorteil der mechanischen Rekanalisation zeigen (Broderick et al., 2013) (Kidwell et al., 2013) (Ciccone et al., 2013). Mögliche Gründe für den fehlenden Nachweis in den Studien IMS III, MR-RESCUE und SYNTHESIS waren unter anderem ein zu großes Zeitfenster zwischen dem Symptom- und Therapiebeginn, eine ungeeignete Auswahl der Patienten und die Auswahl falscher Rekanalisations-Device mit geringen Rekanalisationsraten (Ringleb et al., 2015).

Durch die Veröffentlichung von weiteren 5 großen RCT Studien im Jahr 2015, den sogenannten Big 5, konnte erstmals auch in randomisierten Studien ein Benefit durch die Therapie mit der mechanischen Thrombektomie nachgewiesen werden (Berkhemer et al., 2015) (Goyal et al., 2015) (Campbell et al., 2015) (Saver et al., 2015) (Jovin et al., 2015).

Die 5 RCT MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-Prime und REVASCAT konnten erstmals auch randomisiert den Benefit der Therapie mit der mechanischen Thrombektomie bei ischämischen Schlaganfällen nachweisen. Voraussetzung für diese positiven Ergebnisse war eine gezielte Patientenselektion. Die Thrombektomie wurde erst bei Nachweis eines Gefäßverschlusses des vorderen Stromgebietes durchgeführt. Des Weiteren wurden Patienten mit sehr großen Infarkten oder einem großen Zeitfenster zwischen dem Symptombeginn und

möglichen Therapiebeginn ausgeschlossen. In den Studien wurden zu über 90% Stent-Retriever als Rekanalisations-Device verwendet (Ringleb et al., 2015).

In allen 5 Studien zeigte die MT eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einer intravenösen Lysetherapie. Die Patienten erreichten höhere Rekanalisierungsraten und zeigten einen besseren klinischen Outcome, gemessen am mRS nach 90 Tagen. Die Mortalitätsrate und die Häufigkeit von symptomatischen Blutungen war in der Gruppe mechanisch thrombektomierter Patienten niedriger oder es gab keine signifikanten Abweichungen zu der Kontrollgruppe. Die Studien ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT und SWIFT-Prime wurden alle aufgrund des Benefits durch die Therapie mit einer MT vorzeitig abgebrochen (Ringleb et al., 2015).

Der positive Outcome in diesen 5 RCT war stark von den Einschlusskriterien der Patienten abhängig. So konnte in der MR CLEAN Studie ein positiver Outcome durch die MT nur erreicht werden, wenn die Reperfusion innerhalb eines Zeitfensters von ungefähr 6 Stunden nach Symptombeginn erreicht wurde (Berkhemer et al., 2015).

Zu Therapieempfehlungen bei Zeitfenstern von über 6 Stunden herrschte im Jahr 2016 noch Unsicherheit (Saver et al., 2016).

1.2.2. Das Zeitfenster bei der mechanischen Rekanalisation

Der Benefit durch die Therapie mit der MT bei Gefäßverschlüssen des vorderen Stromgebietes und innerhalb eines Zeitfensters von maximal 6 Stunden konnte bereits 2015 in randomisierten Studien gezeigt werden (Ringleb et al., 2015).

2018 konnten die Autoren Kamal et. al. in der multizentrischen prospektiven DAWN Studie zeigen, dass ein Benefit durch die MT auch in einem erweiterten Zeitfenster von 6 – 24 Stunden nach Symptombeginn möglich ist. Voraussetzung hierfür war eine gezielte Patientenselektion. Dabei wurde eine MT ausschließlich an Patienten mit einem vorhandenen Mismatch durchgeführt. Dieses Mismatch war definiert als Disproportion zwischen dem klinischen Defizit, gemessen am NIHSS und dem relativen Infarkt volumen, welches mittels CT oder MRT bestimmt wurde (Nogueira et al., 2018).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam im gleichen Jahr die multizentrische und randomisierte DEFUSE 3 Studie. Auch hier konnten die Autoren einen Benefit auf das klinische Outcome durch die Therapie mittels MT in einem erweiterten Zeitfenster zwischen 6 – 16 Stunden nachweisen. Es fand, wie schon in der DAWN Studie, eine gezielte Patientenselektion vor

Therapiebeginn statt. Diese Selektion schloss nur Patienten mit einem nachgewiesenen Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet und dem Vorhandensein eines definierten Mismatch, also potentiell reversibler Penumbra ein (Albers et al., 2018).

1.2.3. Endovaskuläre Rekanalisation im hinteren Stromgebiet

Gefäßverschlüsse des hinteren Stromgebietes und im Besonderen Verschlüsse der A. basilaris gehören zu den verheerendsten Subtypen des ischämischen Schlaganfalls mit einer hohen Mortalität und einem schlechten klinischen Outcome der Patienten (Gory et al., 2016).

Die endovaskuläre Rekanalisation kann auch bei Gefäßverschlüssen des hinteren Stromgebietes als Therapieoption des ischämischen Schlaganfalls genutzt werden. Eine mögliche Wirksamkeit der Rekanalisation von akuten Verschlüssen der A. basilaris konnte bereits 2014 in einer Meta-Analyse gezeigt werden, die allerdings ausschließlich aus nicht randomisierten Studien bestand. Eine erfolgreiche Rekanalisation war hier mit geringeren Mortalitätsraten und einem besseren klinischen Outcome, gemessen am mRS nach 90 Tagen, assoziiert (Kumar et al., 2015).

Die Anfang 2020 veröffentlichte randomisierte BEST-Studie konnte hingegen keinen Benefit durch die Therapie mit der MT bei vertebrobasilären arteriellen Verschlüssen aufzeigen. Die Autoren geben als möglichen Grund das kleine Patientenkollektiv, bedingt durch die vorzeitige Beendigung der Studie, an (Liu et al., 2020).

Um weitere Erkenntnisse über den möglichen Benefit der endovaskulären Thrombektomie zu gewinnen, müssen weitere randomisierte Studien durchgeführt werden.

1.2.4. Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation kann in verschiedenen Anästhesieverfahren durchgeführt werden. Es besteht die Möglichkeit der Durchführung in Allgemeinanästhesie (AA) mit der Intubation des Patienten, in Studien oft als General anesthesia (GA) bezeichnet. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Durchführung in einer Analgosedierung (AS) mit einem Hypnotikum oder Analgetikum, in Studien oft als Conscious sedation (CS) bezeichnet, bei der der Patient noch eigenständig atmen kann und keine Intubation erfolgt. Auch kann die MT lediglich unter einer Lokalanästhesie der Punktionsstelle der Leiste durchgeführt werden.

Beide zuletzt genannten Verfahren wurden in verschiedenen Studien oft unter der Analgosedierung zusammengefasst (Ringleb et al., 2015) (van de Graaf et al., 2018) (Apfelbaum, 2018).

Die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 2015 zur rekanalisierenden Therapie von ischämischen Schlaganfällen gibt keine Empfehlung zur Präferenz eines bestimmten Anästhesieverfahrens (Ringleb et al., 2015).

Im Jahr 2015 veröffentlichten die Autoren Brinjikji et al. eine Meta-Analyse zum Vergleich von AS und AA bei Patienten mit Gefäßverschlüssen im vorderen Stromgebiet, die mit einer MT behandelt wurden. In dieser Meta-Analyse wurden bei Patienten mit AS signifikant geringere Raten der Mortalität und Morbidität sowie höhere Reperfusionraten im Vergleich zu Patienten mit AA beobachtet. Jedoch hat bei den Studien aus der Meta-Analyse keine Randomisierung bei der Wahl des Anästhesieverfahrens stattgefunden (Brinjikji et al., 2015). In der im Januar 2018 veröffentlichten Meta-Analyse von Campbell et al. analysierten die Autoren Patientendaten aus 7 RCT (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-Prime, REVASCAT, PISTE und THRACE). Nach Anpassung der Baseline-Charakteristika konnte, wie auch die Meta-Analyse aus 2015, die MT unter AA mit einem schlechteren klinischen Outcome nach der Therapie assoziiert werden. Bezüglich der Blutungshäufigkeit und der Reperfusionrate konnten zwischen AA und AS keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Campbell et al., 2018).

Die ebenfalls im Januar 2018 veröffentlichte Meta-Analyse der Autoren Ilyas et al. konnte wiederum keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das klinische Outcome, die erfolgreiche Reperfusion und den NIHSS nach 24 Stunden zwischen den Gruppen AA und AS nachweisen. Pneumonien traten zwar häufiger unter AA auf, wobei sich aber keine signifikanten Unterschiede bei den intraprozeduralen Komplikationen und der Mortalität nach 3 Monaten zeigten (Ilyas et al., 2018).

Zwischen 2016 und 2018 wurden die drei monozentrischen randomisierten Studien Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA), Anesthesia During Stroke (AnStroke) und General or Local Anesthesia in Intra Arterial Therapy (GOLIATH) veröffentlicht. In der AnStroke Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcome nach 90 Tagen zwischen der AA und AS gefunden werden (Lowhagen Henden et al., 2017). Die SIESTA Studie hingegen konnte zeigen, dass eine funktionelle Unabhängigkeit

nach 90 Tagen (mRS90 0-2) häufiger unter AA auftritt als unter AS (Schönenberger et al., 2016). Auch die 2018 veröffentlichte GOLIATH Studie konnte zeigen, dass Patienten unter AA ein signifikant besseres Outcome nach 90 Tagen aufwiesen (Simonsen et al., 2018). In diesen drei Studien konnte somit nicht bestätigt werden, dass die Behandlung unter AA zu einem schlechteren funktionellen Outcome der Patienten führt. Damit unterscheiden sich diese aktuellen Studien grundlegend von den älteren Studien, die die AA noch mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität der Patienten assoziieren konnten (Brinjikji et al., 2015). Gründe für die abweichenden Ergebnisse in älteren Studien könnte zum Beispiel ein Selektionsbias bei der Auswahl des Anästhesieverfahrens sein, da bei Patienten mit schweren Infarkten möglicherweise eher eine AA durchgeführt wurde (Schönenberger et al., 2016). Des Weiteren war die Zeitverzögerung durch die Intubation der Patienten in der Gruppe der AA in allen 3 RCT Studien sehr gering (Simonsen et al., 2018).

Aus den aktuellen Studien und Meta-Analysen lässt sich soweit ableiten, dass AA oder AS nicht direkt das Outcome der Patienten verschlechtert. Die AA hat den Vorteil der verminderten Patientenbewegung und damit einhergehend eventuell ein verringertes Auftreten intraprozeduraler Komplikationen. Die Allgemeinanästhesie kann aber auch zu einer Verzögerung des Therapiebeginns durch die Intubation führen und ist außerdem oft mit einem Blutdruckabfall verbunden. Wird jedoch die Zeitverzögerung bis zum Behandlungsbeginn unter 10 Minuten sowie der Blutdruck im empfohlenen Bereich gehalten, konnte bei der Durchführung der MT unter AA kein schlechteres Outcome festgestellt werden (Simonsen et al., 2018).

Unter der Analgosedierung wurde in den bisherigen Studien sowohl die Therapie der MT unter einer Sedierung des Patienten als auch die Behandlung unter einer alleinigen Lokalanästhesie der Punktionsstelle zusammengefasst. Die Autoren van de Graaf et al. untersuchten in einer 2018 veröffentlichten nicht randomisierten Studie den Einfluss dieser beiden Verfahren. In dieser Kohortenstudie war die AS mit einem schlechteren funktionellen Outcome und einer höheren Mortalität verbunden als die alleinige Lokalanästhesie der Punktionsstelle. Zwischen der Reperfusionrate, der Prozedurdauer und den intraprozeduralen Komplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Um weitere Aussagen zum möglichen Unterschied durch die Behandlung unter Lokalanästhesie treffen zu können, werden randomisierte Studien benötigt (van de Graaf et al., 2018).

Zum jetzigen Zeitpunkt der Studienlage konnte keine eindeutige Aussage zur Auswahl des idealen Anästhesieverfahrens für die MT getroffen werden. Die Wahl des Verfahrens sollte nach dem Zustand des Patienten getroffen werden, sodass besonders schwer betroffene Patienten weiterhin unter AA behandelt werden können und geringer betroffene Patienten auch unter AS durch die Therapie mit der MT profitieren (Ilyas et al., 2018).

Wird als Anästhesieverfahren die AA gewählt, sollte die Zeitverzögerung bis zum Therapiebeginn der MT möglichst gering gehalten werden und eine intensive Überwachung und Anpassung physiologischer Parameter wie dem Blutdruck erfolgen (Campbell et al., 2018).

1.3. Das multivariable Voxel-Modell und dessen Anwendung in der Forschung

Kemmling et al. haben beschrieben, dass der mögliche Benefit durch die MT bei ischämischen Schlaganfällen durch multiple Faktoren beeinflusst wird, sodass eine erfolgreiche Rekanalisation auf makrovaskulärer Ebene nicht direkt auch zu einer hirntrendenden Reperfusion auf kapillärer Ebene führt. Eine Möglichkeit zur Abschätzung des rekanalisationsabhängigen Gewebeuntergangs basiert auf der Bestimmung sogenannter Bild-Schwellenwerte (thresholds) in der MRT-Perfusion oder CT-Perfusion. Die Vorhersagekraft dieser univariaten Bild-Schwellenwertverfahren ist aber limitiert, da multiple zusätzliche Faktoren zum Infarkt beitragen können. Die Nutzung multivariabler Bildmodelle kann eine dynamische Einschätzung von Infarkten sowie der Penumbra, angepasst an Variablen, wie die Behandlungsdauer mit der MT, ermöglichen (Kemmling et al., 2015).

Im Jahr 2015 stellten die Autoren Kemmling et al. in ihrer Studie ein Modell zur multivariablen voxelweisen Berechnung von Infarktwahrscheinlichkeiten vor. Das multivariable Voxel-Modell (MVM) nutzt Bilddaten der CT-Perfusion und bezieht dabei den Status der Rekanalisation, den Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und Therapiebeginn mit der MT sowie weitere Variablen mit ein, um den Einfluss dieser Variablen auf die Infarktwahrscheinlichkeit zu bestimmen. Die verschiedenen Variablen des MVM unterteilen sich dabei in räumliche Bildvariablen des Infarktrisikos, in globale Variablen und in sogenannte Ergebnisvariablen. Die räumlichen Bildvariablen beinhalten Angaben zu regionalen Wahrscheinlichkeiten für die Entstehung von Infarkten, die zum Beispiel von der anatomischen Gefäßversorgung abhängig sind. Die globalen Variablen

setzen sich aus den therapiespezifischen Variablen und den patientenspezifischen Variablen zusammen und beinhalten unter anderem den Status der Rekanalisation, den Zeitabstand zwischen Symptom- und Therapiebeginn sowie Alter und Geschlecht. Mit der Ergebnisvariable wird für jeden Voxel über eine Ja-Nein-Angabe das Auftreten eines Infarktes in der Follow-Up (FU) Bildgebung beschrieben. Die FU-Bildgebung wurde jeweils 48 Stunden bis 7 Tage nach der MT durchgeführt. Um mit den verschiedenen Variablen eine Vorhersage über das Infarktvolumen treffen zu können, nutzt das MVM ein generalisiertes lineares Modell (GLM). Dazu konvertiert das GLM die multivariable Konstellation für jeden einzelnen Voxel zu einem statistischen Parameter, der die voxelweise Infarktwahrscheinlichkeit angibt. Die Infarktwahrscheinlichkeit pro Voxel wird anschließend genutzt, um eine Vorhersage für das gesamte Infarktvolumen im Gehirn zu treffen zu können (Kemmling et al., 2015).

1.4. Fragestellung

Die mechanische Thrombektomie zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls wird sowohl unter Allgemeinanästhesie als auch unter Analgosedierung durchgeführt. Der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das therapeutische Outcome wurde in den letzten Jahren in mehreren Studien untersucht. Eine retrospektive Meta-Analyse gab Hinweise darauf, dass die Therapie unter Allgemeinanästhesie mit einem schlechteren therapeutischen Outcome assoziiert ist, als bei einer Therapie unter Analgosedierung. Aktuellere randomisierte Studien konnten hingegen keinen direkten Zusammenhang zwischen der Allgemeinanästhesie und einem schlechten therapeutischen Outcome nach der Therapie mit der mechanischen Rekanalisation nachweisen.

Die Nutzung multivariabler Bildmodelle kann eine dynamische Einschätzung von Infarkten, angepasst an Variablen, wie die Art des Anästhesieverfahrens, ermöglichen. Eine Studie verwendete dieses Modell bereits zuvor, um den Einfluss einer erfolgreichen Rekanalisation mittels mechanischer Thrombektomie zu untersuchen und eine Vorhersage zur voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeit treffen zu können.

In dieser Studie wurde durch Verwendung eines zuvor publizierten multivariablen Voxel-Modells der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Infarktvolumen nach mechanischer Thrombektomie untersucht. Unterschieden wurde dabei zwischen den beiden

Anästhesieverfahren Allgemeinanästhesie und Analgosedierung. Bei Patienten mit Allgemeinanästhesie wurde mithilfe des Voxel-Modells die Analgosedierung als Anästhesieverfahren simuliert. Die Hypothese lautete, dass die Wahl des Anästhesieverfahrens keinen Einfluss auf die voxelweise Infarktwahrscheinlichkeit sowie die Ausdehnung des Infarktvolumens hat.

Weiterhin wurde zusätzlich zu der Analgosedierung der Einfluss der beiden Variablen NIHSS bei Aufnahme sowie Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation auf das Infarktvolumen untersucht. Hier bestand die Annahme, dass ein verringerter NIHSS sowie kürzerer Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation zu einer niedrigeren voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeit führt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Untersuchung beinhaltet ausschließlich Patienten, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) im Zeitraum zwischen Januar 2014 bis September 2017 mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden. Zur Rekrutierung der Patienten wurde die German Stroke Registry (GSR) vom UKE durchsucht, die seit Juni 2015 mechanisch thrombektomierte Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall erfasst. Die Datenbank enthält in anonymisierter Form eine Vielzahl von klinischen, bildmorphologischen und interventionellen Angaben zu den Patienten, die in neurologischer und neuroradiologischer Zusammenarbeit erfasst wurden. Zum Einschluss eines Patienten in das Studienkollektiv mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden:

- UKE-interne Durchführung einer CT-Perfusion in der initialen Bildgebung vor Beginn der MT
- Zeitpunkt des Symptombeginns bzw. letzter symptomfreier Zeitpunkt vor Schlaganfallereignis (Last seen well) bekannt
- Gefäßverschluss in A. carotis interna intrakraniell (kein Carotis-T-Verschluss), Carotis-T, A. cerebri media M1 oder A. cerebri media M2

- Durchführung einer Follow-Up Bildgebung mittels nativer CT 24 Stunden bis 7 Tage nach der MT

Anschließend wurden die eingeschlossenen Patienten auf die Vollständigkeit der Daten und die Qualität der Bilddaten überprüft und beim Auftreten von Ausschlusskriterien aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss:

- Bildqualität der Follow-Up Bildgebung nicht ausreichend
- Keine Thrombektomie durchgeführt trotz Versuch (z.B. Leistenpunktion vor der Thrombektomie nicht möglich)
- Fehlende Dokumentation klinischer Angaben zum Alter, Geschlecht, initialen NIHSS, Anästhesieverfahren während der MT und Thrombolysis in cerebral infarction (TICI) Score nach MT
- Auftreten großer intrakranieller Blutungen in der initialen und Follow-Up Bildgebung
- Auftreten alter Infarkte in der initialen und Follow-Up Bildgebung
- Zustand nach Hemikraniektomie in der Follow-Up Bildgebung
- Zusätzlicher Gefäßverschluss in einem Gefäß des hinteren Stromgebietes

2.2. Primäres Outcome

Als primäres Outcome wurde die Differenz zwischen dem realen Infarktvolumen in Milliliter (ml) nach AA und dem simulierten Infarktvolumen (AA simuliert als AS) definiert. Als sekundäre Outcome wurden die Differenz zwischen dem realen Infarktvolumen in ml nach AA und dem simulierten Infarktvolumen (AA simuliert als AS) mit simuliertem vermindertem NIHSS bei Aufnahme und simulierter verminderter Zeit bis zur Rekanalisation definiert.

