



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des
Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Claus Zimmer)

**Thrombektomie mittels Stentretreiver: Ein neues Therapieverfahren des akuten
ischämischen Schlaganfalls am Klinikum rechts der Isar**

Fabian Alexander Kober

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	
1.	Prof. Dr. Claus Zimmer
2.	apl. Prof. Dr. Achim Berthele

Die Dissertation wurde am 14.09.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2017 angenommen.

Teile dieser Arbeit wurden vorveröffentlicht in:

Schwaiger BJ(1), **Kober F**, Gersing AS, Kleine JF, Wunderlich S, Zimmer C, Poppert H, Prothmann S., *The pREset Stent Retriever for Endovascular Treatment of Stroke Caused by MCA Occlusion: Safety and Clinical Outcome*. Clin Neuroradiol. 2014 Aug 12.[119]

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
VORWORT	7
1.EINLEITUNG	8
1.1 SCHLAGANFALL	8
1.2 SCHLAGANFALLBILDGEBUNG	9
1.3 SCHLAGANFALLTHERAPIE	10
1.3.1 <i>Basistherapie</i>	11
1.3.2 <i>Systemische Thrombolyse</i>	11
1.3.3 <i>Intraarterielle Thrombolyse</i>	14
1.3.4 <i>Bridging-Therapie</i>	15
1.3.5 <i>Mechanische Rekanalisation</i>	16
1.3.6 <i>Sekundärprophylaxe</i>	23
1.3.7 <i>Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen</i>	24
1.3.8 <i>Rehabilitation</i>	24
1.4. AKTUELLE STUDIENLAGE.....	24
1.4.1. <i>Frühe Studien</i>	24
1.4.2. <i>Neue Ära der Stentretreiverstudien</i>	26
2. FRAGESTELLUNG	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	29
3.2 VORGEHENSWEISE BIS ZUR MECHANISCHEN REKANALISATION	29
3.3 TECHNISCHE VORGEHENSWEISE WÄHREND DER MECHANISCHEN REKANALISATION	30
3.4 BEURTEILUNG DES REKANALISATIONSERGEBNISSES.....	32
3.5 NACHUNTERSUCHUNGEN UND OUTCOME.....	33
3.5.1 <i>Radiologische Nachuntersuchungen</i>	33
3.5.2 <i>Outcome</i>	34
3.6 DATENERFASSUNG	35
3.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
4. ERGEBNISSE	39
4.1 ALLGEMEINE AUSWERTUNG.....	39
4.1.1 <i>Patientencharakteristika</i>	39

4.1.2 Gefäßterritorium	41
4.1.3 Materialeinsatz.....	41
4.1.4 Rekanalisationsergebnis.....	43
4.1.5 Komplikationen	43
4.1.6 Outcome	47
4.2 SUBGRUPPENANALYSE	50
4.2.1 Gefäßverschlüsse.....	50
4.2.2 Rekanalisationserfolg <i>TICI 2b/3 vs. TICI 0/1/2a</i>	54
4.2.3 Eingesetzter Stentriever	60
4.2.4 Komplikationen	64
4.2.5. <i>Gutes längerfristiges Ergebnis vs. schlechtes längerfristiges Ergebnis</i>	69
4.2.6 <i>Entwicklung über die Jahre 2008 bis 2014</i>	70
5. DISKUSSION	72
5.1 ERGEBNISDISKUSSION	72
5.1.1 <i>Zeitdauer von Symptombeginn bis Beginn der Therapie</i>	73
5.1.2 <i>Rekanalisation</i>	74
5.1.3 <i>Outcome</i>	81
5.1.4. <i>Vergleich mit neuen Stentrieverstudien</i>	86
5.2 DISKUSSION DER METHODIK	88
5.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	90
5.3.1 <i>Gegensatz zwischen gutem Rekanalisationsergebnis und schlechtem Outcome</i>	90
5.3.2 <i>Selektionskriterien und Scoring-Systeme</i>	91
5.3.3 <i>Zu erwartende Entwicklungen in der Schlaganfalltherapie</i>	92
5.3.4 <i>Derzeit laufende und zukünftige Studien</i>	93
6. ZUSAMMENFASSUNG	95
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
8. TABELLENVERZEICHNIS	100
9. LITERATURVERZEICHNIS	102
10. ANHANG	120

Abkürzungsverzeichnis

ACOA	Arteria communicans anterior
BA	Arteria basilaris
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CCT	kranielle Computertomographie
CMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusionswichtung
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery
HI	hämorrhagische Infarzierung
ICA	Arteria carotis interna
ICH	intrakranielle Hämorrhagie
IVT	intravenöse Thrombolyse
MCA	Arteria cerebri media
MW	Mittelwert
mRS	modifizierte Rankin Skala
MTT	mittlere Transitzeit
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PCOM	Arteria communicans posterior

PCR	Phenox Clot Retriever
PH	parenchymales Hämatom
PPST	Penumbra Pivotal Stroke Trial
PWI	Perfusionswichtung
rdI	(Klinikum) rechts der Isar
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SICH	symptomatische intrakranielle Blutung
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TTP	time to peak
VA	Arteria vertebralis (engl. vertebral artery)

Vorwort

Lange Zeit war die Therapie eines akuten ischämischen Schlaganfalls nur auf wenige Optionen begrenzt, welche leider nur ein mäßiges Outcome aufwiesen. Erst mit der Einführung endovaskulärer Therapieoptionen konnten deutliche Fortschritte gemacht werden. Über Jahre fehlte eindeutige Evidenz, dass Stentretreiver der konventionellen Therapie ebenbürtig oder sogar überlegen sind, sodass sie lange Zeit eher zurückhaltend eingesetzt wurden. Wie man in dieser Arbeit jedoch sehen kann, wurden rasante Fortschritte gemacht und eindeutige Evidenz für diese endovaskuläre Therapieoption geschaffen. Die Daten dieser Arbeit wurden ab dem Beginn der Stentretreivertherapie 2008 bis Ende 2014 erhoben. Die großen Studien, welche die signifikante Überlegenheit der Stentretreiver bestätigten, wurden Anfang 2015 publiziert, sodass diese Arbeit von der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung beinahe überholt wurde. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich deswegen vor allem auf die Entwicklung dieser Therapieoption und vergleicht sie unter anderem mit anderen endovaskulären Therapien. Zum Ende dieser Arbeit werden die Ergebnisse jedoch auch in den Zusammenhang mit der aktuellen Studienlage gesetzt und ein Ausblick auf mögliche Entwicklungen gegeben.

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist die häufigste neurologische Erkrankung in Deutschland und spielt eine wichtige Rolle in den Gesundheitssystemen westlicher Industrienationen [126].

Im Jahr 2012 ereigneten sich in Deutschland circa 240.000 nach ICD-10 diagnostizierte Schlaganfälle [126]. Im gleichen Jahr starben in Deutschland ungefähr 20.000 Menschen an dessen Folgen. Somit ist der Schlaganfall nach Herz-Kreislaufkrankheiten und Krebs die dritthäufigste Todesursache [127].

Man unterscheidet zwei Arten des Schlaganfalls: den ischämischen und den hämorrhagischen Schlaganfall. Da sich diese Arbeit mit dem ischämischen Schlaganfall beschäftigt, der mit ungefähr 80% auch häufiger ist, wird nur auf diesen eingegangen [68].

Ein ischämischer Schlaganfall entsteht durch einen akuten Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes, was in einer Minderversorgung des Hirngewebes resultiert. Es hat sich bewährt, die Ursachen gemäß der so genannten TOAST-Klassifikation in eine makroangiopathische, mikroangiopathische, kardial embolische, andere bekannte oder unklare Genese einzuteilen [9]. Am häufigsten ist laut des Erlanger Schlaganfall Registers die kardioembolische Genese mit 30% gefolgt von der mikroangiopathischen Genese mit 26% [68].

Der abrupte Abfall der Durchblutung des betroffenen Hirngewebes führt zum Ausbleiben der elektrischen Aktivität der Neuronen und kann, wenn der Blutfluss für weitere fünf bis zehn Minuten sistiert, durch Zusammenbruch des Membranpotenzials und Einströmen von Natrium, Wasser und Kalzium zu irreversiblen Schäden und dem Untergang der Zelle führen. Die Ischämie ist jedoch selten komplett, da eine gewisse Restperfusion durch Kollateralf Gefäße häufig gegeben ist [16].

Im ischämischen Gefäßbett lassen sich somit zwei Zonen unterscheiden: zum einen der Infarktkern, in dem der Blutfluss zu gering ist um die ATP-abhängige Ionenpumpe weiterhin zu betreiben und zum anderen die sogenannte Penumbra, die sich um den Infarktkern herum bildet. In der Penumbra kann die Ionenpumpe zwar noch arbeiten, es liegen jedoch schon funktionelle Störungen vor. Dieses Areal kann über mehrere Stunden stabil sein, die Kollateralisierung ist jedoch meist nicht ausreichend um dieses Gewebe dauerhaft zu versorgen. So geht auch die Penumbra mit der Zeit in irreversibel geschädigtes Hirngewebe über [16]. Schlaganfalltherapien, sei es die systemische Lyse oder intraarterielle Verfahren, zielen darauf ab, soviel Gewebe wie nur möglich in der Penumbra zu retten.

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls [94]. Der Schlaganfall und dessen angemessene Therapie wird somit auch in der Zukunft eine immer größere Rolle spielen, da das Durchschnittsalter in Deutschland auf Grund der steigenden Lebenserwartung zunimmt. Schon heute sind über 50% der betroffenen Patienten älter als 75 [144]. Es ist also zu befürchten, dass trotz präventiver Maßnahmen die Inzidenz und Prävalenz des Schlaganfalls weiterhin ansteigen wird.

Zudem sind die finanziellen Auswirkungen nicht zu unterschätzen. Es ist anzunehmen, dass in Deutschland ungefähr 108 Milliarden Euro für die Behandlung von Schlaganfallpatienten in den nächsten 20 Jahren aufgebracht werden müssen [66].

Somit ist es verständlich, dass viel Geld und Mühe in die Erforschung des Schlaganfalls gesteckt wird und intensiv an neuen effektiven Behandlungsmöglichkeiten geforscht wird.

In den letzten 20 Jahren zeigten sich in diesem Gebiet sehr große Fortschritte. Während es früher nur möglich war den Hirninfarkt symptomatisch zu behandeln und die Behandlung hauptsächlich auf die Rehabilitation und die Prävention abzielte, stehen heute mehrere Therapieverfahren zu Verfügung, die auf kausaler Ebene ansetzen.