2.3. Bildgebungsprotokoll

Das durchgeführte Bildgebungsprotokoll bei den Patienten im Kollektiv bestand aus einer initialen Schlaganfall-Diagnostik mit CT nativ, CT-Angiographie und CT-Perfusion.

Die Follow-Up Bildgebung wurde 24 Stunden bis 7 Tage nach der MT durchgeführt und bestand aus einer Bildgebung mit nativer CT.

Für die weitere Bildverarbeitung wurde nur die initiale Bildgebung mittels CT-Perfusion und das Follow-Up CT nativ verwendet.

CT nativ, CTA und CT-Perfusion wurden mit einem 64 oder 128 dual slice CT Scanner (Philips iCT; Philips Brilliance 64) durchgeführt.

- CT nativ: 120 kV Röhrenspannung, 280 – 320 mA Röhrenstrom, mit 5.0 mm Schichtrekonstruktion
- CT-Perfusion: 80 kV Röhrenspannung, 200-250 mA Röhrenstrom, mit 5mm Schichtrekonstruktion (max. 10 mm), Schnittabtastrate von 1,50 s (min. 1,33s), Aufnahmezeit 45s (max. 60s), biphasische Injektion mit 30 ml (max. 40 ml) von iodhaltigem Kontrastmittel mit 350 mg Iod/ml (max. 400 mg/ml) injiziert mit mind. 4 ml/s (max. 6 ml/s) gefolgt von 30 ml NaCl-Lösung
- CTA: 120 kV Röhrenspannung, 260-300 mA Röhrenstrom, mit 0,67 mm Schichtrekonstruktion, 5 mm MIP Rekonstruktion mit 1 mm Inkrement

2.4. Bildverarbeitung

2.4.1. Export der Bilddaten

Die Bilddaten der initialen CT-Perfusion und des Follow-Up CT nativ wurden aus dem UKE internen Picture Archiving and Communication System (PACS) im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Format mit dem Centricity™ Universal Viewer (Firma GE Healthcare) exportiert. Zur Anonymisierung der Bilddaten wurden anschließend alle patientenbezogenen Daten durch Nutzung der frei verfügbaren Software DicomBrowser (Entwickler Neuroinformatics Research Group) aus den DICOMs entfernt.

2.4.2. Infarktsegmentierung der Follow-Up Bildgebung in Analyze

Das finale Gewebeoutcome wird durch eine voxelweise binäre Angabe (1 = Infarkt, 0 = kein Infarkt) beschrieben, die sich auf das Auftreten von Infarktgebieten im CT nativ in der Follow-Up Bildgebung bezieht.

Zur Bestimmung der Größe und Lokalisation der Infarktgebiete wurde das Follow-Up CT nativ schichtweise nach Infarktdemarkierungen und Infarktfrühzeichen durchsucht. Diese stellen sich unter anderem mit hypodensen Arealen im Parenchym, einer verminderten Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes sowie verstrichene Sulci dar (Hennerici und Kern, 2017).

Mittels der Software Analyze 11.0 (Firma AnalyzeDirect) wurden diese betroffenen Gebiete segmentiert. Das CT nativ der Follow-Up Bildgebung wurde dazu in einem Bereich von 0 bis 80 Hounsfield-Einheiten (HE) gefenstert und die detektierten Infarktgebiete wurden manuell mit der Software segmentiert. Es erfolgte eine Kontrolle der Infarktsegmentierung durch einen Radiologen mit 4 Jahren Berufserfahrung.

Jede Follow-Up Bildgebung wurde anschließend auf die jeweilige initiale Perfusions-Bildgebung, durch Nutzung der affinen Transformation, registriert (siehe 2.3.4.).

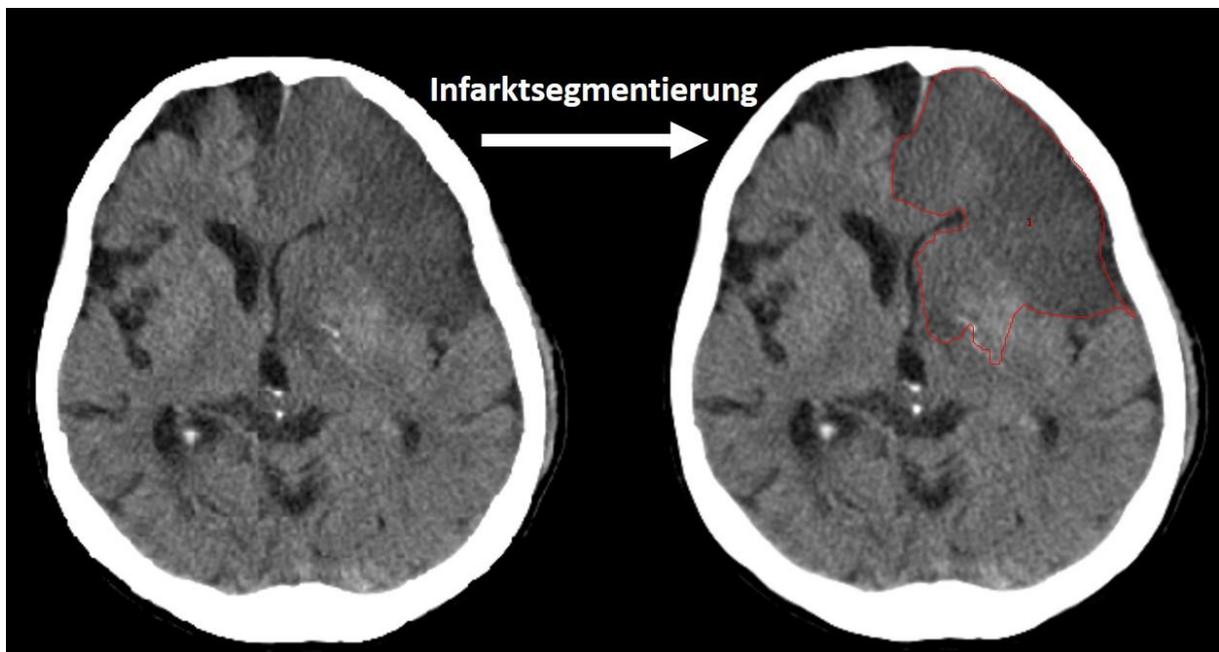


Abbildung 1: Segmentiertes rot umrandetes Infarktgebiet in der Follow-Up CT Bildgebung

2.4.3. Berechnung der Perfusionskarten mit der Software ANTONIA

Die Perfusionskarten der initialen CT-Perfusion wurden mit der Software ANTONIA (Analysis Tool for Neuro Imaging Data) berechnet. ANTONIA ist ein nicht-kommerziell entwickeltes Programm, das zur quantitativen Analyse von MRT-Perfusion oder CT-Perfusion verwendet werden kann (Forkert et al., 2014).

Vor der eigentlichen Berechnung der Perfusionskarten führt die Software einige Schritte zur Verarbeitung durch. Dazu gehört die Bewegungskorrektur, die schichtweise eine starre 2D Registrierung durchführt, da Patientenbewegungen in der Bildaufnahme die Auswertung erschweren bzw. unbrauchbar machen kann.

Im nächsten Schritt wird das Volume-of-interest (VOI), also das supratentorielle Hirngewebe ohne ossäre-Strukturen und Liquorräume automatisch detektiert. Die detektierten Schichten müssen kontrolliert werden und nicht erkanntes Hirngewebe manuell dem VOI hinzugefügt werden.

Des Weiteren führt ANTONIA eine Basislinienkorrektur der Konzentrations-Zeit-Kurve sowie einen Glättungsfilter durch.

Zur Bestimmung des arteriellen Einstroms bestimmt die arterial input function (AIF) automatisch ein arterielles Referenzgefäß in der A. cerebri media oder A. cerebri anterior. Ist diese automatische Detektion nicht erfolgreich, muss die A. cerebri media als arterielles Referenzgefäß manuell auf der nicht betroffenen Hemisphäre bestimmt werden.

Nach Durchführung der zuletzt genannten Schritte führt die Software die Berechnung der Perfusionskarten CBV, CBF, MTT und TTP durch. Die Perfusionskarten werden anschließend als Grau-Stufen Karten gespeichert.

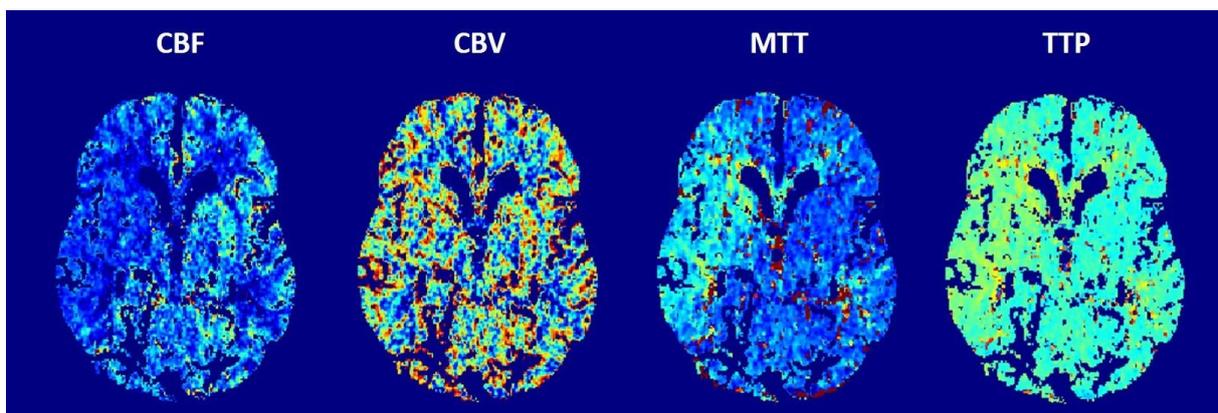


Abbildung 2: Mit ANTONIA berechnete Karten der Perfusionsparameter in farbiger Darstellung.

Anmerkungen. CBF = Cerebral blood flow. CBV = Cerebral blood volume. MTT = Mean transit time. TTP = Time to peak.

2.4.4. Registrierung der Bilddaten (Follow-Up CT auf CT-Perfusion)

Eine Registrierung der Bilddaten ist notwendig, da sich die Bilddatensätze eines Patienten zum Beispiel in der Lageposition des Kopfes, der Schichtdicke und Anzahl der Schnittbilder sowie auch in der Auflösung der Voxeldichte unterscheiden können. Die Registrierung des Follow-Up CT auf die initiale CT-Perfusion erfolgte durch Nutzung des Software Tools FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool). Durch Nutzung dieser Software wird mittels affiner Transformation eine Vergleichbarkeit und Auswertung der beiden Bilddatensätze eines Patienten ermöglicht. Bei der Registrierung können durch die Bewegungskorrektur mögliche Lageunterschiede, die durch eine unterschiedliche Liegeposition des Kopfes zwischen den beiden Bilddatensätzen entstehen, ausgeglichen werden. Bei einer erfolgreichen Registrierung entspricht die Position eines bestimmten Voxel der anatomisch gleichen Region in beiden Bilddatensätzen, sodass die Voxel des Follow-Up CT und der CT-Perfusion miteinander verglichen werden können (Jenkinson und Smith, 2001, Jenkinson et al., 2002).

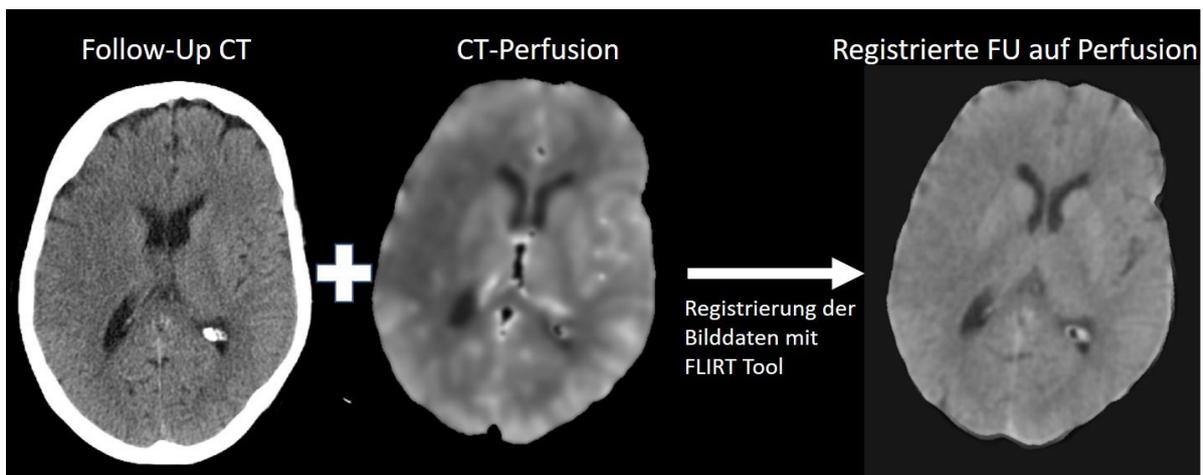


Abbildung 3: Registrierung des Follow-Up CT und der initialen CT-Perfusion mit dem Software Tool FLIRT

2.5. Das multivariable Voxel-Modell

2.5.1. Das Modell

Mit dem MVM kann unter Einbeziehung der initialen Bildgebung mittels CT-Perfusion und den verschiedenen Variablen die Größe des Infarkt volumens in der Follow-Up Bildgebung nach Therapie mit der MT simuliert werden. Dazu nutzt es ein bereits bestehendes GLM, das

um eine weitere Variable, die zwischen den beiden Anästhesieverfahren AA und der AS unterscheidet, erweitert wurde (Kemmling et al., 2015). Dieses GLM wurde bereits im Jahr 2000 von den Autoren Wu et al. zur Vorhersage von voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeiten mittels perfusions- und diffusionsgewichtiger MRT Bildgebung entwickelt und anschließend von Kemmling et al. 2015 für ihre Studie angepasst (Wu et al., 2001) (Kemmling et al., 2015).

Durch die Nutzung des MVM kann für jeden Patienten, der unter AA behandelt wurde, ein virtueller Zwilling berechnet werden, der stattdessen unter AS therapiert wurde. Durch den virtuellen Zwilling kann so der alleinige Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die voxelweise Infarktwahrscheinlichkeit beurteilt werden. Es ermöglicht außerdem die Überprüfung der Hypothese, dass Patienten, die unter einer AS therapiert wurden, im Vergleich zu Patienten unter AA keine Veränderung im Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung aufweisen.

Das MVM wurde mit vollständigen Datensätzen trainiert. Diese insgesamt 49 Datensätze enthielten jeweils die initial durchgeführte CT-Perfusion mit den daraus berechneten Perfusionskarten, eine Anzahl ausgewählter klinischer Angaben und prozeduraler Informationen der MT sowie die Follow-Up Bildgebung mittels CT nativ mit der Angabe des finalen Infarktvolumens. Das finale Infarktvolumen der Follow-Up Bildgebung wurde als Infarkt-Outcome mit einer binären voxelweisen Angabe (1= Infarkt, 0= kein Infarkt) definiert und zum Training des Modells mit einer logistischen Funktion, die als Link-Funktion verwendet wurde, genutzt. Des Weiteren wurde das Modell mit den verschiedenen Perfusionskarten und der Angabe des jeweils genutzten Anästhesieverfahrens während der MT trainiert. Die Perfusionskarten CBV, CBF, MTT, TTP zeigen, abhängig von der Hirndurchblutung, im jeweiligen Voxel unterschiedliche Werte. Das Anästhesieverfahren wiederum gilt übergreifend für alle Voxel des jeweiligen Datensatzes eines Patienten und wird binär beschrieben (1= AA, 0 = AS).

Das trainierte MVM kann jetzt durch Nutzung der logistischen Regression für jeden Voxel eine individuelle Infarktwahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1 berechnen (1= 100% Infarktwahrscheinlichkeit, 0= 0% Infarktwahrscheinlichkeit). Die berechnete Infarktwahrscheinlichkeit ist hierbei abhängig von der Konstellation der einzelnen Perfusionskarten, dem Anästhesieverfahren sowie den in Kapitel 2.4.2. genannten Variablen (siehe Abbildung 4).

Um das zu erwartende Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung zu bestimmen, wird eine schwellenwertfreie Annäherung genutzt. Bei dieser werden die berechneten voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeiten aller Voxel summiert. Um anschließend das totale Infarktvolumen in Milliliter zu berechnen, wird die summierte Infarktwahrscheinlichkeit aller Voxel mit dem durchschnittlichen Volumen pro Voxel in ml multipliziert (Flottmann et al., 2017).

Zum Training des MVM wurden nur Voxel der ischämisch betroffenen Hemisphäre betrachtet, da eine Infarktvorhersage in der nicht betroffenen Hemisphäre nicht notwendig ist und es die Berechnung des Infarktvolumens in der betroffenen Hemisphäre erschwert bzw. es dadurch zu Verfälschungen der Berechnungen kommen kann (Flottmann et al., 2017).

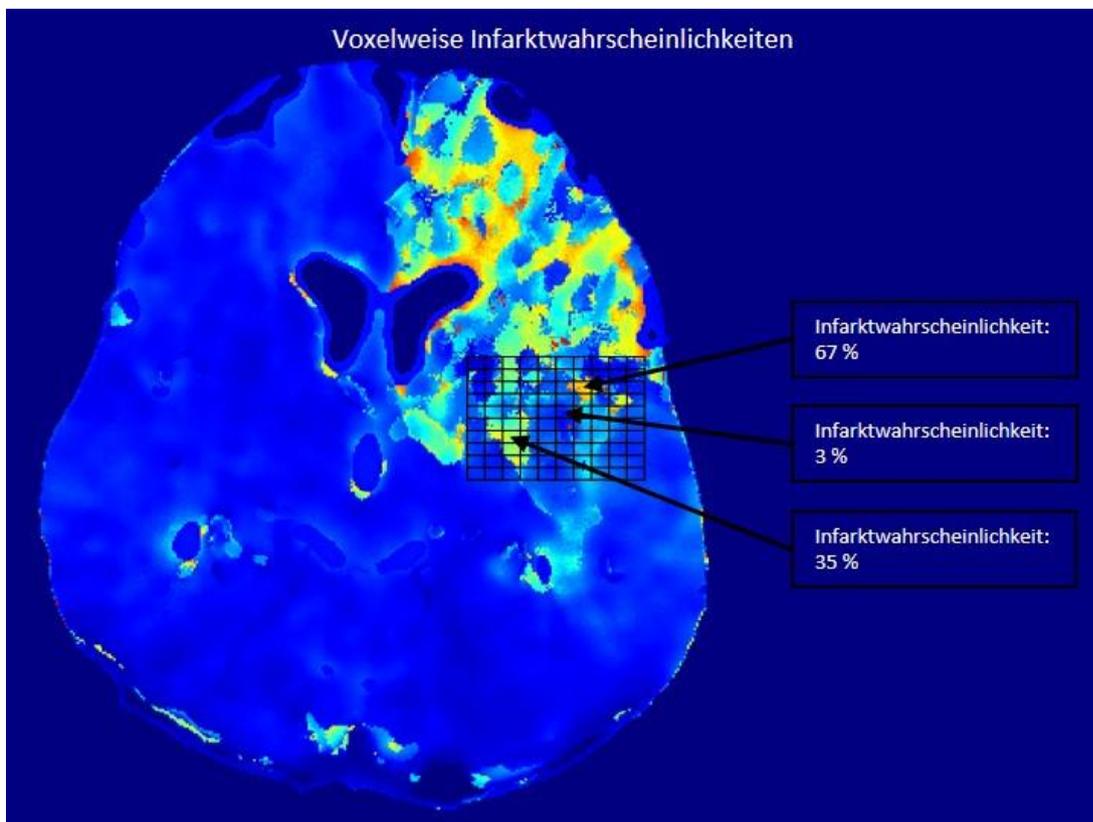


Abbildung 4: Berechnete voxelweise Infarktwahrscheinlichkeiten des multivariablen Voxel-Modells. Anmerkungen. Die Infarktwahrscheinlichkeit wird als Prozentangabe im Dezimalsystem angegeben (0,1 = 10 % Wahrscheinlichkeit für einen Infarkt im jeweiligen Voxel). In dieser farblichen Darstellung werden Voxel mit einer höheren Infarktwahrscheinlichkeit heller dargestellt.

2.5.2. Variablen des multivariablen Voxel-Modells

Die Variablen des MVM setzen sich aus den räumlichen Bildvariablen, den globalen Variablen und den Antwortvariablen zusammen.

Bei den räumlichen Bildvariablen handelt es sich um die einzelnen Perfusionskarten (CBV, CBF, MTT, TTP) der CT-Perfusion, die jeweils als Grau-Stufen Karte verwendet werden. Die Grau-Stufen Karten stellen die Parameter der Perfusionskarten für jeden Voxel durch eine durchblutungsabhängige Intensität dar.

Die globalen Variablen beinhalten patientenspezifische Variablen und therapiespezifische Variablen (siehe Abbildung 5).

Patientenspezifische Variablen:

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Schwere der Schlaganfallsymptome bei der initialen Untersuchung vor Therapiebeginn, gemessen am NIHSS

Therapiespezifische Variablen:

- Zeitabstand zwischen Symptombeginn bzw. Last seen well und Therapiebeginn mit der MT (in Minuten)
- Zeitabstand zwischen Durchführung der initialen Bildgebung mittels CT-Perfusion und Therapiebeginn mit der MT (in Minuten)
- Art des Anästhesieverfahrens (Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung)
- Therapieerfolg der MT (TICI 2b-3 gilt als erfolgreiche Rekanalisation, TICI 0-2a gilt als frustrane Rekanalisation)

Die Antwortvariable beschreibt das finale Infarkt-Outcome in der Follow-Up Bildgebung. Durch die Durchführung einer manuellen Segmentation der Infarktgebiete im CT nativ der Follow-Up Bildgebung kann für jeden Voxel eine binäre Ja-Nein Angabe (1= Infarkt, 0= kein Infarkt) getroffen werden, die das Auftreten von Infarkt beschreibt (siehe Abbildung 6).

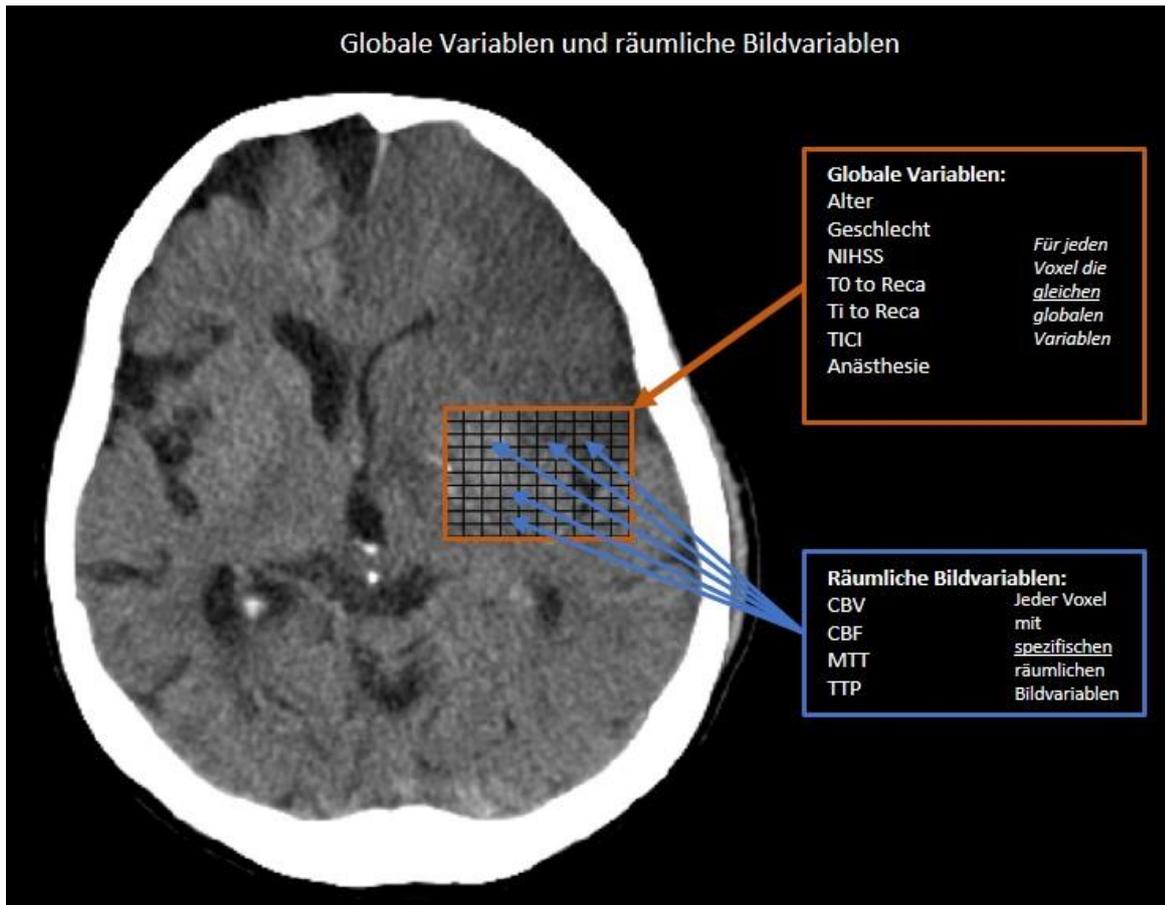


Abbildung 5: Globale Variablen und räumliche Bildvariablen des multivariablen Voxel-Modells. Anmerkungen. NIHSS = National Institutes of Health Scale. T0 to Reca = Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation. Ti to Reca = Zeitabstand zwischen initialer Bildgebung und Rekanalisation. TICI = Thrombolysis in cerebral infarction. Anästhesie = Unterscheidung zwischen Allgemeinanästhesie und Analgosedierung. CBV = Cerebral blood volume. CBF = Cerebral blood flow. MTT = Mean transit time. TTP = Time to peak.

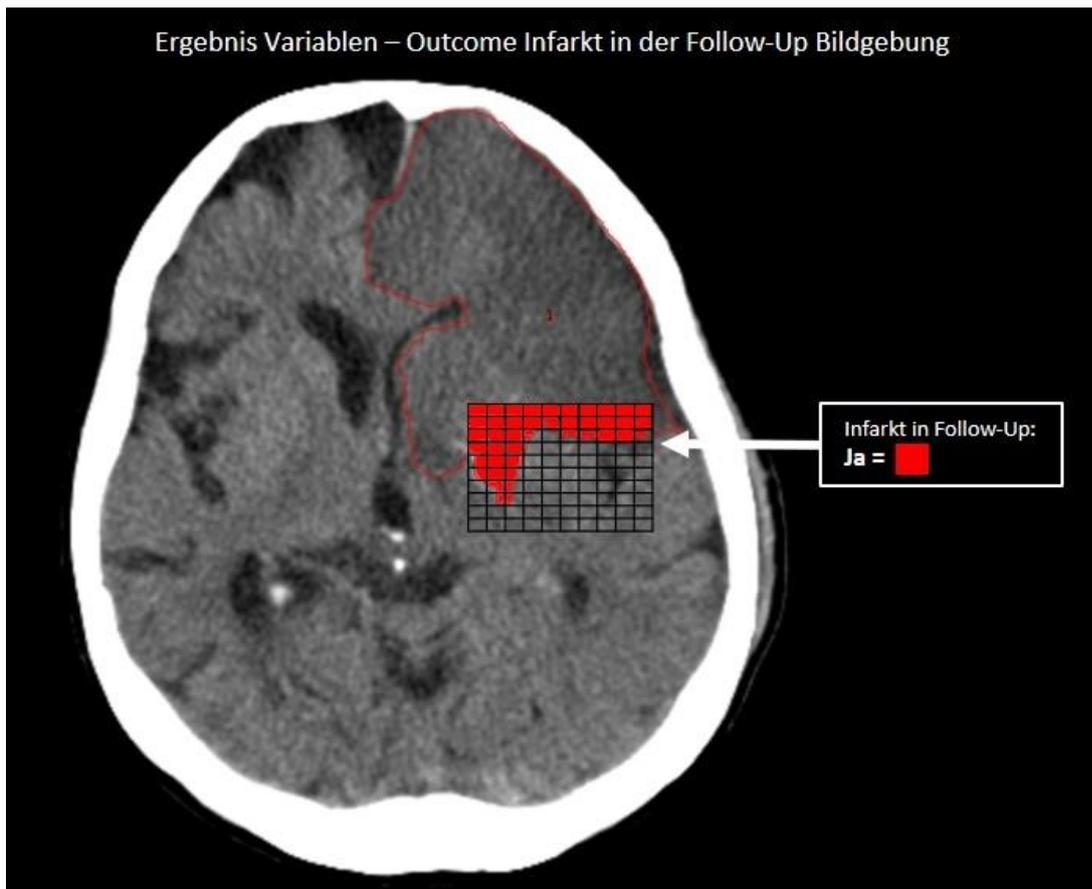


Abbildung 6: Outcome Infarkt in der Follow-Up CT Bildgebung als Ergebnisvariable des multivariablen Voxel-Modells. Anmerkungen. Das Raster stellt exemplarisch eine kleine Region an Voxel dar. Eine rote Färbung innerhalb des Rasters stellt einen von Infarkt betroffenen Voxel in der Follow-Up CT Bildgebung dar.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte wie im Paper der Autoren Kemmling et al., die ebenfalls das multivariable Voxel-Modell zur Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen genutzt haben (Kemmling et al., 2015).

Zur Analyse der Daten wurden die parametrischen Karten der räumlichen Bildvariablen, der globalen Variablen und Antwort Variablen aller Patienten in eine voxelweise Datenmatrix konvertiert (Matlab R2014a, Firma The MathWorks). Die für das GLM benötigten Koeffizienten der verschiedenen Variablen wurden durch Verwendung der iterativen Maximum-Likelihood-Methode mit der Programmiersprache R (Version 3.02, Firma R Development Core Team) für jeden Patienten berechnet. Anschließend erfolgte eine Prüfung der Robustheit dieser Koeffizienten mit der Leave-one-out Kreuzvalidierung zur Einschätzung der Vorhersagefehler. Die Vorhersage der Infarktwahrscheinlichkeit wurde für

jeden einzelnen Patienten mit der Leave-one-out Kreuzvalidierung validiert. Dafür wurden jeweils die Koeffizienten der restlichen Patienten verwendet. Im finalen trainierten Modell wurden anschließend die mittleren kreuzvalidierten Koeffizienten aller Patienten zur Vorhersage der Infarktvolumina durch Nutzung der linearen Regression verwendet. Die Differenz aus realem Infarktvolumen in ml und simuliertem Infarktvolumen wurde mit einem T-Test für verbundene Stichproben verglichen (MedCalc, MedCalc Software). Zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit wurde der Root Mean Squared Error (RMSE) in Bezug auf das beobachtete Infarktvolumen in der Bildgebung im Follow-Up CT verwendet (Kemmling et al., 2015).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Übersicht zum Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Oktober 2009 und Juli 2017 wurden 632 Thrombektomien am UKE in einer internen Datenbank der Neuroradiologie erfasst. Ab dem Juli 2015 wurden die im UKE durchgeführten Thrombektomien zusätzlich in der GSR Datenbank erfasst. Diese umfassten im Zeitraum bis Juli 2015 eine Anzahl von 282 Thrombektomien. Diese GSR Daten wurden zur Zusammenstellung des Patientenkollektivs genutzt.

Insgesamt 86 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, wobei in das finale Kollektiv 45 Patienten aufgenommen werden konnten. 41 Patienten schieden durch das Auftreten von Ausschlusskriterien vor der Bildverarbeitung oder während der Bildverarbeitung aus. Kriterien, die bereits vor der Bildverarbeitung zu einem Ausschluss geführt hatten, waren unvollständige klinische Angaben zum Zeitpunkt der Zusammenstellung des Kollektivs (27 Patienten), die missglückte Leistenpunktion vor Beginn der Thrombektomie (2 Patienten), das Auftreten zusätzlicher Gefäßverschlüsse im hinteren Stromgebiet (1 Patient) sowie das Vorhandensein alter Infarkte in der initialen bzw. Follow-Up Bildgebung (3 Patienten). Des Weiteren wurden Patienten bei ungenügender Bildqualität der Follow-Up Bildgebung (2 Patienten) und bei Zustand nach einer Hemikraniektomie (2 Patienten) sowie bei Auftreten großer intrakranieller Blutungen (1 Patient) in der Follow-Up Bildgebung ausgeschlossen.

Bei 3 weiteren Patienten konnten die Perfusionskarten mittels der Software ANTONIA aufgrund einer nicht näher klassifizierbaren softwareseitigen Fehlermeldung nicht berechnet werden.

Das Kollektiv wurde anschließend um 4 weitere Patienten mit einem erweiterten Einschlusskriterium auf insgesamt 49 Patienten vergrößert. Da bei diesen Patienten der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns nicht bekannt war, wurde der Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt gesund gesehen wurde, abgekürzt als Last seen well, als erweitertes Einschlusskriterium verwendet. In der Auswertung wird der Zeitpunkt Last seen well analog zum Zeitpunkt des Symptombeginns verwendet und nicht weiter unterschieden. Alle weiteren Kriterien dieser Patienten deckten sich mit den Einschlusskriterien der bereits eingeschlossenen Patienten. Das Kollektiv wurde um diese Patienten erweitert, um das multivariable Voxel-Modell mit einer möglichst großen Anzahl an Datensätzen trainieren zu können. Ein Fließdiagramm zur Zusammenstellung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 7 zu sehen.

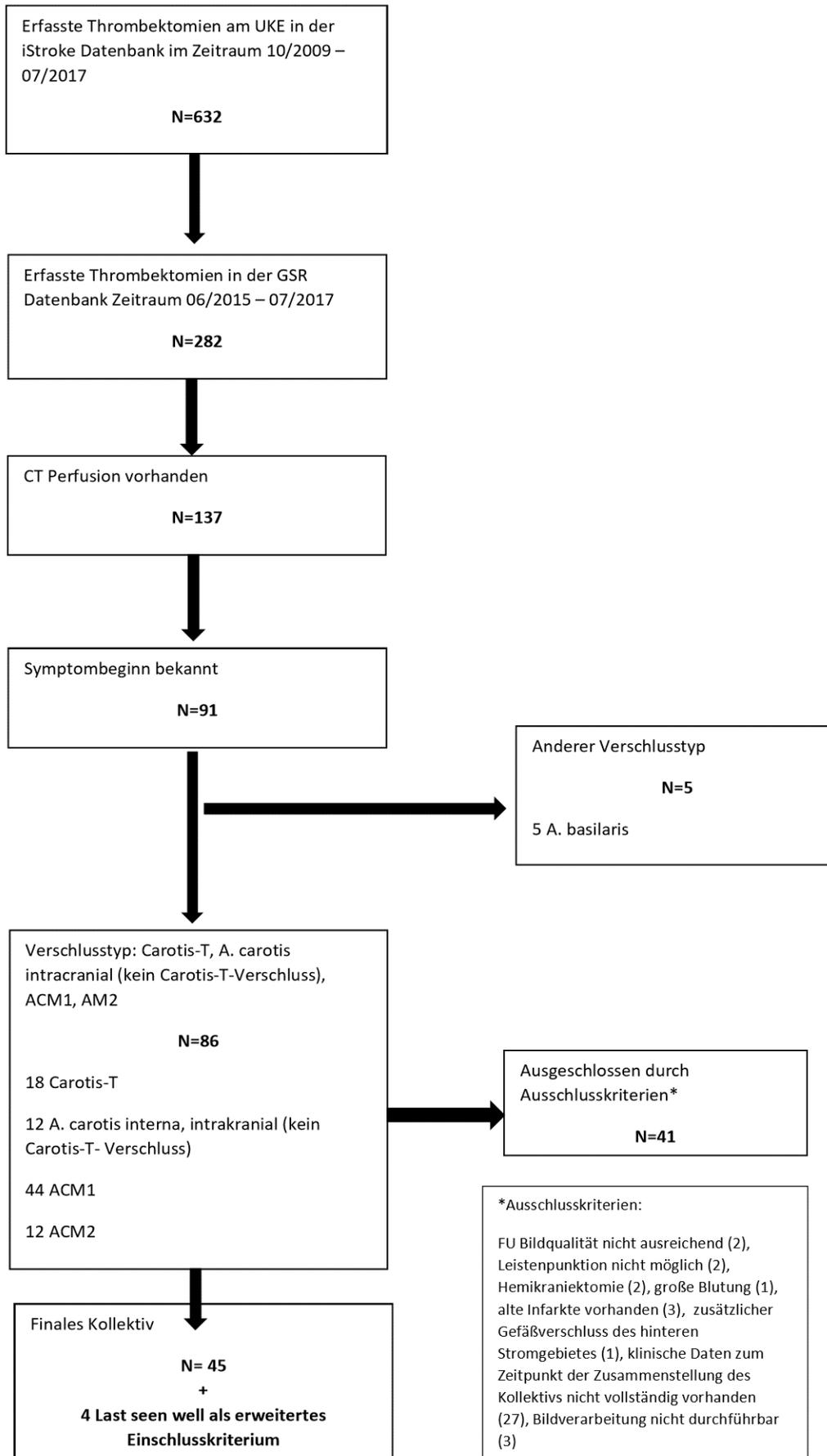


Abbildung 7: Zusammenstellung des Patientenkollektivs

3.1.2. Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 49 Patienten zusammen, die mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden. 46,9% (SD (Standardabweichung) 13,6) der Patienten waren Männer und das Alter betrug im Mittel 71,9 Jahre (SD 13,6).

Bei 31 Patienten (63,3%) wurde die MT unter dem Anästhesieverfahren AS durchgeführt. Die weiteren 18 Patienten (36,7%) wurden unter AA behandelt. Die Gruppe AA setzt sich aus Patienten mit einer primären AA zusammen, bei der die Intubation des Patienten bereits zu Beginn der MT durchgeführt wurde sowie aus Patienten mit einer notfallbedingten Konversion während der MT von der AS zur AA, wobei zwischen diesen beiden Anästhesieverfahren innerhalb dieser Studie nicht unterschieden wurde.

Patienten unter AS zeigten bei Aufnahme im Krankenhaus eine geringere klinische Schlaganfallsymptomatik als Patienten, die unter AA behandelt wurden (Mittelwert AS: NIHSS 14 (SD 5,2) vs. AA: NIHSS 18 (SD 7,1)).

Ein Gefäßverschluss im proximalen M1 Abschnitt der A. cerebri media war der häufigste Verschlusstyp unter AS und AA (AS: 32,3% vs. AA: 44,4%).

Die Ätiologie des Schlaganfalls war bei einem Großteil der Patienten kardio-embolischer Genese (46,9%) bzw. bedingt durch eine Embolie bei Atherosklerose in großen Arterien (40,8%). Der mittlere Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und dem Zeitpunkt der Rekanalisation betrug in der Gruppe AS 287,2 Minuten (SD 91,7 Minuten) und in der Gruppe AA 365,7 Minuten (SD 170,6 Minuten). Auch der mittlere Zeitabstand zwischen dem Zeitpunkt der initialen Bildgebung mittels CT und der Rekanalisation war in der Gruppe AS geringer als in der AA Gruppe (Mittelwert AS: 96,9 Minuten (SD 27,7 Minuten) vs. AA: 130,9 Minuten (SD 64,9 Minuten)). Bei 4 Patienten mit unbekanntem Symptombeginn wurde der Zeitpunkt Last seen well anstelle des Symptombeginns verwendet. Bei 5 Patienten mit frustraner Rekanalisation wurde der Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Serie anstelle des Zeitpunktes der Rekanalisation verwendet.

Eine erfolgreiche Reperfusion (TICI 3 & 2b) konnte bei 93,6% der AS Patienten und bei 66,6% der AA Patienten erreicht werden.