1.2 Schlaganfallbildgebung

Eine Grundsäule der Schlaganfallbildgebung stellt die kraniale Computertomographie (cCT) dar. Ihr kommt vor allem in der akuten Phase eine große Bedeutung zu. Nationale und internationale Leitlinien fordern eine native cCT als Basisbildgebung bei einem akuten Schlaganfall, da mit hoher Sensitivität eine Blutung erkannt werden kann und somit eine der wichtigsten Kontraindikationen für die intravenöse Lysetherapie [10, 14]. Außerdem besteht die Möglichkeit, Frühinfarktzeichen wie verstrichene Sulci, eine verminderte Mark-Rinden-Differenzierung oder verstrichene Basalganglien zu erkennen. Diese Zeichen sprechen für einen irreversiblen Gewebeuntergang und sind somit Prädiktoren für ein schlechtes Outcome [4]. Auch fällt oft das hyperdense Mediazeichen auf, was hochspezifisch für einen Thrombus im Gefäßlumen ist. Die Sensitivität ist mit 30% jedoch sehr gering [141].

Eine wertvolle Erweiterung der Schlaganfallbildgebung ist die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT). Damit können Informationen über das Ausmaß einer Ischämie, den Gefäßstatus und vor allem über Gewebe gewonnen werden, das potenziell noch zu retten ist: die bereits erwähnte Penumbra. Wichtige Sequenzen eines Schlaganfall-MRTs sind: die Diffusionswichtung (DWI), die Perfusionwichtung (PWI), die T2-Stern-Wichtung zur Erkennung von Blutungen, eine konventionelle FLAIR, T2-Wichtung und eine MR-Angiographie [57]. Die DWI ermöglicht eine zuverlässige Erkennung ischämischen

Hirngewebes und ist sensitiver als die cCT [38]. Durch die Perfusionswichtung können verschiedene Parameter wie der zerebrale Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV), die mittlere Transitzeit (MTT) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität (TTP) bestimmt werden. Diese Parameter sind wichtig für die Bestimmung einer relevanten Hypoperfusion und für die Ermittlung der Penumbra als Mismatch zwischen Perfusions- und Diffusionssequenzen. Der Infarktkern stellt sich als diffusionsgestörtes Areal dar, in dem sich bereits ein zytotoxisches Ödem gebildet hat und die Penumbra als Perfusionsdefizit, welches aber durch eine Rekanalisation noch zu retten ist [116].

Auch in der Computertomographie können mittels CT-A der Gefäßstatus und mittels CT-Perfusion die gleichen Parameter wie in der Perfusionswichtung der MRT erhoben werden [65]. Analog zum PWI-DWI-Mismatch kann zur Identifikation des Infarktkerns ein verringertes CBV und zur Identifikation der Penumbra eine erhöhte MTT herangezogen werden [140].

Die Neurosonographie oder die digitale Subtraktionsangiographie spielen in der Akutdiagnostik nur eine untergeordnete Rolle, können jedoch im weiteren Verlauf wertvolle Hinweise für die Ätiologie des Schlaganfalls erbringen.

1.3 Schlaganfalltherapie

Der Schlaganfall ist ein akuter medizinischer Notfall, dessen Auftreten schnelles und kompetentes Handeln erfordert. Dies kann vor allem in spezialisierten Schlaganfallzentren, sogenannten Stroke-Units, bewerkstelligt werden. Die Aufnahme und Behandlung in solchen Spezialstationen verbessert die Prognose des Patienten hinsichtlich des klinischen Outcomes, der Mortalität und der Pflegebedürftigkeit [3, 129].

Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie setzt sich die Behandlung eines Schlaganfallpatienten aus fünf Bestandteilen zusammen [14]:

- Basistherapie
- Spezifische Akuttherapie (intravenöse & intraarterielle Verfahren)
- Frühe Sekundärprophylaxe
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Frühe Rehabilitation

1.3.1 Basistherapie

Eine adäquate Behandlung und Erhaltung von Vitalparametern sowie eine Behandlung entgleister physiologischer Parameter bilden die Basis der Schlaganfalltherapie. Erst danach kann mit der spezifischen Therapie begonnen werden. Eine Übersicht über die etablierten Therapiekonzepte zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Übersicht über die Basistherapie eines Schlaganfalls [14]

System	Therapie
Systemisch	Konsequente Blutzuckersenkung ab einem Serumglukosespiegel > 200 mg/dl Verabreichung antipyretischer Substanzen ab einer Körpertemperatur $\geq 37,5$ ° C Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes und ggf. Substitution
Kardial	Behandlung von Herzrhythmusstörungen Optimierung der kardialen Auswurfleistung Vermeidung von Blutdruckschwankungen Blutdruck-Zielwerte für die ersten 72h: - vorbestehender Normotonus: 160-180 / 90-100 mmHg - vorbestehender Hypertonus: 180 / 100-105 mmHg
Pulmonal	Oxygenierung Frühe Intubation bei pathologischen Atemmustern

1.3.2 Systemische Thrombolyse

Das Ziel einer thrombolytischen Therapie ist es, in der Frühphase eines ischämischen Schlaganfalls die Zirkulation durch die Wiedereröffnung von verschlossenen Gefäßen wiederherzustellen und somit zumindest reversibel geschädigte Neurone der Penumbra zu erhalten.

Schon 1958 berichteten Sussmann et al. von drei Patienten mit Gefäßverschlüssen im Karotisstromgebiet, welche mit intravenösen Gaben von Plasmin behandelt wurden [131].

Jedoch dauerte es noch lange bis die intravenöse Thrombolyse die Standardtherapie des akuten Schlaganfalls wurde. Erst 1996 wurde von der FDA in den USA der Einsatz von rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA, Alteplase) zugelassen.

Eine große, randomisierte, vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) mit 624 Patienten durchgeführte Studie hatte im Vorfeld den positiven Effekt der intravenösen Behandlung auf das Outcome nach drei Monaten nachgewiesen [2].