Die Patienten der Gruppe AS zeigten mit einem mittleren NIHSS bei Entlassung von 5 Punkten (SD 5,8) einen besseren klinischen Outcome als die Patienten der Gruppe AA mit einem NIHSS bei Entlassung von 13 Punkten (SD 9,2). Hier ist anzumerken, dass in beiden Gruppen jeweils ein Patient vor der Entlassung verstorben ist und der NIHSS bei Entlassung somit nicht erhoben werden konnte. Auch erreichten AS Patienten häufiger ein Maß an

funktioneller Unabhängigkeit bei Entlassung, beurteilt am mRS Score bei Entlassung (funktionelle Unabhängigkeit bei mRS ≤ 2), als Patienten der AA Gruppe (AS: 17 Patienten (54,8%) vs. AA: 2 Patienten (11,1%)).

Tabelle 1: Patientencharakteristik des gesamten Kollektivs

Patientencharakteristik	
Basischarakteristika des Kollektivs	
Patientenanzahl, n	49
Mittleres Alter, Jahre (SD)	71,9 (13,6)
Männer (%)	46,9
Mittlerer NIHSS bei Aufnahme (SD)	15,5 (6,1)
Gefäßverschlüsse, n (%)	
A. carotis interna intrakranial (kein Carotis-T Verschluss)	5 (10,2)
A. carotis interna, Carotis-T	7 (14,3)
A. cerebri media, M1 proximal	18 (36,7)
A. cerebri media, M1 distal	10 (20,4)
A. cerebri media, M2	8 (16,3)
A. cerebri anterior	1 (2)
Ätiologie, n (%)	
Kardioembolisch	23 (46,9)
Dissektion	1 (2,0)
Atherosklerose großer Arterien (Embolus/Thrombose)	20 (40,8)
Schlaganfall anderer Ätiologie	5 (10,2)
Anästhesieverfahren, n (%)	
Analosedierung	31 (63,3)
Allgemeinanästhesie	18 (36,7)

Tabelle 2: Patientencharakteristik der Analgosedierung & Allgemeinanästhesie

	Analgosedierung	Allgemeinanästhesie
Patientenanzahl, n	31	18
Mittleres Alter, Jahre (SD)	72,2 (12,5)	71,5 (15,1)
Männer (%)	51,6	38,9
Mittlerer NIHSS bei Aufnahme (SD)	14,4 (5,2)	17,5 (7,1)
Gefäßverschlüsse, n (%)		
A. carotis interna intrakranial (kein Carotis-T Verschluss)	2 (3,2)	3 (16,7)
A. carotis interna, Carotis-T	5 (16,1)	2 (11,1)
A. cerebri media, M1 proximal	10 (32,3)	8 (44,4)
A. cerebri media, M1 distal	7 (22,6)	3 (16,7)
A. cerebri media, M2	7 (22,6)	1 (5,6)
A. cerebri anterior		1 (5,6)
Mittlerer Zeitabstand Symptombeginn bis Rekanalisation, Minuten (SD)	287,2 (91,7)	365,7 (170,6)
Mittlerer Zeitabstand initiale CT Bildgebung bis Rekanalisation, Minuten (SD)	96,9 (27,7)	130,9 (64,9)
TICI nach Thrombektomie, n (%)		
3	19 (61,3)	8 (44,4)
2b	10 (32,3)	4 (22,2)
2a	0 (0)	4 (22,2)
1	1 (3,2)	0 (0)
0	1 (3,2)	2 (11,1)
MRS bei Entlassung, n (%)		
0	1 (3,2)	0 (0)
1	8 (25,8)	0 (0)
2	8 (25,8)	2 (11,1)
3	4 (12,9)	2 (11,1)
4	4 (12,9)	3 (16,7)
5	5 (16,1)	10 (55,6)
6	1 (3,2)	1 (5,6)
Mittlerer NIHSS bei Entlassung (SD)	5,2 (5,8)* ¹	12,8 (9,2)* ²

*¹Anmerkung zur Analgosedierung: NIHSS bei Entlassung mit 30 Patienten bestimmt, da 1 Patient vor Entlassung verstorben ist.

*²Anmerkung zur Allgemeinanästhesie: NIHSS bei Entlassung mit 17 Patienten bestimmt, da 1 Patient vor Entlassung verstorben ist.

3.2. Einfluss des Anästhesieverfahrens als Variable auf die Größe des Infarkt volumens

3.2.1. Das gemessene Infarkt volumen

Das gemessene Infarkt volumen in der FU-Bildgebung der AS Patienten lag in einem Bereich von 0 ml bis maximal 170 ml. Der Median lag bei 4,5 ml und der Mittelwert bei 21,9 ml. Der Interquartilsabstand dieser Gruppe lag bei 12,7 ml.

Das gemessene Infarkt volumen der AA Patienten erstreckte sich über einen Bereich von 0 ml bis 221 ml. Der Median lag bei 14,6 ml und der Mittelwert bei 50,8 ml. Der Interquartilsabstand dieser Gruppe lag bei 85,8 ml.

Die Patienten der AA Gruppe hatten im Vergleich zu den AS Patienten größere Infarkt gebiete im Mittelwert und im Median (Mittelwert: AA: 50,8 ml vs. AS: 21,9 ml, Median: AA: 14,6 ml vs. AS: 4,5 ml, siehe Abbildung 8). Der Interquartilsabstand im Boxplot zeigt, dass es innerhalb der Gruppe der AA Patienten eine größere Streuung der gemessenen Infarkt volumen gab (Interquartilsabstand: AA: 85,8 ml vs. AS: 12,7 ml). Auch das maximale Infarkt volumen (Max) der Ausreißer zeigte sich in der Gruppe der AA Patienten am größten (AA: 221,3 ml vs. AS: 170 ml).

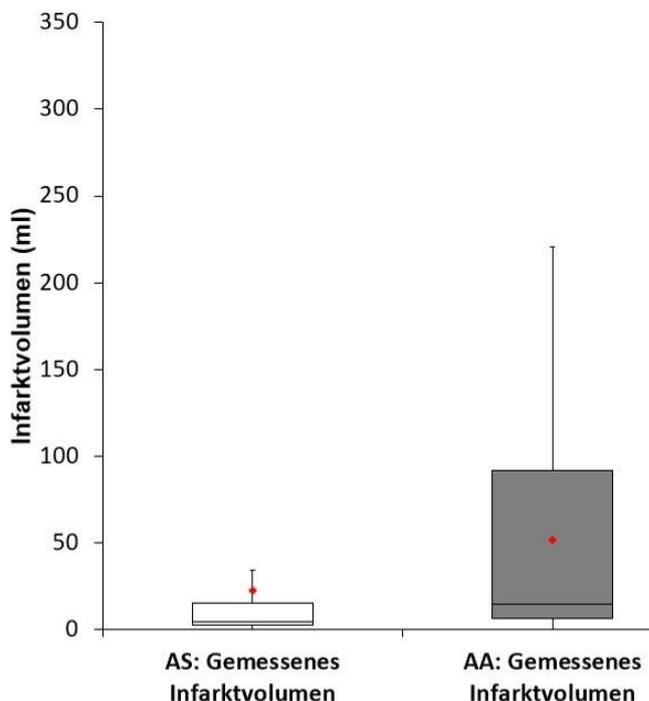


Abbildung 8: Gemessenes Infarkt volumen in der Follow-Up CT Bildgebung.

Anmerkungen. AS = Analgosedierung. AA = Allgemeinanästhesie. ml = Milliliter.

3.2.2. Das simulierte Infarktvolumen

Bei den simulierten Patienten handelt es sich um Patienten aus der AA Gruppe, bei denen alleinig das Anästhesieverfahren von AA auf AS simuliert wurde. Die Gruppe der simulierten AS Patienten wies ein berechnetes Infarktvolumen von 53,2 ml im Mittelwert auf und zeigte im Vergleich zu den gemessenen Infarktvolumen der AA Gruppe ein annähernd vergleichbares Infarktvolumen mit einer Differenz von 2,4 ml zwischen beiden Gruppen (Mittelwert AA: 50,8 ml vs. Simulierte AS: 53,2 ml, siehe Abbildung 9).

Die Differenz der Mittelwerte war dabei statistisch nicht signifikant ($p=0.91$) bei einem 95%-Konfidenzintervall von -42.7 ml bis 47.6 ml.

Im Vergleich zur AA Gruppe zeigte sich bei den simulierten AS Patienten ein größerer Median sowie ein deutlich größeres maximales Infarktvolumen (Median: AA: 14,6 ml vs. Simulierte AS: 30,8 ml, Max.: AA 221,3 ml vs. Simulierte AS: 320,7 ml).

Das simulierte Infarktvolumen hat, bezogen auf das gemessene Infarktvolumen im Follow-Up CT der AA Patienten, einen berechneten RMSE von 88,3 ml Infarktvolumen.

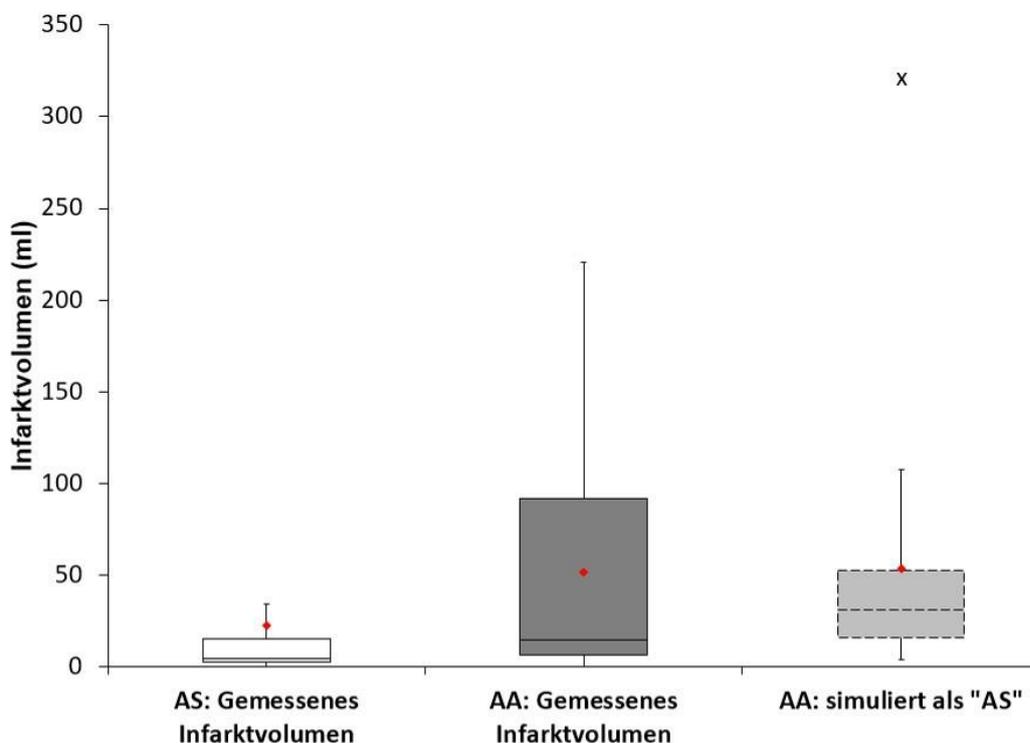


Abbildung 9: Infarktvolumen nach Simulation der Analgosedierung anstelle der Allgemeinanästhesie. Anmerkungen. AS = Analgosedierung. AA = Allgemeinanästhesie. ml = Milliliter.

3.3. Einfluss weiterer Variablen auf die Größe des Infarktvolumens

3.3.1. Der NIHSS bei Aufnahme als Variable

Bei den simulierten AS Patienten wurde zusätzlich der Einfluss der Variablen NIHSS bei Aufnahme und der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation simuliert. Eine Verringerung des NIHSS bei Aufnahme um 2 Punkte führte zu einem simulierten Infarktvolumen im Mittelwert von 43 ml und im Median von 22,9 ml (siehe Abbildung 10). Im Vergleich zu der simulierten AS Gruppe, bei der nur das Anästhesieverfahren als Variable verändert wurde, verringerte sich das durchschnittliche Infarktvolumen um 10,2 ml (Mittelwert: AA: 50,8 ml vs. Simulierte AS: 53,2 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2: 43 ml). Die Differenz der Mittelwerte war dabei statistisch nicht signifikant ($p= 0.71$) bei einem 95%-Konfidenzintervall von -51.2 ml bis 35.6 ml. Auch das maximale Infarktvolumen in dieser Gruppe verringerte sich im Vergleich zur simulierten AS Gruppe (Max.: Simulierte AS: 320,7 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2: 297,9 ml). Das simulierte Infarktvolumen hat bezogen auf das gemessene Infarktvolumen im Follow-Up der AA Patienten einen berechneten RMSE von 85,2 ml Infarktvolumen.

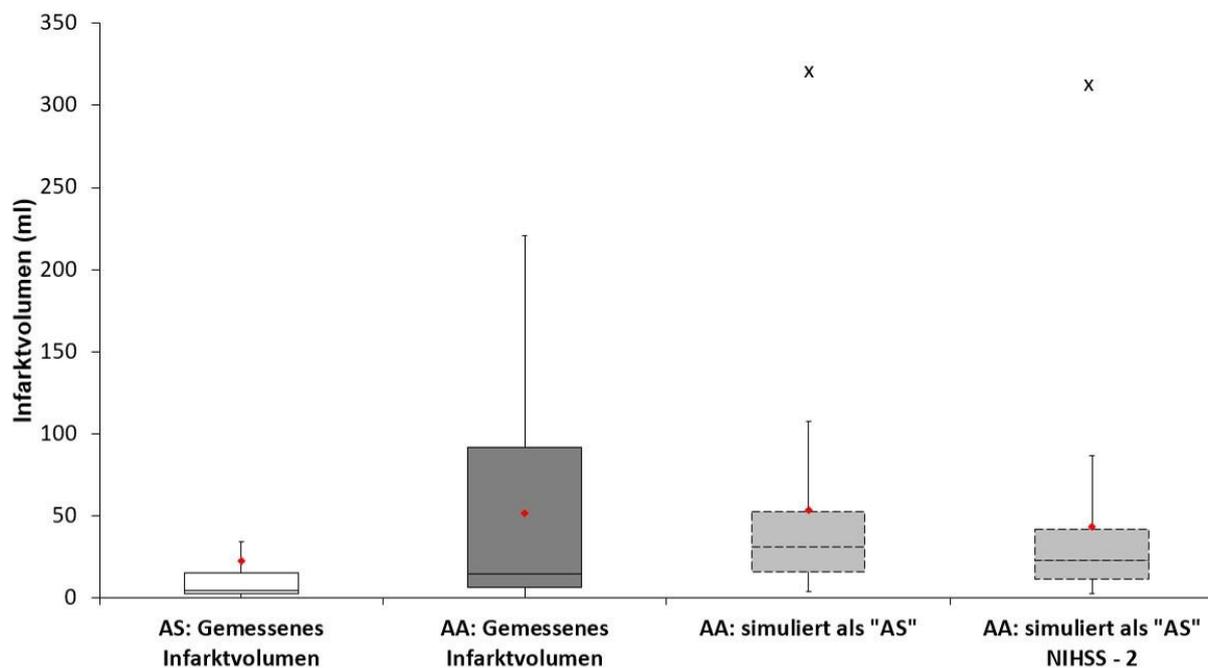


Abbildung 10: Infarktvolumen nach Simulation der Analgosedierung anstelle der Allgemeinanästhesie und eine Verringerung des NIHSS um 2 Punkte. Anmerkungen. AS = Analgosedierung. AA = Allgemeinanästhesie. ml = Milliliter. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

3.3.2. Der Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation als Variable

Als weitere Variable wurde bei den simulierten AS Patienten zusätzlich zur Verringerung des NIHSS bei Aufnahme um 2 Punkte (NIHSS -2) noch der Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation um 69 Minuten verkürzt (TimeToReca -69). Dies führte bei diesen simulierten Patienten zu einer weiteren Verringerung des durchschnittlichen Infarktvolumens um 16,2 ml.

Die Differenz der Mittelwerte war dabei statistisch nicht signifikant ($p= 0.52$) bei einem 95%-Konfidenzintervall von -57.4 ml bis 29.9 ml.

Das berechnete Infarktvolumen dieser Gruppe hatte einen Mittelwert von 37 ml und einen Median von 18 ml. Im Vergleich zu der simulierten AS Gruppe und der simulierten AS Gruppe mit verringerten NIHSS bei Aufnahme hatten diese Patienten durchschnittlich das niedrigste Infarktvolumen und den niedrigsten Median (Mittelwert: Simulierte AS: 53,2 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2: 43 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: 37 ml) (Median: Simulierte AS: 30,8 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2: 22,9 ml vs. Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: 18,1 ml).

Das simulierte Infarktvolumen hat bezogen auf das gemessene Infarktvolumen im Follow-Up der AA Patienten einen berechneten RMSE von 86,4 ml Infarktvolumen.

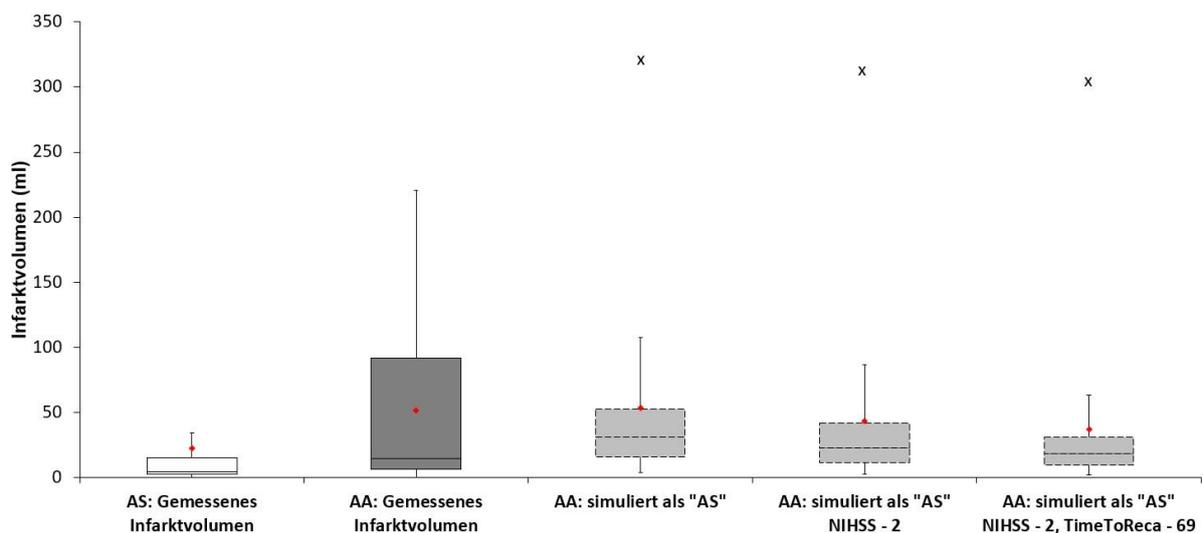


Abbildung 11: Infarktvolumen nach Simulation der Analgosedierung anstelle der Allgemeinanästhesie, eine Verringerung des NIHSS um 2 Punkte und eine Verringerung des Zeitabstands zwischen Symptombeginn und Rekanalisation um 69 Minuten.

Anmerkungen. AS = Analgosedierung. AA = Allgemeinanästhesie. ml = Milliliter. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, TimeToReca -69 = Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation um 69 Minuten verringert.

Tabelle 3: Gemessene Infarkt volumina in Milliliter der Analgosedierung Gruppe, Allgemeinanästhesie Gruppe und mit dem multivariablen Voxel-Modell berechnete Infarkt volumina der simulierten Allgemeinanästhesie Gruppen

	AS: Gemessenes Infarktvolumen	AA: Gemessenes Infarktvolumen	AA: simuliert als AS	AA: simuliert als AS NIHSS - 2	AA: simuliert als AS NIHSS - 2, TimeToReca - 69 Minuten
Minimum (ml)	0	0	3,64	2,74	1,98
Unteres Quantil (ml)	2,32	6,04	15,91	11,47	9,39
Median (ml)	4,50	14,57	30,79	22,90	18,13
Mittelwert (ml)	21,85	50,76	53,22	43,0	37,03
Oberes Quantil (ml)	15,03	91,81	52,57	41,48	30,95
Maximum (ml)	169,10	221,30	320,68	297,90	292,81
Interquartilsabstand (ml)	12,71	85,77	36,67	30,01	21,56
RMSE (ml)	---	---	88,3	85,2	86,4

Das Infarktvolumen wird in Milliliter angegeben.