In der Europäischen Union wurde Alteplase erst 2002 unter der Bedingung zugelassen, dass weitere randomisiert kontrollierte Studien durchgeführt werden, um noch mehr Evidenz zu erhalten [138]. Eine 2014 im Lancet publizierte Metaanalyse der größten randomisierten Studien zur i.v. Lyse mit Alteplase bestätigte nochmals den signifikanten Einfluss auf ein gutes Outcome, wenn die Therapie in den ersten 4,5 Stunden verabreicht wird [35].

Jedoch birgt diese Behandlung mehrere Nachteile. Erstens bestehen viele Kontraindikationen für den Einsatz von Alteplase, die vor allem im Zusammenhang mit einem erhöhten Blutungsrisiko stehen. Diese kann man Tabelle 2 entnehmen [2, 32, 50].

Tabelle 2. Kontraindikationen der systemischen Lysetherapie [2, 32, 50]

Kontraindikationen	
Absolut	Relativ
<ul style="list-style-type: none"> - Unsicherer Zeitbeginn - Koma - Komplette Hemiplegie mit fixierter Blickdeviation - Epileptischer Anfall bei Beginn des Schlaganfalls - Verdacht einer septischen Embolie - Unkontrollierbare Hypertonie (> 185 mm Hg systolisch / >110 mmHg diastolisch) - Bekannte hämorrhagische Diathese - Heparin in letzten 48 Stunden und aPTT über Norm - Thrombozytenzahl < 100.000/μl - INR >1,7 unter Antikoagulation - Nachweis einer subarachnoidalen Blutung - Blutglukose < 50 oder > 400 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - Schweres Schädel-Hirn-Trauma in den letzten drei Monaten - Akute innere Blutungen, Gastro-duodenale Ulkuskrankheit - Intrakranielle Neoplasien, Malformationen, Aneurysmata - Intrakranielle oder intraspinale OP in den letzten drei Monaten - Kurz zurückliegende Entbindung, Punktion eines nicht kompressibaren Gefäßes (z.B. Arterie) - Schlaganfall in den letzten drei Monaten - Alter > 80 - NIHSS > 22 - Intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte

Zweitens steigt bei lysierten Patienten durch die Beeinflussung der Blutgerinnung das Risiko einer symptomatischen hämorrhagischen Transformation des Infarktareals laut Hacker et al. von 1,1% bei nicht lysierten Patienten auf 5,9% [48].

Drittens wird das Auftreten eines Angioödems des Mund- und Rachenraumes beschrieben, welches jedoch meist eine eher milde Symptomatik aufweist und vermehrt bei Patienten auftritt, welche im Vorfeld ACE-Hemmer eingenommen hatten [56]. Es sind aber auch ausgeprägtere anaphylaktische Reaktionen auf Alteplase bekannt [93, 108].

Viertens ist ein gutes Outcome stark von dem Gefäßverschlusßmuster abhängig. So wurde im Rahmen einer Studie von Saqqur et al. festgestellt, dass je distaler ein Gefäß liegt, die Chance, eine vollkommene Perfusion wieder herzustellen, umso höher ist. So wurde von einer vollkommenen Rekanalisation in 44% der distalen Mediaverschlüsse berichtet, im Gegensatz zu 30% der proximalen Mediaverschlüsse, 27% der Carotis T-Verschlüsse und nur 6% der terminalen Arteria carotis interna-Verschlüsse. Ein wichtiger Grund dafür ist die höhere Thrombuslast proximal gelegener Gefäße [110].

Fünftens ist die Größe des Thrombus ein wichtiger Faktor. Riedel et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Thromben, die länger als 8 Millimeter sind, von einer systemischen Lyse nicht aufgelöst werden können, wohingegen bei Thromben, die kürzer als 5 Millimeter sind, gute Ergebnisse zu erwarten sind [105].

Sechstens und am wichtigsten gilt es jedoch zu erwähnen, dass die intravenöse Thrombolyse nur zu guten Ergebnissen führt, wenn sie in einem gewissen Zeitfenster appliziert wird, welches anfangs mit der FDA Zulassung auf drei Stunden begrenzt wurde. In einer Aktualisierung ihrer Leitlinien erhöhte 2008 die European Stroke Organisation den maximalen Zeitraum auf 4,5 Stunden, nachdem die große multizentrische randomisierte ECASS-3 Studie auch bei Applikation des Medikaments zwischen drei und viereinhalb Stunden nach Symptombeginn einen signifikanten Nutzen nachgewiesen hatte [49].

Eine von Hacke et al. durchgeführte Analyse von sechs klinischen Studien zeigte auf, dass nach 4,5 Stunden die Anzahl der Patienten, die eine vollkommene Remission erlangen, stark abfällt. So beträgt laut Hacke die Odds-Ratio für ein gutes klinisches Ergebnis nach drei Monaten im Vergleich mit der Placebogruppe für 0-90 Minuten 2,81, zwischen 90 und 180 Minuten nur noch 1,55 und für 271-360 Minuten lediglich noch 1,2 [48]. Diese Aussage bestätigt auch eine von Lees et al. durchgeführte Metaanalyse mehrerer klinischer Studien [71]. Man kann also feststellen, dass die Zeit bis zum Therapiebeginn, die in der englischsprachigen Literatur als „door to needle time“ bezeichnet wird, einer der ausschlaggebendsten Faktoren für ein gutes klinisches Ergebnis bei Einsatz der intravenösen Lyse ist. Dies wurde von Saver et al. mit einer großen Literaturrecherche belegt und mit folgendem Satz auf den Punkt gebracht: Time is brain [113]!

Eine sinnvolle Möglichkeit, die Effektstärke der Therapie abzubilden ist die Angabe der sogenannten „Number needed to treat“. Diese ist bei der intravenösen Lyse aus den bereits genannten Gründen stark zeitabhängig. So beträgt sie zwischen 0 und 90 Minuten 3,6 Patienten, zwischen 91 und 180 Minuten 4,2, zwischen 181 und 270 5,9 und bei einem Therapiebeginn zwischen 271 und 360 bereits 19,3 Patienten. Die „Number needed to harm“

nimmt konsekutiv von 65 auf 14 ab. Somit ist die Wahrscheinlichkeit größer, Patienten ab 271 Minuten zu schaden als ihnen zu helfen [70].

Lange Zeit konnte Alteplase in Deutschland innerhalb des verlängerten Zeitraums von bis zu 4,5 Stunden nur außerhalb der offiziellen Zulassung eingesetzt werden. Seit 2011 hat Boehringer Ingelheim jedoch die erweiterte Zulassung für Actiylse (=Alteplase) in den meisten europäischen Ländern, auch in Deutschland [20].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass mit der systemischen Thrombolyse eine ausgiebig untersuchte Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht, die nachweislich einen positiven Effekt auf das Outcome des Patienten hat. Sie weist aber auch viele Limitationen auf und kommt somit letztendlich nur jedem achten Patienten zugute [2].

1.3.3 Intraarterielle Thrombolyse

Die grundlegende Idee der intraarteriellen Lyse war es, das thrombusauflösende Agens am „Ort des Geschehens“ entweder proximal oder direkt im Blutgerinnsel über einen Mikrokatheter zu applizieren. Somit lässt sich einerseits die Konzentration des Mittels vor Ort erhöhen und andererseits durch die insgesamt geringere Gesamtdosis das Auftreten systemischer Nebenwirkungen gegebenenfalls verringern.

Schon 1981 beschäftigte sich Hermann Zeumer mit der lokalen intraarteriellen Thrombolyse und legte mit seiner Forschung den Grundstein für die interventionelle Schlaganfallbehandlung, da erstmals gezeigt wurde, dass eine kausale lokale Therapie möglich ist [143].

Eine der ersten größeren klinischen Studien zu diesem Vorgehen war 1997 die PROACT I Studie. Dabei wurde der intraarterielle Einsatz von rekombinant hergestellter Prourokinase (r-proUK) direkt in den Thrombus innerhalb der ersten sechs Stunden bei M1 und M2 Verschlüssen mit einem Kochsalz-Placebo verglichen. Alle Patienten erhielten zusätzlich intravenös Heparin. In der r-proUK-Gruppe konnte ein besseres Rekanalisationsergebnis festgestellt werden: so kam es bei 57,7% der Behandlungen zu einer Eröffnung des Gefäßes im Gegensatz zu 14,3% in der Placebogruppe. Das Patientenkollektiv war jedoch zu klein, um statistisch signifikante Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen [31]. Die darauffolgende ähnlich konzipierte PROACT II Studie schloss mehr Patienten ein und wies wiederum ein besseres Rekanalisationsergebnis in der intraarteriellen Lysegruppe und auch ein besseres

Outcome nach 90 Tagen nach [42]. Jedoch gilt hier zu erwähnen, dass in den PROACT-Studienreihen niedrig dosiertes intravenöses Heparin eingesetzt wurde und nicht intravenöse Alteplase, welches sonst der Standard bei einer systemischen Lysetherapie ist.

Andere Studien zeigten, dass intraarteriell verabreichte Lyse nur bei Verschlüssen der vorderen Stromgebiete bessere Ergebnisse als die systemische Lyse aufweist. Bei Basilarisverschlüssen konnte eine Überlegenheit nicht nachgewiesen werden [74]. Trotzdem beschäftigten sich viele Studien mit dem Einsatz der intraarteriellen Lyse im hinteren Stromgebiet [24, 34, 118], da die Mortalität ohne erfolgreiche Rekanalisation über 80% beträgt [74].

Einer der größten Nachteile der intraarteriellen Thrombolyse ist das erhöhte Risiko einer intrakraniellen Blutung. So zeigten sich bei 10% der von Furlan et al. untersuchten Patienten symptomatische Hirnblutungen, welche mit einer hohen Mortalität von 82% vergesellschaftet waren [42]. Im Allgemeinen bestehen ähnliche Gegenanzeigen für den Einsatz einer intraarteriellen Lyse wie bei der systemischen Lyse (siehe Tabelle 3).

In anderen Studien wurde außerdem die Kombination von intraarterieller Lyse und Ultraschall untersucht [78, 135]. Durch die entstehenden Vibrationen erhoffte man sich eine Auflockerung des Thrombus und somit eine größere Angriffsfläche für das lytische Agens. Dieser Thematik nahm sich auch die IMS II Studie an, in der Patienten mit intravenöser rtPA Lyse und darauffolgend mit intraarterieller Lyse in Kombination mit dem EKOS Ultraschallkatheter behandelt wurden. Im Vergleich mit der intraarteriellen rt-PA Gabe über einen konventionellen Mikrokatheter konnten mit dem EKOS-System tendenziell bessere Rekanalisationsraten erreicht werden, die Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant [135].

Insgesamt kann man feststellen, dass einige Patienten von der Behandlung mit intraarterieller Lyse profitieren können, sie bei fehlender Zulassung jedoch ein individueller Heilversuch bleibt und auch im Klinikum rechts der Isar nur eine untergeordnete Rolle gespielt hat. Allenfalls wurde sie ergänzend zu einer mechanischen Rekanalisation eingesetzt.