Anmerkungen. AS = Analgosedierung. AA = Allgemeinanästhesie. ml = Milliliter. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, TimeToReca -69 = Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation um 69 Minuten verringert. RMSE = Root Mean Square Error.

3.4. Beispielpatienten

3.4.1. Beispielpatient A

Die 62-jährige Patientin wurde von einem externen Krankenhaus in die Notaufnahme des UKE verlegt und stellte sich dort mit einem hochgradigen linkshemispheriellen Mediasyndrom vor. Zuletzt wurde die Patientin um 05:00 Uhr morgens ohne Schlaganfallsymptomatik gesehen. Im externen Krankenhaus wurde bei einer seit 09:00 Uhr bestehenden Hemiparese zur rechten Seite eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Diese zeigte ein ausgeprägtes Diffusionsdefizit im linken Medialstromgebiet. Um 09:45 Uhr folgte der Beginn einer intravenösen Thrombolyse und eine Verlegung der Patientin ins UKE zur weiteren interventionellen Behandlung.

Um 10:45 Uhr erreichte die Patientin die Zentrale Notaufnahme des UKE und zeigte in der Aufnahmeuntersuchung einen initialen NIHSS von 26 Punkten. Eine Bildgebung mittels CT wurde um 11:14 Uhr durchgeführt. Im nativen CT zeigten sich ausgedehnte

Infarktfrühzeichen im vorderen, mittleren und teils hinteren Mediastromgebiet links unter Einbezug der Inselrinde und Aussparung der Basalganglien. CT-angiografisch zeigte sich ein proximaler M2-Verschluss links. Die CT-Perfusion zeigte eine ausgeprägte CBV Minderung im Bereich des vorderen und mittleren Mediastromgebiets links sowie eine geringe MTT Verzögerung links parietal. Der ASPECT-Score betrug 5 Punkte. Die Patientin wurde anschließend in die Angiographie verlegt.

In der Angiographie erfolgte unter Allgemeinanästhesie die Punktion der rechten Leiste um 12:35 Uhr. Es zeigte sich ein Verschluss der linken A. cerebri media im Segment M2 sowie ein Verschluss der linken A. cerebri anterior im Segment A2/A3. Bei bereits kompletter Demarkierung im vorderen und mittleren Mediastromgebiet links wurde sich nach Rücksprache mit einem neurologischen Oberarzt gegen eine weitere Intervention entschieden. Es erfolgte die Verlegung der intubierten und katecholaminpflichtigen Patientin auf die neurologische Intensivstation.

In der Follow-Up CT Bildgebung, die 3 Tage nach der Angiographie durchgeführt wurde, zeigten sich neu aufgetretene subakute Infarkte im Stromgebiet der A. inferior posterior cerebelli sowie eine deutliche zerebelläre Schwellung mit einer Liquorzirkulationsstörung. Des Weiteren zeigte sich ein neuer subakuter Anteriorinfarkt.

Im Verlauf des Aufenthalts zeigte sich eine deutliche Verschlechterung des initial linkshemispheriellen Mediasyndrom mit Verlust der Hirnstammreflexe und nicht möglicher Kontaktaufnahme mit der Patientin. Es wurde in Hinblick auf die weitere Prognose der Patientin entschieden, die intensivmedizinische Behandlung zu beenden. Die Patientin verstarb nach einem 3-tägigen Aufenthalt auf der neurologischen Intensivstation.

Die Abbildung 12 zeigt jeweils Schnittbilder aus den Infarktwahrscheinlichkeits-Karten der Beispielpatientin, die mit dem multivariablen Voxel-Modell berechnet wurde. Die 3 Infarktwahrscheinlichkeits-Karten unterscheiden sich jeweils in den Variablen AA simuliert als AS, NIHSS bei Aufnahme um 2 Punkte verringert (NIHSS -2) und einem verringerten Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Rekanalisation um 69 Minuten (T0toReca -69). Bei den Folgesimulationen wurde die vorherige simulierte Variable jeweils mit einbezogen und um eine neue simulierte Variable erweitert.

Für die 3 Infarktwahrscheinlichkeits-Karten wurde der gleiche Farbkontrast gewählt, damit visuell die Werte der einzelnen Voxel Intensitäten verglichen werden können. Je höher der Zahlenwert der Voxel Intensität, desto höher ist entsprechend die Infarktwahrscheinlichkeit. Der Zahlenwert der Intensität ist hier gleichbedeutend mit der prozentualen Infarktwahrscheinlichkeit. Die transparenten roten Flächen zeigen das reale Infarktgebiet, welches mittels Segmentierung zuvor in der Follow-Up Bildgebung bestimmt wurde und in die Infarktwahrscheinlichkeits-Karte projiziert wurde.

Innerhalb der simulierten Gruppen unterscheidet sich die Intensität der Voxel in der Infarktwahrscheinlichkeits-Karte. So nimmt die Intensität bzw. die Infarktwahrscheinlichkeit des als Beispiel ausgewählten Voxel innerhalb der 3 simulierten Gruppen mit steigender Anzahl an simulierten Variablen ab.

- Simulierte AS: Infarktwahrscheinlichkeit 70,7 %
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktwahrscheinlichkeit 61,1 %
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktwahrscheinlichkeit 55,1 %

Das mittels der Infarktwahrscheinlichkeits-Karte berechnete gesamte Infarktvolumen (IV) der einzelnen simulierten Gruppen sinkt mit steigender Anzahl an angepassten Variablen.

- Simulierte AS: Infarktvolumen 170,1 ml
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktvolumen 122,8 ml
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktvolumen 99,5 ml

Das mittels manueller Segmentierung gemessene reale Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung beträgt 117,3 ml (reales IV: 117,3 ml vs. Simulierte AS IV: 170,1 ml).

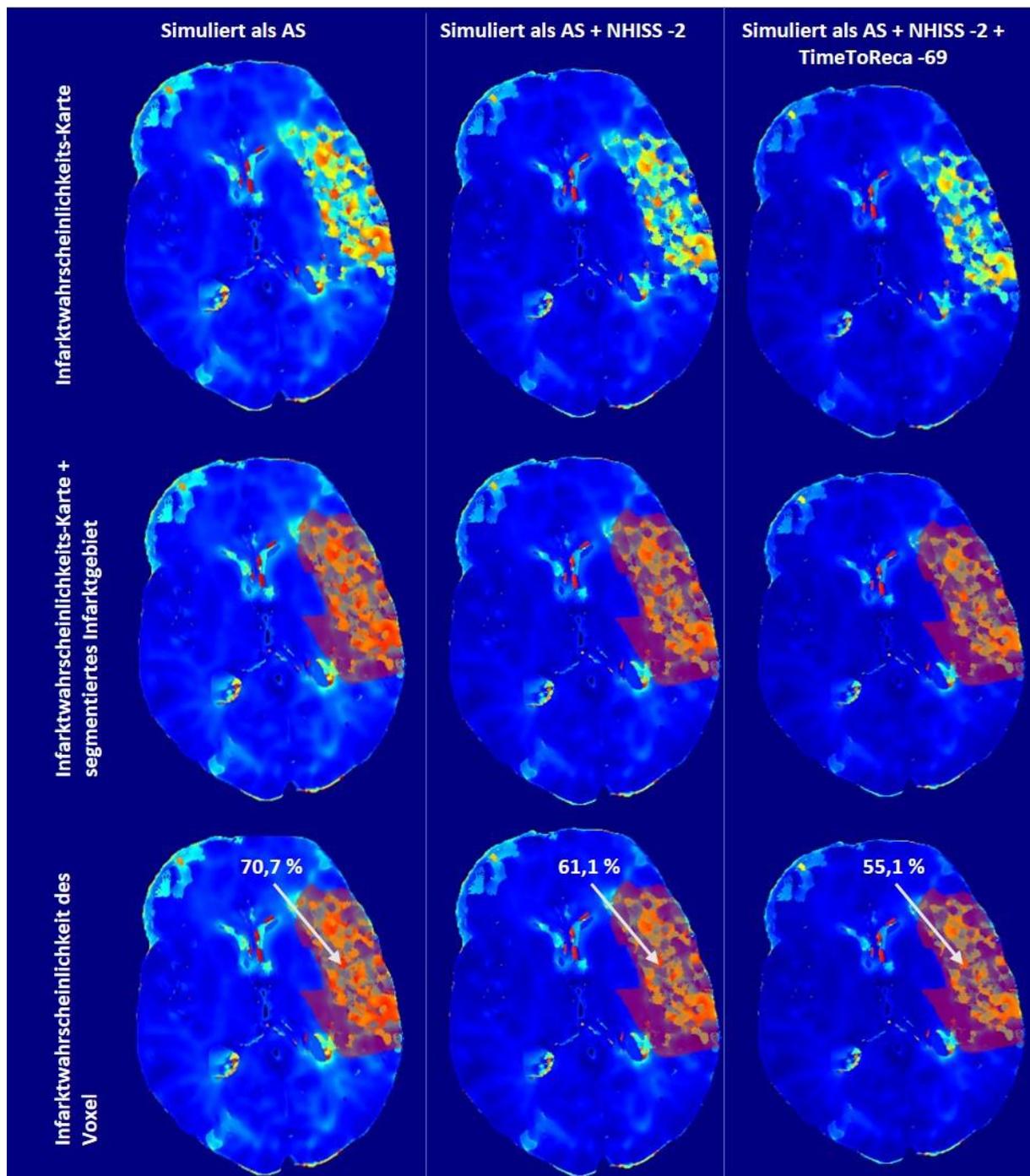


Abbildung 12: Beispielpatient A Infarktwahrscheinlichkeits-Karten der Simulationen mit segmentiertem Infarktgebiet aus dem FU. Das vom Modell vorhergesagte Infarktvolume weicht von der Realität ab (170,1 ml vs. 117,3 ml).

Infarktwahrscheinlichkeits-Karten der 3 Simulationen mit Angabe der Infarktwahrscheinlichkeit des Beispielvexel im simulierten Infarktgebiet und dem segmentierten Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung. Die Grau-Stufen Karten werden zur besseren Kontrastunterscheidung in einer farbigen Karte mit angepassten Kontrasten dargestellt. Anmerkungen. Weißer Pfeil = Infarktwahrscheinlichkeit des Beispielvexel. Rotes transparentes Areal = segmentiertes Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung.

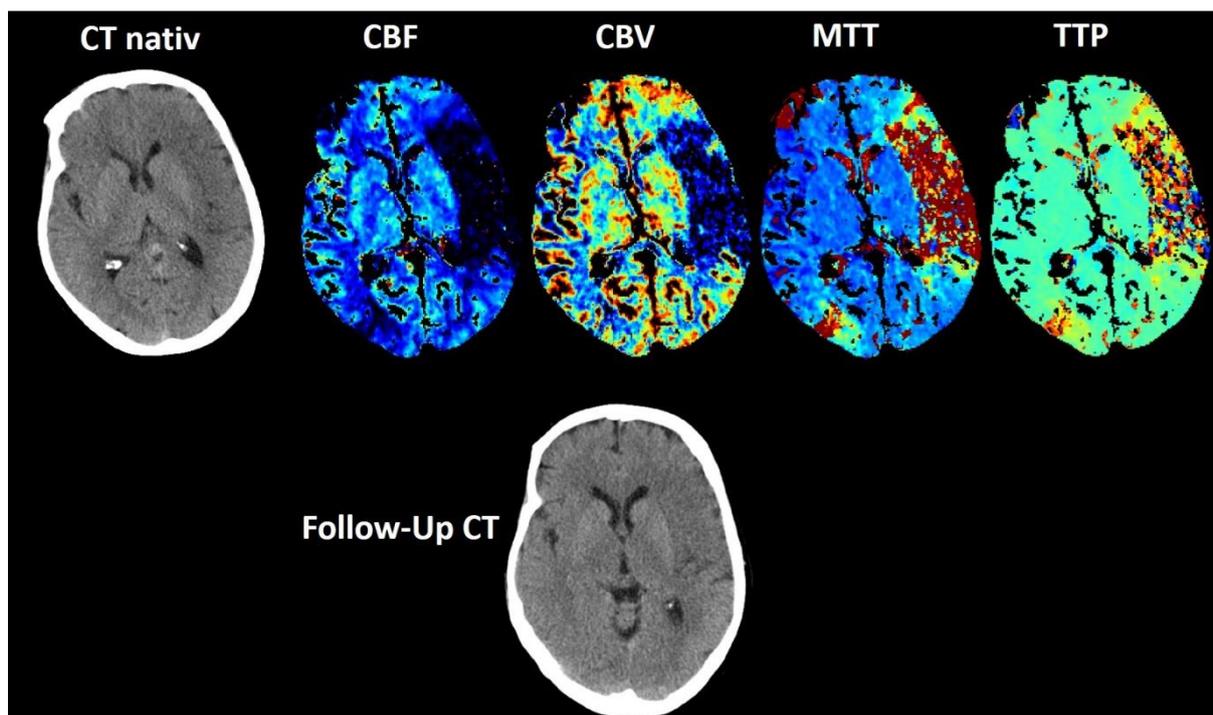


Abbildung 13: Beispielpatient A Transversalschnittbilder CT nativ, Perfusionskarten der CT-Perfusion und Follow-Up CT Bildgebung. Jeweils ein kraniales Schnittbild in der Transversalebene aus dem nativen CT und der Perfusionskarte der CT-Perfusion (CBF, CBV, MTT, TTP) vor der mechanischen Thrombektomie sowie aus der Follow-Up CT Bildgebung nach der Intervention. Es wurde annähernd die gleiche Höhe des Anschnitts wie in Abbildung 12 gewählt.

3.4.2. Beispielpatient B

Die 68-jährige Patientin wurde von einem externen Krankenhaus ins UKE mit einem hochgradigen linkshemisphäriellen Mediasyndrom verlegt wurde. Die Patientin wurde zuletzt um 9 Uhr morgens ohne Schlaganfallsymptomatik gesehen. Sie erreichte um 12:41 Uhr die Zentrale Notaufnahme des UKE und zeigte bei der Aufnahmeuntersuchung klinisch einen NIHSS von 17 Punkten.

13 Minuten später wurde die initiale Bildgebung mit CT-Perfusion durchgeführt und zeigte im CT nativ einen kleinen subakuten Infarkt periinsulär im vorderen Medialstromgebiet links sowie Infarktfrühzeichen periinsulär im mittleren Medialstromgebiet und im linken Linsenkern mit einem ASPECT-Score von 8 Punkten. CT-angiografisch konnte ein proximaler M1-Verschluss links nachgewiesen werden. Die Perfusionsbildgebung zeigte eine CBV Minderung im Bereich der Infarktfrühzeichen sowie eine MTT Verzögerung im gesamten

Mediastromgebiet links. Es wurde die Entscheidung zur mechanischen Thrombektomie getroffen und die Patientin wurde umgehend in die Angiographie verlegt. Aufgrund einer bestehenden oralen Antikoagulation unter Phenprocoumon wurde keine intravenöse Thrombolyse durchgeführt.

Die Patientin erreichte um 13:20 Uhr die Angiographie. Unter Allgemeinanästhesie wurde um 14:10 Uhr erfolgreich die rechte Leiste punktiert. Der Thrombus wurde erstmals um 14:44 Uhr mit einem Stentretreiver passiert. Der Thrombus konnte nach 4 Versuchen mittels des Stentretreivers aus dem M1 Segment entfernt werden, sodass um 15:10 Uhr eine erfolgreiche Rekanalisation mit einem TICI 2b erreicht wurde. Die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Rekanalisation betrug 370 Minuten bzw. vom CT bis zur Rekanalisation 138 Minuten.

Das Follow-Up CT vom 3. Tag nach der Rekanalisation zeigte die Demarkation eines Infarktes im linken Mediaterritorium mit Betonung des Caudatuskopfes, des Linsenkerns und der Inselrinde und entspricht damit in etwa der Region der Infarktfrühzeichen in der initialen Bildgebung. Das durch Segmentierung bestimmte Infarktvolumen betrug dabei 14,2 ml.

Die Patientin konnte nach einem 10 tägigen stationären Aufenthalt am UKE in die anschließende Neurorehabilitation entlassen werden. Bei Entlassung zeigte die Patientin einen NIHSS von 15 Punkten. Der mRS Score nach 90 Tagen betrug 6, da die Patientin in diesem Zeitraum verstarb.

Die Abbildung 14 ist gleich strukturiert wie die Abbildung 12 und zeigt die Infarktwahrscheinlichkeits-Karten der 3 simulierten Gruppen. Auch bei diesem Beispielpatienten nimmt die Infarktwahrscheinlichkeit des als Beispiel ausgewählten Voxel innerhalb der 3 simulierten Gruppen mit steigender Anzahl an Variablen ab.

- Simulierte AS: Infarktwahrscheinlichkeit 28,3 %
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktwahrscheinlichkeit 21 %
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktwahrscheinlichkeit 18 %

Areale mit höherer Voxelintensität zeigen sich deutlich im linken Mediastromgebiet sowie in Teilen der Seitenventrikel. Es zeigen sich aber auch einige kortikal und subkortikal gelegene Areale mit erhöhter Intensität.

Das im linken Mediastromgebiet gelegene Areal deckt sich in Teilen mit dem projizierten realen Infarktgebiet, wobei die Projektion leicht vorschoben ist und auch Anteile des linken Ventrikelsystems bedeckt werden.

Das mittels der Infarktwahrscheinlichkeits-Karte berechnete gesamte Infarktvolumen der einzelnen simulierten Gruppen sinkt mit steigender Anzahl an angepassten Variablen.

- Simulierte AS: Infarktvolumen 17,2 ml
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktvolumen 12,9 ml
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktvolumen 9,8 ml

Das mittels manueller Segmentierung gemessene reale Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung beträgt 14,2 ml (reales IV: 14,2 ml vs. Simulierte AS IV: 17,2 ml).