1.3.4 Bridging-Therapie

Eine wichtige Rolle spielt die sogenannte Bridging-Therapie. Dies bedeutet, dass Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, so schnell wie möglich der systemischen Lysetherapie zugeführt werden, sich danach jedoch noch ein intravasaler Therapieversuch anschließt. Entscheidend ist das Bridging vor allem bei Patienten, die aus einem Krankenhaus ohne endovaskuläre Therapiemöglichkeit in ein Krankenhaus der Maximalversorgung zur

mechanischen Rekanalisation verlegt werden. Das entspricht dem in einigen Publikationen propagierten „drip, ship and retrieve“-Konzept [37, 98].

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dieser Thematik, wobei vor allem die Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Studie und die Interventional Management of Stroke (IMS) Studienreihe zu erwähnen sind [5, 73].

In der 1999 publizierten EMS Studie wurden Patienten verglichen, welche intraarteriell über einen Mikrokatheter maximal 20 mg rt-PA verabreicht bekamen. Ein Teil erhielt davor intravenös 0,6 mg/kg (max. 60 mg) rt-PA, wohingegen der andere Teil nur ein Placebo bekam. Trotz erhöhter Wiedereröffnungsrate der Gefäße konnte kein signifikanter Unterschied im primären klinischen Outcome noch im längerfristigen funktionellen Ergebnis festgestellt werden [73].

Die IMS I Studie untersuchte den Erfolg von kombinierter i.v. und i.a. Lyse und verglich die Ergebnisse mit den Ergebnissen der NINDS Studie. Es konnte zwar ein signifikant besseres klinisches Ergebnis im Vergleich mit der NINDS Placebogruppe festgestellt werden, jedoch wiederum nicht im Vergleich mit der i.v. Lyse Gruppe. Außerdem wurde ein erhöhtes Risiko einer symptomatischen Hirnblutung im Vergleich mit der Placebogruppe beschrieben [5]. In der vorzeitig abgebrochenen IMS III Studie wurden Patienten entweder in eine Gruppe mit alleiniger systemischer Lyse oder in eine Gruppe mit anschließender endovaskulärer Therapie eingeteilt. Obwohl in dem „Bridging“-Arm bis zu 40% bessere Rekanalisationsraten erzielt wurden konnte im Hinblick auf das längerfristige Outcome kein signifikanter Nutzen gesehen werden [25].

1.3.5 Mechanische Rekanalisation

1.3.5.1 Allgemeine Informationen

Da die bisher vorgestellten Therapien vielen Einschränkungen unterworfen sind, die vor allem im Zusammenhang mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder dem eng gefassten zeitlichen Rahmen stehen, wurde weiter nach anderen Möglichkeiten zur Schlaganfalltherapie gesucht. Mit der Erforschung und Entwicklung sogenannter Thrombektomiesysteme wurde die Behandlung des Schlaganfalls um eine vielversprechende Option erweitert.

Diese Geräte werden ähnlich der intraarteriellen Lyse interventionell durch den Neuroradiologen über einen arteriellen Zugang, meist die Arteria femoralis, mit Hilfe eines Führungs- und Mikrokatheters bis zum Thrombus vorgeschoben. Anschließend wird versucht, den Thrombus durch mechanische Manipulation zu entfernen und somit die zerebrale Blutversorgung wiederherzustellen. Die mechanische Rekanalisation wird heutzutage

entweder alleine oder zusätzlich mit den anderen schon vorgestellten Therapieoptionen, oft auch in Verbindung mit einem i.v. Lyse-Bridging, für die Behandlung eines akuten ischämischen Insults verwendet. Die wichtigsten Vorteile sind:

- Verringerung des Einsatzes von chemischen thrombusauflösenden Substanzen und somit des Hirnblutungsrisikos
- Verlässliche Eröffnung von großen Gefäßen (distale Arteria carotis interna, proximale Arteria cerebri media)
- Durch mechanische Manipulation Vergrößerung der Thrombusoberfläche an der lysierende Agenzien angreifen können
- Einsatz in erweitertem Zeitfenster von 8 Stunden möglich (Zum Vergleich: Systemische Lyse 4,5 Stunden, Intraarterielle Lyse 6 Stunden)
- Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Lyse möglich (siehe Tabelle 2)
- Einsatz nach erfolgloser i.v. Lysetherapie möglich
- Meist schnellere Wiedereröffnung des Gefäßes als bei anderen Verfahren [91, 92]

Jedoch birgt auch diese Methode Nachteile, welche im schlimmsten Fall zum Tod führen können:

- Blutungen der Punktionsstelle
- Interventionell verursachte arterielle Dissektionen, Vasospasmen, Gefäßrupturen, intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen
- Thrombusdispersion in initial nicht betroffene Gefäßabschnitte
- Zeitverzögerung bei Mobilisierung des Interventionsteams oder eventuelle Verlegung an anderes Klinikum [12, 91]

Allgemein basieren die einsetzbaren Systeme auf einem der drei Grundprinzipien: Thrombusaspiration, Thrombusextraktion oder Thrombusfragmentierung. Weiterhin teilt man sie noch anhand des Wirkortes auf: sie setzen entweder proximal, distal oder direkt „on the spot“ am Thrombus an.

Bisher sind nur vier Systeme von der FDA zugelassen: das Merci, das Penumbra, das Trevo und das Solitaire-System. Jedoch gibt es noch viele andere Geräte, welche in Deutschland die CE-Kennzeichnung haben. Hier wäre zum Beispiel das pREset-System zu nennen.

1.3.5.2 Ältere Thrombektomiesysteme

1.3.5.2.1 Merci System

Das Merci Device (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) wurde als Erstes dieser neuen Geräte 2004 von der FDA zugelassen. Die FDA berief sich auf die im Vorfeld gelaufene Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI)-Studie, im Rahmen derer 141 Patienten auf Effizienz und Sicherheit dieser Methode untersucht wurden [125].

Das Merci Device ist ein aus einer Nickel-Titan-Legierung namens Nitinol hergestelltes Drahtkonstrukt, das nach Verlassen des Mikrokatheters eine helikale, beinahe korkenzieherartige Form annimmt. Mit Hilfe eines Führungskatheters mit aufblasbarem Ballon lässt sich proximal des Thrombus das Gefäß verschließen. Auf diese Weise lässt sich der Blutfluss beim Zurückziehen des Thrombus unterbinden und durch Aspiration sogar umkehren und somit unter anderem das Risiko einer Thrombusverschleppung minimieren [45].

Das Merci Device wird über einen femoralen Zugang mit Hilfe eines Führungs- und eines Mikrokatheters distal des Thrombus platziert. Die Lage wird durch eine Kontrastmittelinjektion kontrolliert und anschließend wird das System teilweise entfaltet und über den Thrombus gezogen. Durch Drehen des Einholdrahtes wird versucht den Thrombus zu fassen und ihn unter zusätzlicher Aspiration am Ballonkatheter zu bergen. Es gibt verschiedene Modelle, die je nach Gefäßbeteiligung oder zu erwartender Beschaffenheit des Thrombus ausgewählt werden können. So gibt es verschiedene Einholddrahte mit unterschiedlichen Durchmessern, z.B. X5 mit 0,10 mm oder X6 mit 0,13 mm [28].

Am Klinikum rechts der Isar findet das Merci-Device im Gegensatz zu den USA mittlerweile keine häufige Anwendung mehr. Relevant ist es jedoch nicht nur aus historischer Sicht, sondern auch für das Verständnis der vielen Studien mit diesem System, welche den Einzug der mechanischen Thrombektomie in die Schlaganfalltherapie geebnet haben [75, 124, 125].

Zudem werden in weiteren Studien die neueren Thrombektomiegeräte mit dem älteren Merci-System verglichen. Hier sind zum Beispiel die SWIFT-Studie mit dem Solitaire-Device und

die TREVO 2-Studie mit dem Trevo-Device zu nennen, auf die bei Besprechung der entsprechenden Retriever weiter eingegangen wird [90, 115].

1.3.5.2.2 Phenox Clotretreiver

Der Phenox Clotretreiver (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland) besteht aus einer zentralen Drahtstruktur, die von einer Vielzahl von senkrecht angeordneten weichen Nylon Filamenten umgeben ist. Es ähnelt mehr oder weniger einem Pfeiffenputzer. Auch dieses Gerät gibt es in verschiedenen Größen, was einen Einsatz in Gefäßen mit einem Durchmesser von 1 bis 6 mm ermöglicht. Bei größeren Gefäßen, zum Beispiel der Arteria carotis interna, empfiehlt der Hersteller den simultanen Einsatz zweier pCRS, die parallel zueinander distal des Thrombus freigesetzt werden können.

Eine Besonderheit dieses Gerätes ist, dass bei festeren Thromben, die durch alleinigen Phenox-Einsatz nicht entfernt werden können, das gleiche Device mit einem sogenannten „CAGE“ benutzt werden kann. Dies ist ein Nitinol-Drahtgeflecht, welches den proximalen Anteil der Nylonfilamente umgibt und somit mehr Kraft auf den Thrombus ausüben und die Mobilisation erleichtern kann [54].

In einer von Prothmann et al. im Klinikum rechts der Isar durchgeführten retrospektiven Studie konnte bei alleinigem Einsatz des Phenox-Retriervers eine Rekanalisationsrate von 55% erreicht werden [101].

1.3.5.2.3 Penumbra System

Das Konzept der Thrombusaspiration vertritt das Penumbra-System (Penumbra, Alameda, CA, USA), mit dessen Hilfe der Thrombus zerkleinert und direkt aus dem Gefäß abgesaugt werden kann. Ende 2007 erhielt das Penumbra System als zweites Rekanalisationsdevice die FDA-Zulassung.

Das System besteht aus zwei Hauptkomponenten: dem Reperfusionskatheter und dem sogenannten Separator. Der Reperfusionskatheter kann mit einer Pumpe verbunden werden, die eine ständige Aspiration durch ein bestehendes Vakuum von -20 inches Hg ermöglicht. Der Katheter ist in verschiedenen Größen erhältlich. Somit können sie an die unterschiedlichen Durchmesser der Zielgefäße, von unter 2 mm bis über 4 mm, angepasst werden.

Bei der Rekanalisation wird das System im Unterschied zu den anderen Devices proximal des Thrombus platziert. Nach Bestätigung der richtigen Lage durch Bildgebung wird der Separator, ein Metalldraht, in den Katheter eingelegt und bis zum Thrombus vorgeschoben.

Nach Einlegen des Separators kann dieser durch mehrmaliges Vorschieben und Zurückziehen in den Thrombus eindringen und ihn somit in kleinere Stücke zerteilen, gleichzeitig wird dadurch das Verstopfen des Katheters verhindert. Die Thrombusstücke können anschließend durch den angelegten Sog abgesaugt werden[21].

In der groß angelegten prospektiven Penumbra Pivotal Stroke Trial-Studie konnte bei 82% der Patienten eine Wiedereröffnung des Gefäßes erreicht werden mit einer 90 Tage Mortalität von 33% [95]. Eine Vielzahl anderer Studien berichtete von ähnlichen Ergebnissen [6, 46, 58, 62, 132].