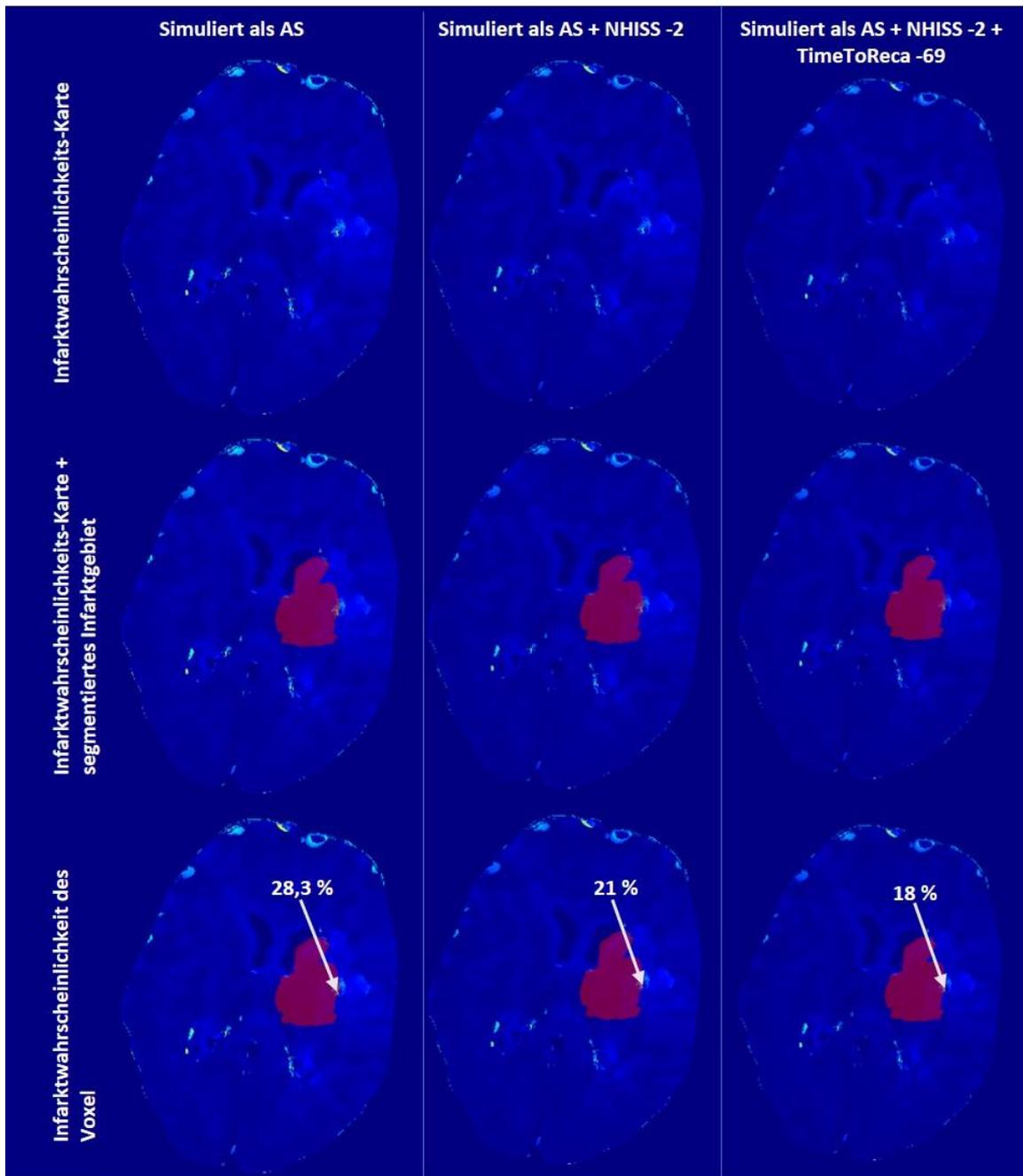


Abbildung 14: Beispielpatient B Infarktwarenscheinlichkeits-Karten der Simulationen mit segmentierten Infarktgebiet aus dem FU. Das vom Modell vorhergesagte Infarktvolunen weicht gering von der Realitat ab (17,2 ml vs. 14,2 ml).

Infarktwarenscheinlichkeits-Karten der 3 Simulationen mit Angabe der Infarktwarenscheinlichkeit des Beispielvoxel im simulierten Infarktgebiet und dem segmentierten Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung. Die Grau-Stufen Karten werden zur besseren Kontrastunterscheidung in einer farbigen Karte mit angepassten Kontrasten dargestellt. Anmerkungen. Weißer Pfeil = Infarktwarenscheinlichkeit des Beispielvoxel. Rotes transparentes Areal = segmentiertes Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung.

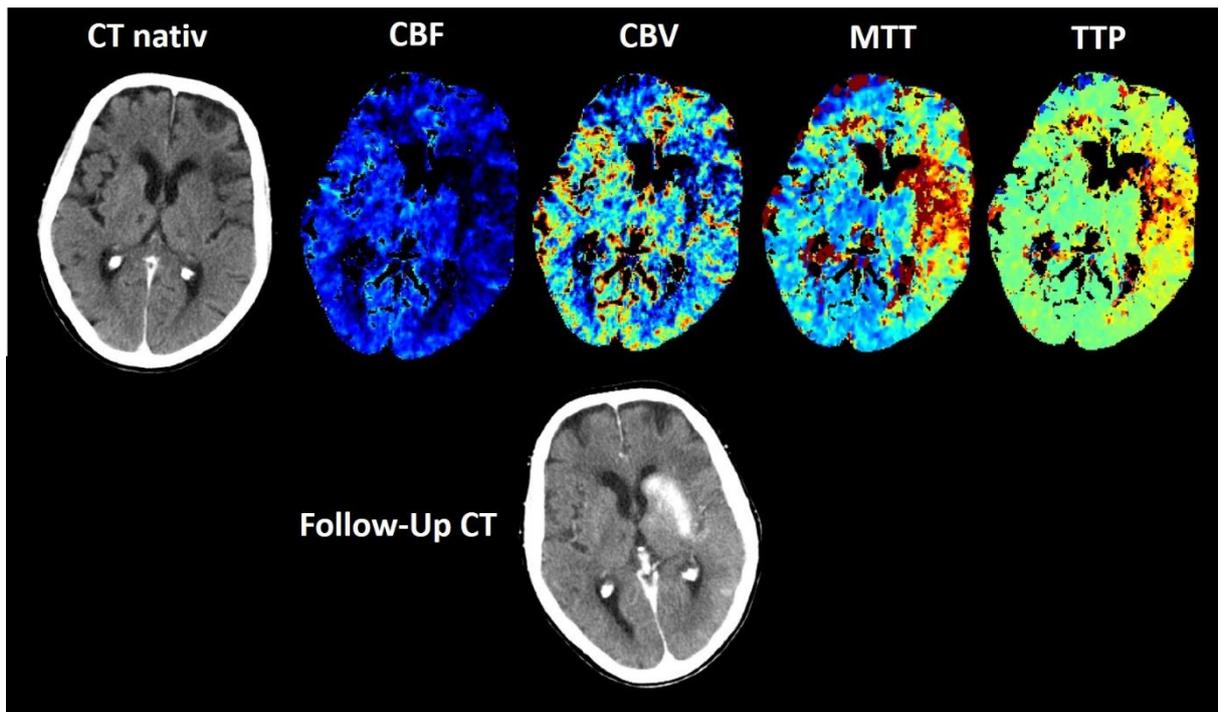


Abbildung 15: Beispielpatient B Transversalschnittbilder CT nativ, Perfusionskarten der CT-Perfusion und Follow-Up CT Bildgebung. Jeweils ein kraniales Schnittbild in der Transversalebene aus dem nativen CT und der Perfusionskarte der CT-Perfusion (CBF, CBV, MTT, TTP) vor der mechanischen Thrombektomie sowie aus der Follow-Up CT Bildgebung nach der Intervention. Es wurde annähernd die gleiche Höhe des Anschnitts wie in Abbildung 14 gewählt.

3.4.3. Beispielpatient C

Die 63-jährige Patientin wurde in Begleitung des Rettungsdienstes zur Zentralen Notaufnahme des UKE gebracht und erreichte den Schockraum um 18:43 Uhr. Zuvor wurde die Patientin liegend an einer Bushaltestelle mit einer ausgeprägten Hemiparese links bei Blickwendung nach rechts aufgefunden. Bei der Aufnahme berichtete die Patientin, dass ihre Symptomatik um 17:30 Uhr begann, sie aber bereits seit dem Vortag eine Schwäche des rechten Fußes bemerkt habe. Bei der neurologischen Aufnahmeuntersuchung zeigte sich ein initialer NIHSS von 9 Punkten.

Zur weiteren Diagnostik wurde ein CT um 19:09 Uhr durchgeführt. Im nativen CT zeigte sich eine flauere Hypodensität im Caput nucleus caudatus und im Linsenkern rechts sowie eine weitere Hypodensität im vorderen Medialstromgebiet links. In der CTA zeigte sich eine kurzstreckige Kontrastausparung im Bereich des mittleren A. cerebri media M1 Segments rechts. Die ergänzende CT-Perfusion zeigte passend dazu ein Perfusionsdefizit über dem

gesamten rechten Mediastromgebiet. Der ASPECT-Score betrug 7 Punkte. Intrakranielle Blutungen und Raumforderungen konnten ausgeschlossen werden. Die zwischenzeitliche hypertensive Entgleisung mit Blutdrücken über 200 mmHg wurde mit Urapidil Gaben therapiert, sodass anschließend um 19:40 Uhr eine intravenöse Thrombolyse eingeleitet wurde. Nach der Senkung des Blutdrucks und symptomatischer Verschlechterung der Patientin mit zunehmender Dysarthrie wurde die Entscheidung zur mechanischen Thrombektomie getroffen und die Patientin wurde in die Angiographie verlegt.

In der Angiographie wurde um 21:10 Uhr die Leiste der Patientin punktiert. 53 Minuten später konnte erstmals der wandständige Thrombus im M1 Segment der A. cerebri media passiert werden und es wurde versucht, mittels Stentretreiver diesen Thrombus zu bergen. Nach insgesamt 3 frustrierten Versuchen, den Thrombus mit einem Stentretreiver zu bergen, wurde die Prozedur bei zunehmender Bewegungsunruhe der Patientin, schwierigen Sondierungsbedingungen und deutlich fortgeschrittenem Zeitfenster abgebrochen.

Das am Folgetag durchgeführte Kontroll-CT des Hirnschädels zeigte eine Infarktdemarkation im mittleren Mediastromgebiet rechts und entspricht in etwa dem Areal des Perfusionsdefizits in der initialen Bildgebung mittels CT-Perfusion.

Die Patientin konnte nach einem 19-tägigen Aufenthalt in der Klinik mit einem NIHSS bei Entlassung von 7 Punkten in die Neurorehabilitation entlassen werden. Die Genese des Infarktes konnte abschließend nicht vollständig ermittelt werden. Es wird aber von einem embolischen Geschehen ausgegangen.

Der mRS nach 90 Tagen konnte aufgrund fehlender Kontaktinformationen der Patientin nicht ermittelt werden.

Die Abbildung 16 ist gleich strukturiert wie die Abbildung 12 & 14 und zeigt die Infarktwahrscheinlichkeits-Karten der 3 simulierten Gruppen.

Innerhalb der simulierten Gruppen unterscheidet sich die Infarktwahrscheinlichkeit der Voxel in der Infarktwahrscheinlichkeits-Karte. So nimmt die Infarktwahrscheinlichkeit des als Beispiel ausgewählten Voxel innerhalb der 3 simulierten Gruppen mit steigender Anzahl an Variablen ab.

- Simulierte AS: Infarktwahrscheinlichkeit 2,2 %
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktwahrscheinlichkeit 1,7 %
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktwahrscheinlichkeit 1,2 %

Kleine Areale mit erhöhter Infarktwahrscheinlichkeit zeigen sich im rechten Mediastromgebiet und in Anteilen der Hinterhörner des Ventrikelsystems. Im projizierten realen Infarktgebiet befinden sich nur kleine Areale mit erhöhter Infarktwahrscheinlichkeit.

Das mittels der Infarktwahrscheinlichkeits-Karte berechnete gesamte Infarktvolumen der einzelnen simulierten Gruppen sinkt mit steigender Anzahl an angepasster Variablen.

- Simulierte AS: Infarktvolumen 11,9 ml
- Simulierte AS, NIHSS -2: Infarktvolumen 8,7 ml
- Gruppe Simulierte AS, NIHSS -2, TimeToReca -69: Infarktvolumen 6,6 ml

Das mittels manueller Segmentierung gemessene reale Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung beträgt 115,3 ml und weicht deutlich von dem simulierten Infarktvolumen ab (reales IV: 115,3 ml vs. Simulierte AS IV: 11,9 ml).

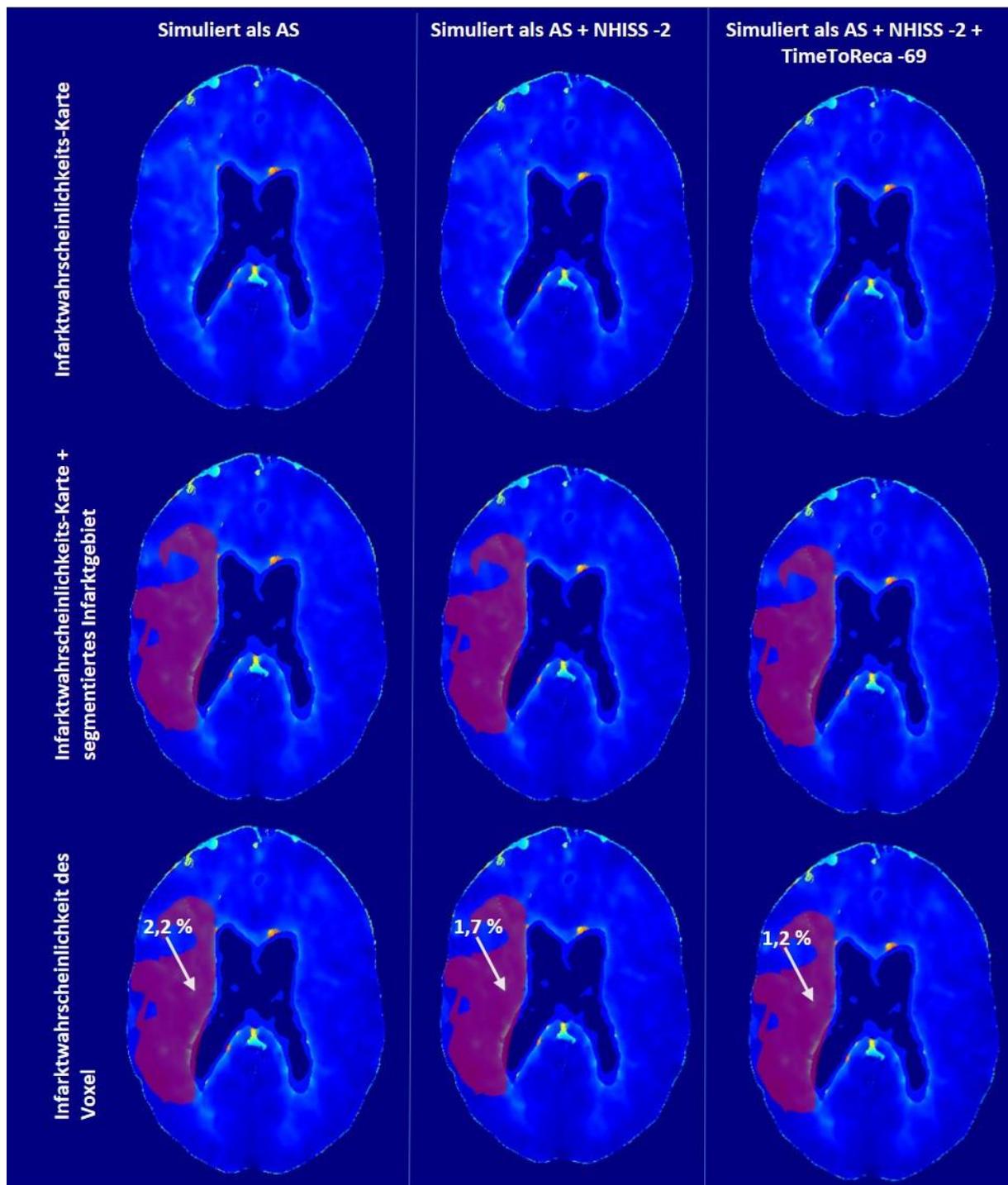


Abbildung 16: Beispielpatient C Infarktswahrscheinlichkeits-Karten der Simulationen mit segmentiertem Infarktgebiet aus dem FU. Das vom Modell vorhergesagte Infarktswahrscheinlichkeits-Karte weicht deutlich von der Realität ab (11,9 ml vs. 115,3 ml).

Infarktswahrscheinlichkeits-Karten der 3 Simulationen mit Angabe der Infarktswahrscheinlichkeit des Beispielveixel im simulierten Infarktgebiet und dem segmentierten Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung. Die Grau-Stufen Karten werden zur besseren Kontrastunterscheidung in einer farbigen Karte mit angepassten Kontrasten dargestellt. Anmerkungen. Weißer Pfeil = Infarktswahrscheinlichkeit des Beispielveixel. Rotes transparentes Areal = segmentiertes Infarktgebiet aus der Follow-Up CT Bildgebung.

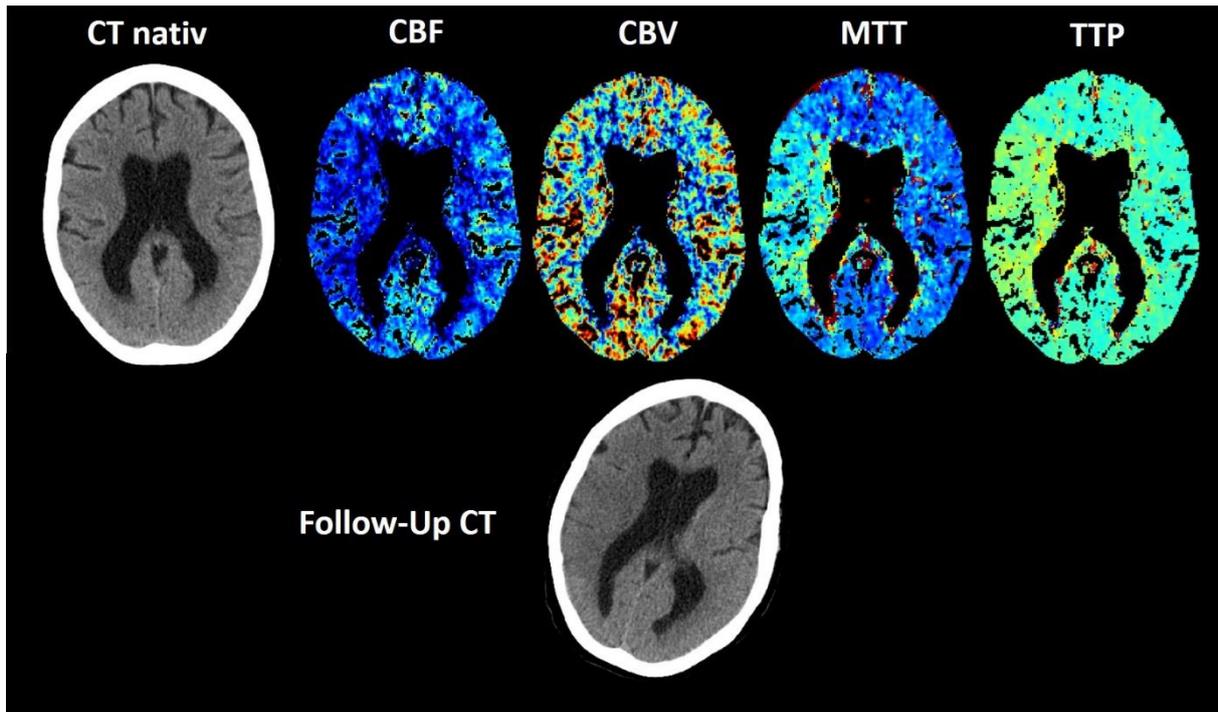


Abbildung 17: Beispielpatient C Transversalschnittbilder CT nativ, Perfusionskarten der CT-Perfusion und Follow-Up CT Bildgebung. Jeweils ein kraniales Schnittbild in der Transversalebene aus dem nativen CT und der Perfusionskarte der CT-Perfusion (CBF, CBV, MTT, TTP) vor der mechanischen Thrombektomie sowie aus der Follow-Up CT Bildgebung nach der Intervention. Es wurde annähernd die gleiche Höhe des Anschnitts wie in Abbildung 16 gewählt.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Infarktvolume bei ischämischen Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet zu bestimmen. Dazu wurde ein bereits publiziertes multivariablen Voxel-Modell zur Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeiten genutzt und um die Variable des Anästhesieverfahrens erweitert. Die Autoren Kemmling et al. nutzten bereits im Jahr 2015 dieses auf CT-Perfusionsbildgebung basierende Modell zur Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeiten bei Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet und untersuchten den Einfluss des TICI Scores und den Einfluss des Zeitabstandes bis zur Rekanalisation auf die Infarktwahrscheinlichkeit bzw. das Infarktvolume (Kemmling et al., 2015).

Das Kollektiv bestand aus 49 Datensätzen bzw. Patienten. Die Verteilung der beiden Anästhesieverfahren AS und AA innerhalb des Kollektivs war nicht gleichmäßig, da 63,3 % der Patienten unter der AS therapiert wurden. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Kollektivs

wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt hatten, in das Kollektiv aufgenommen und bei Vollständigkeit des jeweiligen Datensatzes zum Modelltraining verwendet. Trotz der ungleichen Verteilung der Anästhesieverfahren wurden alle verfügbaren Datensätze genutzt, um das Modell mit einer möglichst großen Anzahl an Datensätzen bzw. Patienten trainieren zu können.