1.3.5.3 Stentretreiver

Eine der neuesten Behandlungsmethoden ist der Einsatz von sogenannten Stentretreivern. Der Name setzt sich aus Stent und Retriever (to retrieve = zurückziehen) zusammen und erklärt eigentlich das Grundprinzip. Es wird ein Stent direkt in den Thrombus eingebracht und entfaltet. Das thrombotische Material wird so an die Gefäßwände und in den Stent gedrückt. Anschließend wird der Stent in geöffnetem Zustand durch das Gefäß zurückgezogen und über den Führungskatheter geborgen. Dies geschieht meist unter Aspiration am Führungskatheter, um einerseits die Bergung zu erleichtern und andererseits das Embolisationsrisiko zu senken.

Stents finden schon seit längerer Zeit Einsatz in der Schlaganfallbehandlung. So berichteten 1999 Phatouro et al. als Erste von einer erfolgreichen Behandlung eines akuten Basilarisinfarkts mit einem Stent [99]. In den darauffolgenden Jahren fanden vor allem selbstentfaltende Stents, wie zum Beispiel der Enterprise Stent (Codman & Shurtleff Inc., Raynham, MA, USA) oder der Wingspan Stent (Stryker Corporation, Kalamazoo, MI, USA) Einzug in die Schlaganfalltherapie. In der 2009 von Levy et al. publizierten prospektiven „Stent-Assisted Recanalization In Acute Stroke“ (SARIS) Studie wurde zum Beispiel von einer Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes in allen Fällen und einem guten klinischen Outcome bei 60% der Patienten berichtet [72].

Jedoch ist diese Behandlungsmethode mit einem großen Nachteil verbunden: die eingesetzten Stents können nicht wieder entfernt werden und sind somit einem höheren Reverschlussrisiko ausgesetzt. Um dies zu verhindern, muss bei den betroffenen Patienten eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung vorgenommen werden, was wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet ist. Dies trifft vor allem auf Patienten zu, die im Vorfeld schon eine i.v. Lyse erhalten hatten [109]. Diesen großen Nachteil umgeht man mit den Stentretreivern.

Die SAMMPRIS-Studie zeigte auf, dass bei intrakraniellen Stenosen eine konservative Therapie mittels aggressiver Thrombozytenaggregationshemmung und Minimierung des kardiovaskulären Risikoprofils dem Stenting, in dieser Studie mit dem Wingspan-Stent, deutlich überlegen ist. In der Stentgruppe kam es signifikant häufiger zu unerwünschten Ereignissen, wie einem Schlaganfall oder größeren Blutungen [33]. Nicht ablösbare Stents werden derzeit am Klinikum rechts der Isar nur noch eingesetzt wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgereizt sind.

Am Klinikum rechts der Isar werden Stentretreiver seit 2008 eingesetzt, wobei am häufigsten drei verschiedene Retriever benutzt wurden: Solitaire, Trevo und pREset. Auf die technischen Details wird im Folgenden näher eingegangen.

1.3.5.3.1 Solitaire

Das Solitaire Flow Restoration Instrument (Covidien/ev3, Dublin, Irland) ist ein aus Nitinol hergestellter selbstexpandierender Stent. Er kann nach Entfaltung wieder vollkommen eingefaltet und geborgen werden. Der Stent konnte in früheren Versionen auch vom restlichen System abgetrennt werden und somit im betroffenen Gefäßabschnitt verbleiben, was zum Beispiel bei atherosklerotischen Veränderungen indiziert sein kann. In den überarbeiteten, akutelleren Versionen ist dies nicht mehr möglich.

Er ist der erste von der FDA zugelassene Stentretreiver und kann in Deutschland unter der CE-Kennzeichnung eingesetzt werden. Zudem ist er in vier verschiedenen Größen erhältlich, so kann man zwischen einem Innendurchmesser von 4 und 6 mm und einer einsetzbaren Länge von 15, 20 oder 30 mm wählen. Dadurch ist laut Hersteller der Einsatz in Gefäßen mit minimal 2 mm und maximal 5,5 mm Durchmesser möglich. Die vier Millimeter Version kann über einen 0,021 inches Mikrokatheter und die sechs Millimeter Version über einen 0,027 inches Mikrokatheter eingebracht werden [1].

Da der Solitaire Stent schon seit 2008 in der Klinik Einsatz findet, gibt es viele Publikationen, die sich mit der Effizienz und Sicherheit dieses Instruments beschäftigen. Bei den meisten Veröffentlichungen handelt es sich primär um monozentrische Studien, die den Solitaire Stentretreiver bei einem Patientenkollektiv von 20 bis 56 Patienten einsetzten [27, 77, 81, 107]. Gesondert zu erwähnen gilt die von Saver et al. durchgeführte multizentrische Solitaire With the Intention For Thrombectomy (SWIFT)-Studie, welche den Einsatz des Merci mit dem Solitaire System verglich. Sie konnten ein signifikant besseres neurologisches Ergebnis nach 90 Tagen und auch eine niedrigere 90 Tage Sterblichkeit bei den mit dem Solitaire-Stent behandelten Patienten nachweisen [115]. In der 2013 veröffentlichten prospektiven STAR-Studie stellte sich heraus, dass über die Hälfte der behandelten Patienten bei gutem

Rekanalisationsergebnis und niedriger Komplikationsrate ein gutes neurologisches Outcome aufwiesen[96].

1.3.5.3.2 Trevo

Das Trevo