Um eine möglichst valide Vorhersage zur Infarktwahrscheinlichkeit treffen zu können, sollte das Modell mit einer möglichst großen Anzahl an Datensätzen mit einer möglichst homogenen Verteilung der Charakteristika innerhalb der beiden Anästhesieverfahren trainiert werden. Die Autoren Kemmling et al. nutzen in ihrer Studie deutlich mehr Datensätze von insgesamt 161 Patienten, um das multivariable Voxel-Modell zu trainieren (Kemmling et al., 2015).

4.1. Ergebnisse

Die Patienten unter Allgemeinanästhesie zeigten eine ausgeprägtere initiale Schlaganfallsymptomatik, gemessen am initialen NIHSS im Mittelwert und erreichten seltener ein Maß an funktioneller Unabhängigkeit bei Entlassung, als Patienten unter Analgosedierung. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Patienten mit AA auch eine deutlich geringere Reperusionsrate aufwiesen (66,6 % vs. 93,6 % in der Gruppe der Patienten mit AS). In welchem Maß die ungleiche Verteilung der Patientencharakteristika das Modelltraining beeinflusst hat, lässt sich schwer einschätzen.

Auch im Hinblick auf das gemessene finale Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung zeigten sich zwischen den beiden Anästhesieverfahren Unterschiede. Die Patienten unter der Allgemeinanästhesie wiesen ein deutlich höheres medianes Infarktvolumen auf als die Patienten unter einer Analgosedierung. In der 2018 veröffentlichten randomisierten Kontrollstudie GOLIATH zeigten die Patienten unter der Allgemeinanästhesie im direkten Vergleich zu den Patienten unter einer Analgosedierung im Median ein deutlich kleineres finales Infarktvolumen (Median: AA: 22,3 ml vs. AS: 38 ml). In Bezug auf das Infarktwachstum zeigte sich zwischen der AA und AS aber kein signifikanter Unterschied (Simonsen et al., 2018).

Ein möglicher Grund für die Abweichung zwischen den beiden Studien ist die retrospektive Patientenauswahl in dieser Studie, wohingegen in der GOLIATH Studie eine randomisierte Auswahl der Patienten erfolgte (Simonsen et al., 2018). Auch wurde die Auswahl des Anästhesieverfahrens in der vorliegenden Studie in Abhängigkeit vom körperlichen Zustand des Patienten getroffen.

4.2. Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das simulierte Infarktvolumen

Zwischen dem gemessenen Infarktvolumen der Gruppe AA und dem Infarktvolumen der simulierten AS Gruppe zeigte sich im Mittelwert nur eine geringe Abweichung von 2,5 ml Infarktvolumen, diese Abweichung war statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis gibt Hinweise darauf, dass das Anästhesieverfahren nur einen sehr geringen bis keinen Einfluss auf das Infarktvolumen hat. Hierbei muss jedoch betont werden, dass das Konfidenzintervall der Schätzung relativ groß war, sodass vermutlich eine deutlich höhere Patientenzahl notwendig wäre, um eine sichere Einschätzung zu treffen.

Eine randomisierte Studie aus 2018 konnte in Bezug auf das Infarktvolumen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen AA und AS aufzeigen (Simonsen et al., 2018). Auch zeigte eine Meta-Analyse aus 2018 keine signifikanten Unterschiede beim Erreichen eines guten klinischen Outcome und einer erfolgreichen Reperfusion zwischen den beiden Gruppen (Ilyas et al., 2018).

Die Unterscheidung des Anästhesieverfahrens erfolgte in dieser Studie in die Allgemeinanästhesie und die Analgosedierung. Für beide Verfahren ist aber eine noch differenziertere Unterscheidung möglich. Die Allgemeinanästhesie kann weiter unterschieden werden in die primäre Allgemeinanästhesie und in die Notfallkonversion. Bei der primären Allgemeinanästhesie ist der Patient bereits vor der MT intubiert bzw. die Intubation findet direkt vor der Prozedur statt, wohingegen bei der Notfallkonversion die Prozedur in AS beginnt und eine Intubation während der MT, bedingt durch z.B. eine zunehmende Bewegungsunruhe des Patienten, erfolgt. Auch die Analgosedierung lässt sich weiter unterscheiden in eine Sedierung mit einem Hypnotikum oder Benzodiazepin sowie eine MT, die ausschließlich unter einer lokalen Anästhesie der Punktionsstelle durchgeführt wird. Etwaige Einflüsse dieser weiteren Unterformen der Anästhesieverfahren konnte in dieser Studie durch die fehlende Unterscheidung nicht untersucht werden. Eine Kohortenstudie aus 2018 gab aber Hinweise darauf, dass eine MT unter Lokalanästhesie im Vergleich zu einer

MT unter Sedierung mit einem besseren funktionellen Outcome und einer niedrigeren Mortalität verbunden ist (van de Graaf et al., 2018).

Da bei dieser Studie keine differenzierte Unterscheidung zwischen den Anästhesieverfahren der AS erfolgte, können hier keine Aussagen zur Auswirkung auf das Infarktvolumen getroffen werden. Es besteht aber die Möglichkeit, dass eine MT unter Lokalanästhesie mit geringeren Infarktwahrscheinlichkeiten assoziiert ist als eine MT unter AA. Das multivariable Voxel-Modell könnte hier genutzt werden, um den Einfluss dieser Unterformen der beiden Anästhesieverfahren auf das Infarktvolumen zu untersuchen.

4.3. Einfluss weiterer untersuchter Variablen auf das simulierte Infarktvolumen

Die Einbeziehung weiterer Variablen in den zwei anschließenden Simulationen führte zur Verringerung des mittleren Infarktvolumens. Die Verringerung des initialen NIHSS um 2 Punkte sowie die zusätzliche Verringerung des Zeitabstands zwischen der initialen Bildgebung und der Rekanalisation um 69 Minuten führten zu einer durchschnittlichen Reduktion des Infarktvolumens um 10,22 ml bzw. 16,19 ml im Vergleich zur alleinigen Simulation der AS. Dieses Ergebnis bestärkt die Annahme, dass das Anästhesieverfahren nur einen sehr geringen Einfluss auf das Infarktvolumen hat, da erst die zusätzliche Einbeziehung weiterer Variablen zu einer deutlichen Veränderung des durchschnittlichen Infarktvolumens führte. Jedoch waren auch diese Gruppenvergleiche mit einem hohen Konfidenzintervall behaftet, so dass größere Patientengruppen notwendig sind, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit der zuvor erschienenen Studie der Autoren Kemmling et al., die ebenfalls eine Reduktion des Infarktvolumens bei Verringerung des Zeitintervalls zwischen der initialen Bildgebung und der Rekanalisation beschrieben. Des Weiteren war in der 2015 erschienenen Studie bei Patienten mit frustraner Rekanalisation (TICI 0-2a) größere absolute Infarktvolumina mit einem weniger dynamischen Anstieg zu verzeichnen als bei Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation (TICI 2b-3) (Kemmling et al., 2015).

Zwei Studien aus dem Jahr 2017 und 2018 konnten ebenfalls eine Korrelation zwischen dem initialen NIHSS und dem Infarktvolumen aufzeigen. In der 2017 erschienenen Studie zeigten Patienten bei einem Schlaganfall mit geringer initialer Symptomatik (NIHSS 0 bis 5 Punkte) größere mediane Infarktläsionen in der DWI-Sequenz des MRT, wenn bei den Patienten ein

Neglect, eine Sprachstörung oder eine Einschränkung des Gesichtsfeldes als Schlaganfallsymptomatik vorlag (Yaghi et al., 2017).

Auch die 2018 erschienene Studie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem ischämischen Volumen in der CT-Perfusion und dem initialen NIHSS. Diese Korrelation konnte vor allem bei Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet nachgewiesen werden. Bei Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet zeigte sich hingegen keine signifikante Korrelation (Furlanis et al., 2018).

Die Ergebnisse dieser Studien und der Studie der Autoren Kemmling et al. aus 2015 deuten darauf hin, dass der initiale NIHSS, der Zeitabstand zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation und der TICI Score einen Einfluss auf die Infarktwahrscheinlichkeit und damit auf die Größe des Infarktvolumens bei einem Schlaganfall im vorderen Stromgebiet haben (Kemmling et al., 2015).

4.4. Anwendung und Limitation des multivariablen Voxel-Modells

Das multivariable Voxel-Modell, das in dieser Studie genutzt wurde, eignet sich vor allem zur Vorhersage von durchschnittlichen Infarktvolumen in einem Kollektiv aus Patienten. Die individuelle Vorhersage des Infarktvolumens für einen Patienten entsprach nur in Einzelfällen dem erwarteten Infarktvolumen, da die simulierten Patientenkollektive große mittlere Fehler des vorhergesagten Infarktvolumens zeigten. Der RMSE der simulierten AS Gruppe betrug 88,3 ml bei einem mittleren Infarktvolumen von 21 ml, somit beträgt der mittlere Fehler etwa das Vierfache des Infarktvolumens. Dies illustriert die zum Teil große Abweichung zwischen dem gemessenen individuellen Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung und dem simulierten individuellen Infarktvolumen, dass durch die voxelweisen Infarktwahrscheinlichkeiten berechnet wurde. Diese teils sehr großen Abweichungen werden auch im Falle des Beispielpatienten C deutlich.

Es wurde hierbei die Annahme getroffen, dass das Anästhesieverfahren keinen bzw. nur einen sehr geringen Einfluss auf das Infarktvolumen hat und somit das gemessene Infarktvolumen dem Infarktvolumen des simulierten Zwillings in der simulierten AS Gruppe entspricht. Bei den beiden Variablen NIHSS und Zeitabstand zwischen der initialen Bildgebung und der Rekanalisation hingegen wird erwartet, dass sie einen Einfluss auf die Infarktwahrscheinlichkeit haben und somit auch die Größe des simulierten Infarktvolumens

und des mittleren Fehlers beeinflussen. Dadurch eignet sich der RMSE nur zur Einschätzung der Vorhersagegenauigkeit bei einer Simulation, die nur das Anästhesieverfahren als Variable einbezieht.

In der simulierten AS Gruppe entspricht das Infarktvolumen im Mittelwert dem gemessenen durchschnittlichen Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung und deutet darauf hin, dass sich das multivariable Voxel-Modell vor allem zur Vorhersage der durchschnittlichen Infarktvolumina in einem Patientenkollektiv eignet. Individuelle Vorhersagen zu den Infarktwahrscheinlichkeiten der einzelnen Patienten sind nur eingeschränkt möglich, da die CT-Perfusion eine deutliche individuelle Streuung aufweist und das Modell an die möglichst genaue Vorhersage durchschnittlicher Infarktvolumina eines Kollektivs angepasst wurde. Diese Art der Anpassung bietet den Vorteil, dass trotz individueller Vorhersagefehler einzelner Infarktvolumina das Infarktvolumen des Kollektivs im Mittelwert mit dem zu erwartenden Infarktvolumen übereinstimmt (Kemmling et al., 2015).

Die zum Teil großen Abweichungen zwischen dem simulierten Infarktvolumen und dem gemessenen Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung lassen sich auch bei den drei Beispielpatienten beobachten. Die simulierten Infarktvolumina von Beispielpatient A deuten auf eine weitestgehend valide Simulation hin, da das gemessene Infarktvolumen in der Follow-Up Bildgebung nur gering vom Infarktvolumen der simulierten AS Gruppe abweicht. Das Infarktgebiet wurde vom Modell größtenteils erkannt und das Infarktvolumen verkleinerte sich unter Einbeziehung der zwei weiteren simulierten Variablen in den Folgesimulationen. Das simulierte Infarktvolumen von Beispielpatient C deutet wiederum auf eine nicht valide Simulation hin. Das Infarktgebiet wurde vom Modell bis auf einen kleinen Anteil nicht erkannt und in der Simulation wurde im Vergleich zum gemessenen Infarktvolumen ein sehr kleines simuliertes Infarktvolumen vorhergesagt. Dennoch verkleinerte sich auch bei diesem Patienten das simulierte Infarktvolumen nach Einbezug der zwei weiteren Variablen in den zwei Folgesimulationen. Beim Beispielpatienten B zeigte sich ebenfalls eine geringe Abweichung zwischen dem simulierten und dem gemessenen Infarktvolumen, da in der Simulation ein zu großes Infarktvolumen berechnet wurde. Im Vergleich zum Beispielpatienten C wurde hier aber das Infarktgebiet korrekt erkannt. Auch bei diesem Patienten verkleinerte sich das simulierte Infarktvolumen nach Einbezug weiterer Variablen in den Folgesimulationen.

Bedingt durch die relativ kleine Größe des Patientenkollektivs konnte in dieser Studie nicht zwischen Trainings- und Simulationsdatensätzen unterschieden werden. Entsprechend wurde

ein Teil der Datensätze zur Simulation verwendet, mit denen zuvor das Modelltraining durchgeführt wurde. Hier besteht die Möglichkeit, dass die fehlende Trennung zwischen Trainings- und Simulationsdatensätzen Auswirkungen auf die Vorhersagegenauigkeit der Infarktwahrscheinlichkeiten hatte. Um diese eventuellen Auswirkungen ausschließen zu können, müsste das Modell ausschließlich mit einem Trainingsdatensatz trainiert werden, der später nicht als Simulationsdatensatz verwendet wird. Auch in dem 2015 von den Autoren Kemmling et al. verwendeten multivariablen Voxel-Modell erfolgte keine Trennung zwischen Trainings- und Simulationsdatensätzen. Die Autoren dieser Studie verwendeten mit 161 Patienten aber ein größeres Patientenkollektiv, wodurch die Möglichkeit besteht, dass die fehlende Trennung zwischen Trainings- und Simulationsdatensätzen keinen bzw. nur einen geringen Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit des Modells hatte (Kemmling et al., 2015).

4.4.Schlussfolgerung

Mit dem in dieser Studie verwendeten multivariablen Voxel-Modell kann der Einfluss verschiedener Variablen auf die voxelweise Infarktwahrscheinlichkeit bzw. das Infarktvolumen untersucht werden. Hierbei wird angenommen, dass die Größe des Infarktvolumens Rückschlüsse auf das Erreichen eines guten klinischen Outcome erlaubt und kleinere Infarktvolumina häufiger mit einem guten klinischen Outcome, gemessen am mRS, sowie mit einer geringeren initialen Schlaganfallsymptomatik, gemessen am NIHSS, einhergehen (Yaghi et al., 2017, Furlanis et al., 2018, Kemmling et al., 2015).

Zur individuellen Vorhersage von Infarktvolumina bei Patienten mit einem akuten Schlaganfall im klinischen Alltag ist das multivariable Voxel-Modell nicht geeignet. Die Datensammlung und anschließende Datenaufbereitung ist in einer akuten Schlaganfallsituation durch den großen Zeitaufwand nicht möglich. Das simulierte Infarktvolumen ist außerdem durch die großen individuellen Vorhersagefehler nicht auf einen einzelnen Patienten übertragbar (siehe Beispielpatient C) und die Vorhersagegenauigkeit lässt sich in dieser Situation nicht einschätzen. Des Weiteren würden sich bei Durchführung einer Simulation im Akutfall keine klinischen Konsequenzen für den Patienten ergeben, da bei Erfüllen der Indikationskriterien und Ausschluss von Kontraindikationen für die MT möglichst rasch mit der endovaskulären Therapie begonnen werden sollte (Ringleb et al., 2015).

Der Nutzen des multivariablen Voxel-Modells liegt vor allem in der Einschätzung des Einflusses verschiedener Faktoren auf das durchschnittliche Infarktvolumen eines Kollektivs. An einem bereits vorhandenen Patientenkollektiv kann so der Einfluss bestimmter Patientencharakteristika auf die Infarktwahrscheinlichkeit bzw. das Infarktvolumen beurteilt werden.

Die Ergebnisse zum Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Infarktwahrscheinlichkeit bei ischämischen Schlaganfällen im vorderen Stromgebiet sowie eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 deuten darauf hin, dass das Anästhesieverfahren alleinig betrachtet keinen signifikanten Einfluss auf das Infarktvolumen bzw. das klinische Outcome sowie das Erreichen einer erfolgreichen Reperfusion hat (Ilyas et al., 2018). Auf den klinischen Alltag können diese Ergebnisse soweit übertragen werden, dass eine Intubation des Patienten immer dann durchgeführt werden sollte, wenn es der Patientenzustand erfordert. Die Indikation für eine Intubation können zum Beispiel eine hämodynamische Instabilität oder Bewegungsunruhe des Patienten sein.

5. Zusammenfassung

Der Schlaganfall, von der WHO als klinisches Syndrom des schlagartigen Auftretens fokaler zerebraler Defizite definiert, zählt sowohl weltweit als auch in Deutschland zur zweithäufigsten Todesursache. Schätzungsweise 80-85% aller Schlaganfälle sind von ischämischer Genese, die am häufigsten durch atherothrombotisch bedingte Gefäßverschlüsse entstehen.

Die Therapiemöglichkeiten bei ischämischen Schlaganfällen haben sich in den letzten Jahren zunehmend weiterentwickelt. So gilt bei Erfüllen der Indikationskriterien die mechanische Thrombektomie neben der intravenösen Lysetherapie als adäquate Therapiemethode. Der therapeutische Outcome der mechanischen Thrombektomie ist dabei von diversen Faktoren abhängig.

Diese Studie untersuchte den Einfluss des Anästhesieverfahrens auf den therapeutischen Outcome bei der mechanischen Thrombektomie zur Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Es bestand dabei die Hypothese, dass intubierte Patienten, im Vergleich zu Patienten unter einer Analgosedierung, keine Veränderungen in der Infarktwahrscheinlichkeit und Ausdehnung des Infarktvolumens zeigen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde ein

bereits zuvor in einer anderen Studie publiziertes multivariablen Voxel-Modell verwendet, mit dem eine Vorhersage von Infarktwahrscheinlichkeiten eines Patienten für jeden einzelnen Voxel, in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren, möglich ist. Dazu wurde das Modell mit Datensätzen von Patienten trainiert, die unter Allgemeinanästhesie oder einer Analgosedierung mit der mechanischen Thrombektomie therapiert wurden. Anschließend wurde für alle Patienten, die unter Allgemeinanästhesie therapiert wurden, ein virtueller Zwilling simuliert, der stattdessen unter einer Analgosedierung therapiert wurde. Es erfolgte eine voxelweise Auswertung der Infarktwahrscheinlichkeiten und eine Berechnung des gesamten Infarktvolumens, um einen Vergleich zwischen den beiden Anästhesieverfahren zu ermöglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem realen Volumen nach Allgemeinanästhesie und den simulierten Volumen nach Analgosedierung; die Ergebnisse dieser Studie deuten somit darauf hin, dass die Wahl des Anästhesieverfahrens alleinigen keinen Einfluss bzw. nur einen sehr geringen Einfluss auf die Infarktwahrscheinlichkeit und die Ausdehnung des Infarktvolumens hat. Hierbei ist jedoch die Größe des Konfidenzintervalls der Simulationen ein Hinweis darauf, dass für eine sichere Abschätzung eine deutlich größere Patientenkohorte notwendig wäre. Die simulierte Verringerung des NIHSS und die simulierte Verkürzung des Zeitabstandes zwischen dem Symptombeginn und der Rekanalisation führte in den Folgesimulationen zu einer Verringerung des Infarktvolumens, so dass NIHSS und Zeit bis zur Behandlung einen größeren Einfluss auf das Infarktvolumen hatten als die Anästhesieform. Diese Ergebnisse decken sich mit aktuellen Studien und Meta-Analysen aus dem Jahr 2018, die ebenfalls darauf hindeuten, dass die AA oder AS nicht direkt das Outcome der Patienten verschlechtert oder verbessert. Allein die Durchführung der MT unter Allgemeinanästhesie führt zu keiner erhöhten Infarktwahrscheinlichkeit und Ausdehnung des Infarktvolumens.

6. Abstract

A Stroke is defined by the WHO as a clinical syndrome of sudden onset of focal cerebral deficits. It is the second leading cause of death both worldwide and in Germany. It is estimated that 80-85% of all strokes are of ischemic origin, most frequently caused by atherothrombotic vascular occlusion.

The treatment options for ischemic strokes have developed in recent years. If the indication criteria are met, mechanical thrombectomy is an adequate therapy method in addition to intravenous lysis therapy. The therapeutic outcome of mechanical thrombectomy depends on various factors.

This study investigated the influence of the anesthetic management on the clinical outcome of mechanical thrombectomy for ischemic stroke. The hypothesis was that intubated patients show no changes of the infarction probability and extent of infarct volume compared to patients under conscious sedation. To test this hypothesis, a multivariable voxel model previously published in another study was used. It allows the prediction of the infarct probability of a patient for each individual voxel, depending on various factors. For this purpose, the model was trained with data sets of patients treated with mechanical thrombectomy under general anesthesia or conscious sedation. After that, a virtual twin was created to simulate a treatment under conscious sedation for patients originally treated under general anaesthesia. To compare the two anesthesia procedures the infarct probabilities for every voxel and the total infarct volume were calculated. No significant difference was found between the real volume after general anesthesia and the simulated volume after conscious sedation. The results of this study thus indicate that the choice of anesthesia procedure alone has no or only a very small influence on the probability of infarction and the extent of the infarct volume. However, the broad confidence interval of the simulation is an indication that a significantly larger patient cohort would be necessary for a reliable estimation. The simulated reduction of NIHSS and the simulated shortening of the time interval between the onset of symptoms and recanalization led to a reduction in the infarct volume in the subsequent simulations. Accordingly, NIHSS and time to treatment had a greater influence on the infarct volume than the choice of anesthesia procedure.

These results are consistent with current studies and meta-analyses from 2018, which also indicate that general anesthesia or conscious sedation do not differ regarding patient outcome.

7. Abkürzungsverzeichnis

AA – Allgemeinanästhesie
ACI – Arteria carotis interna
ACM – Arteria cerebri media
AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association
AIF – arterial input function
AnStroke – Anesthesia During Stroke
ANTONIA – Analysis Tool for Neuro Imaging Data
AS – Analgosedierung
ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score
CBF – Zerebraler Blutfluss
CBV – Zerebrale Blutvolumen
CS – Conscious sedation
CT – Computertomographie
CTA – CT-Angiographie
CT-Perfusion – CT-Perfusionsbildgebung
DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine
DWI – diffusion weighted imaging
EKG – Elektrokardiogramm
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
FLIRT – FMRIB’s Linear Image Registration Tool
FU – Follow-Up
GA – General anesthesia
GEDA – Gesundheit in Deutschland aktuell
GLM – Generalisiertes lineares Modell
GOLIATH – General or Local Anesthesia in Intra Arterial Therapy
GSR – German Stroke Registry
HE – Hounsfield-Einheiten
i.v. – intravenös
IV – Infarktvolumen
Max - Maximum
ml – Milliliter
MRA – MR-Angiographie
mRS90 – modifizierte Rankin-Skala nach 90 Tagen
MRT – Magnetresonanztomographie
MT - Mechanische Thrombektomie
MTT – Mean transit time
MVM – multivariable Voxel-Modell
n – Anzahl der Patienten
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale
PACS – Picture Archiving and Communication System
RCT – randomised controlled trial
RMSE – Root Mean Squared Error
rTPA – rekombinanter Plasminogenaktivator
SD – Standardabweichung
SIESTA – Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment
TICI – Thrombolysis in cerebral infarction
TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTP – Time to peak

UKE – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VOI – Volume-of-Interest
WHO – World Health Organization

8. Quellenverzeichnis

- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., McTaggart, R. A., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., Carrozzella, J., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Bammer, R., Lavori, P. W., Broderick, J. P., Lansberg, M. G. & Investigators, D. 2018. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*, 378, 708-718.
- Apfelbaum, J. L. 2018. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology*. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 128, 437-479.
- Berkhemer, O. A., Fransen, P. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Nederkoorn, P. J., Wermer, M. J., van Walderveen, M. A., Staals, J., Hofmeijer, J., van Oostayen, J. A., Lycklama a Nijeholt, G. J., Boiten, J., Brouwer, P. A., Emmer, B. J., de Bruijn, S. F., van Dijk, L. C., Kappelle, L. J., Lo, R. H., van Dijk, E. J., de Vries, J., de Kort, P. L., van Rooij, W. J., van den Berg, J. S., van Hasselt, B. A., Aerden, L. A., Dallinga, R. J., Visser, M. C., Bot, J. C., Vroomen, P. C., Eshghi, O., Schreuder, T. H., Heijboer, R. J., Keizer, K., Tielbeek, A. V., den Hertog, H. M., Gerrits, D. G., van den Berg-Vos, R. M., Karas, G. B., Steyerberg, E. W., Flach, H. Z., Marquering, H. A., Sprengers, M. E., Jenniskens, S. F., Beenen, L. F., van den Berg, R., Koudstaal, P. J., van Zwam, W. H., Roos, Y. B., van der Lugt, A., van Oostenbrugge, R. J., Majoie, C. B., Dippel, D. W. & Investigators, M. C. 2015. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.
- Biesbroek, J. M., Niesten, J. M., Dankbaar, J. W., Biessels, G. J., Velthuis, B. K., Reitsma, J. B. & van der Schaaf, I. C. 2013. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*, 35, 493-501.
- Brinjikji, W., Murad, M. H., Rabinstein, A. A., Cloft, H. J., Lanzino, G. & Kallmes, D. F. 2015. Conscious Sedation versus General Anesthesia during Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. 36, 525-529.
- Broderick, J. P., Palesch, Y. Y., Demchuk, A. M., Yeatts, S. D., Khatri, P., Hill, M. D., Jauch, E. C., Jovin, T. G., Yan, B., Silver, F. L., von Kummer, R., Molina, C. A., Demaerschalk, B. M., Budzik, R., Clark, W. M., Zaidat, O. O., Malisch, T. W., Goyal, M., Schonewille, W. J., Mazighi, M., Engelter, S. T., Anderson, C., Spilker, J., Carrozzella, J., Ryckborst, K. J., Janis, L. S., Martin, R. H., Foster, L. D., Tomsick, T. A. & Interventional Management of Stroke, I. I. I. 2013. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 368, 893-903.
- Brüning, R., Küttner, A. & Flohr, T. 2008. *Mehrschicht-CT - Ein Leitfadens*, Springer, Berlin, Heidelberg. 978-3-540-35996-8, 143-147
- Busch, M. A. & Kuhnert, R. 2017. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 70 – 76.
- Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Gosswald, A. 2013. [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health

- Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 656-60.
- Campbell, B. C., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R. J., Parsons, M. W., Oxley, T. J., Wu, T. Y., Brooks, M., Simpson, M. A., Miteff, F., Levi, C. R., Krause, M., Harrington, T. J., Faulder, K. C., Steinfort, B. S., Priglinger, M., Ang, T., Scroop, R., Barber, P. A., McGuinness, B., Wijeratne, T., Phan, T. G., Chong, W., Chandra, R. V., Bladin, C. F., Badve, M., Rice, H., de Villiers, L., Ma, H., Desmond, P. M., Donnan, G. A., Davis, S. M. & Investigators, E.-I. 2015. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 372, 1009-18.
- Campbell, B. C. V., van Zwam, W. H., Goyal, M., Menon, B. K., Dippel, D. W. J., Demchuk, A. M., Bracard, S., White, P., Davalos, A., Majoie, C., van der Lugt, A., Ford, G. A., de la Ossa, N. P., Kelly, M., Bourcier, R., Donnan, G. A., Roos, Y., Bang, O. Y., Nogueira, R. G., Devlin, T. G., van den Berg, L. A., Clarencon, F., Burns, P., Carpenter, J., Berkhemer, O. A., Yavagal, D. R., Pereira, V. M., Ducrocq, X., Dixit, A., Quesada, H., Epstein, J., Davis, S. M., Jansen, O., Rubiera, M., Urra, X., Micard, E., Lingsma, H. F., Naggara, O., Brown, S., Guillemin, F., Muir, K. W., van Oostenbrugge, R. J., Saver, J. L., Jovin, T. G., Hill, M. D., Mitchell, P. J. & collaborators, H. 2018. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*, 17, 47-53.
- Ciccone, A., Valvassori, L. & Investigators, S. E. 2013. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 2433-4.
- Flottmann, F., Broocks, G., Faizy, T. D., Ernst, M., Forkert, N. D., Grosser, M., Thomalla, G., Siemonsen, S., Fiehler, J. & Kemmling, A. 2017. CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds. *Sci Rep*, 7, 6679.
- Foerch, C., Misselwitz, B., Sitzer, M., Steinmetz, H. & Neumann-Haefelin, T. 2008. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. 105, 467-73.
- Forkert, N. D., Cheng, B., Kemmling, A., Thomalla, G. & Fiehler, J. 2014. ANTONIA perfusion and stroke. A software tool for the multi-purpose analysis of MR perfusion-weighted datasets and quantitative ischemic stroke assessment. *Methods Inf Med*, 53, 469-81.
- Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., Pessin, M., Ahuja, A., Callahan, F., Clark, W. M., Silver, F. & Rivera, F. 1999. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Jama*, 282, 2003-11.
- Furlanis, G., Ajcevic, M., Stragapede, L., Lugnan, C., Ridolfi, M., Caruso, P., Naccarato, M., Ukmar, M. & Manganotti, P. 2018. Ischemic Volume and Neurological Deficit: Correlation of Computed Tomography Perfusion with the National Institutes of Health Stroke Scale Score in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 2200-2207.
- Gory, B., Eldesouky, I., Sivan-Hoffmann, R., Rabilloud, M., Ong, E., Riva, R., Gherasim, D. N., Turjman, A., Nighoghossian, N. & Turjman, F. 2016. Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, 520-5.
- Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., Dowlathshahi, D., Frei, D. F., Kamal, N. R., Montanera, W. J., Poppe, A. Y., Ryckborst, K. J., Silver, F. L., Shuaib, A., Tampieri, D., Williams, D., Bang, O. Y., Baxter, B. W., Burns, P. A., Choe, H., Heo, J. H., Holmstedt, C. A., Jankowitz, B., Kelly, M., Linares, G., Mandzia, J. L., Shankar,

- J., Sohn, S. I., Swartz, R. H., Barber, P. A., Coutts, S. B., Smith, E. E., Morrish, W. F., Weill, A., Subramaniam, S., Mitha, A. P., Wong, J. H., Lowerison, M. W., Sajobi, T. T., Hill, M. D. & Investigators, E. T. 2015. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 1019-30.
- Hennerici, M. G. & Kern, R. 2017. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen* [Online]. www.dgn.org/leitlinien: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Accessed 10.03 2018]
- Ilyas, A., Chen, C. J., Ding, D., Foreman, P. M., Buell, T. J., Ironside, N., Taylor, D. G., Kalani, M. Y., Park, M. S., Southerland, A. M. & Worrall, B. B. 2018. Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Under General Anesthesia Versus Conscious Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 112, e355-e367.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17, 825-41.
- Jenkinson, M. & Smith, S. 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5, 143-56.
- Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., San Roman, L., Serena, J., Abilleira, S., Ribo, M., Millan, M., Urra, X., Cardona, P., Lopez-Cancio, E., Tomasello, A., Castano, C., Blasco, J., Aja, L., Dorado, L., Quesada, H., Rubiera, M., Hernandez-Perez, M., Goyal, M., Demchuk, A. M., von Kummer, R., Gallofre, M., Davalos, A. & Investigators, R. T. 2015. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 2296-306.
- Kemmling, A., Flottmann, F., Forkert, N. D., Minnerup, J., Heindel, W., Thomalla, G., Eckert, B., Knauth, M., Psychogios, M., Langner, S. & Fiehler, J. 2015. Multivariate dynamic prediction of ischemic infarction and tissue salvage as a function of time and degree of recanalization. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35, 1397-405.
- Kidwell, C. S., Jahan, R., Gornbein, J., Alger, J. R., Nenov, V., Ajani, Z., Feng, L., Meyer, B. C., Olson, S., Schwamm, L. H., Yoo, A. J., Marshall, R. S., Meyers, P. M., Yavagal, D. R., Wintermark, M., Guzy, J., Starkman, S., Saver, J. L. & Investigators, M. R. 2013. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 914-23.
- König, M., Klotz, E. & Heuser, L. *Zerebrale Perfusions-CT-Theoretische Grundlagen, methodische Realisierung und praktische Erfahrungen in der Diagnostik des ischämischen Hirninfarktes. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2000. Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York, 210-218.
- Kumar, G., Shahripour, R. B. & Alexandrov, A. V. 2015. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*, 7, 868-74.
- Kwah, L. K. & Diong, J. 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*, 60, 61.
- Liu, X., Dai, Q., Ye, R., Zi, W., Liu, Y., Wang, H., Zhu, W., Ma, M., Yin, Q., Li, M., Fan, X., Sun, W., Han, Y., Lv, Q., Liu, R., Yang, D., Shi, Z., Zheng, D., Deng, X., Wan, Y., Wang, Z., Geng, Y., Chen, X., Zhou, Z., Liao, G., Jin, P., Liu, Y., Liu, X., Zhang, M., Zhou, F., Shi, H., Zhang, Y., Guo, F., Yin, C., Niu, G., Zhang, M., Cai, X., Zhu, Q., Chen, Z., Liang, Y., Li, B., Lin, M., Wang, W., Xu, H., Fu, X., Liu, W., Tian, X., Gong, Z., Shi, H., Wang, C., Lv, P., Tao, Z., Zhu, L., Yang, S., Hu, W., Jiang, P., Liebeskind, D. S., Pereira, V. M., Leung, T., Yan, B., Davis, S., Xu, G. & Nogueira, R. G. 2020. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 19, 115-122.

- Lowhagen Henden, P., Rentzos, A., Karlsson, J. E., Rosengren, L., Leiram, B., Sundeman, H., Dunker, D., Schnabel, K., Wikholm, G., Hellstrom, M. & Ricksten, S. E. 2017. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*, 48, 1601-1607.
- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millan, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J. D., Shah, Q. A., Silver, F. L., Pereira, V. M., Mehta, B. P., Baxter, B. W., Abraham, M. G., Cardona, P., Veznedaroglu, E., Hellinger, F. R., Feng, L., Kirmani, J. F., Lopes, D. K., Jankowitz, B. T., Frankel, M. R., Costalat, V., Vora, N. A., Yoo, A. J., Malik, A. M., Furlan, A. J., Rubiera, M., Aghaebrahim, A., Olivot, J. M., Tekle, W. G., Shields, R., Graves, T., Lewis, R. J., Smith, W. S., Liebeskind, D. S., Saver, J. L., Jovin, T. G. & Investigators, D. T. 2018. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*, 378, 11-21.
- Rha, J. H. & Saver, J. L. 2007. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38, 967-73.
- Ringleb, P. A., Hamann, G. F., Röther, J., Jansen, O., Groden, C. & Veltkamp, R. 2015. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [Online]. www.dgn.org/leitlinien: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Accessed 10.03 2018]
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., Vinters, H. V., American Heart Association Stroke Council, C. o. C. S., Anesthesia, Council on Cardiovascular, R., Intervention, Council on, C., Stroke, N., Council on, E., Prevention, Council on Peripheral Vascular, D., Council on Nutrition, P. A. & Metabolism 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 2064-89.
- Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H. C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., Cognard, C., Cohen, D. J., Hacke, W., Jansen, O., Jovin, T. G., Mattle, H. P., Nogueira, R. G., Siddiqui, A. H., Yavagal, D. R., Baxter, B. W., Devlin, T. G., Lopes, D. K., Reddy, V. K., du Mesnil de Rochemont, R., Singer, O. C., Jahan, R. & Investigators, S. P. 2015. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 372, 2285-95.
- Saver, J. L., Goyal, M., van der Lugt, A., Menon, B. K., Majoie, C. B., Dippel, D. W., Campbell, B. C., Nogueira, R. G., Demchuk, A. M., Tomasello, A., Cardona, P., Devlin, T. G., Frei, D. F., du Mesnil de Rochemont, R., Berkhemer, O. A., Jovin, T. G., Siddiqui, A. H., van Zwam, W. H., Davis, S. M., Castano, C., Sapkota, B. L., Fransen, P. S., Molina, C., van Oostenbrugge, R. J., Chamorro, A., Lingsma, H., Silver, F. L., Donnan, G. A., Shuaib, A., Brown, S., Stouch, B., Mitchell, P. J., Davalos, A., Roos, Y. B., Hill, M. D. & Collaborators, H. 2016. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*, 316, 1279-88.
- Schönenberger, S., Uhlmann, L., Hacke, W., Schieber, S., Mundiyanapurath, S., Purucker, J. C., Nagel, S., Klose, C., Pfaff, J., Bendszus, M., Ringleb, P. A., Kieser, M., Möhlenbruch, M. A. & Bösel, J. 2016. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial Conscious

- Sedation vs General Anesthesia and Early Neurological Improvement in Stroke Conscious Sedation vs General Anesthesia and Early Neurological Improvement in Stroke. *JAMA*, 316, 1986-1996.
- Schroder, J. & Thomalla, G. 2016. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. *Front Neurol*, 7, 245.
- Simonsen, C. Z., Yoo, A. J., Sørensen, L. H., Juul, N., Johnsen, S. P., Andersen, G. & Rasmussen, M. 2018. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation on Infarct Growth and Outcomes in Stroke Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation on Infarct Growth and Outcomes in Stroke. *JAMA Neurology*, 75, 470-477.
- Thomalla, G., Simonsen, C. Z., Boutitie, F., Andersen, G., Berthezene, Y., Cheng, B., Cheripelli, B., Cho, T.-H., Fazekas, F., Fiehler, J., Ford, I., Galinovic, I., Gellissen, S., Golsari, A., Gregori, J., Günther, M., Guibernau, J., Häusler, K. G., Hennerici, M., Kemmling, A., Marstrand, J., Modrau, B., Neeb, L., Perez de la Ossa, N., Puig, J., Ringleb, P., Roy, P., Scheel, E., Schonewille, W., Serena, J., Sunaert, S., Villringer, K., Wouters, A., Thijs, V., Ebinger, M., Endres, M., Fiebich, J. B., Lemmens, R., Muir, K. W., Nighoghossian, N., Pedraza, S. & Gerloff, C. 2018. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. 379, 611-622.
- van de Graaf, R. A., Samuels, N., Mulder, M., Erulp, I., van Es, A., Dippel, D. W. J., van der Lugt, A., Emmer, B. J. & Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Registry, I. 2018. Conscious sedation or local anesthesia during endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Neurology*, 91, e19-e25.
- Veltkamp, R. 2012. *S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls* [Online]. www.dgn.org/leitlinien: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Accessed 10.03 2018]
- Warlow, C., Sudlow, C., Dennis, M., Wardlaw, J. & Sandercock, P. 2003. Stroke. *The Lancet*, 362, 1211-1224.
- Wu, O., Koroshetz, W. J., Ostergaard, L., Buonanno, F. S., Copen, W. A., Gonzalez, R. G., Rordorf, G., Rosen, B. R., Schwamm, L. H., Weisskoff, R. M. & Sorensen, A. G. 2001. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Stroke*, 32, 933-42.
- Yaghi, S., Herber, C., Boehme, A. K., Andrews, H., Willey, J. Z., Rostanski, S. K., Siket, M., Jayaraman, M. V., McTaggart, R. A., Furie, K. L., Marshall, R. S., Lazar, R. M. & Boden-Albala, B. 2017. The Association between Diffusion MRI-Defined Infarct Volume and NIHSS Score in Patients with Minor Acute Stroke. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 27, 388-391.

9. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Hendrik Buhk danke ich sehr für die Begleitung meiner Dissertation, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Anmerkungen.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Fabian Flottmann danke ich besonders für die exzellente Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation. Durch seine ausgezeichneten Ideen, das konstruktive Hinterfragen sowie das mehrfache Korrekturlesen trug er maßgeblich zum Gelingen bei.

Mein Dank gilt außerdem meiner Lebenspartnerin Annika, die mich während des gesamten Studiums unterstützt hat und mir immer emotionalen Rückhalt gegeben hat. Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und auch bei dieser Dissertation tatkräftig zur Hilfe standen.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

11. Eidesstattliche Versicherung

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: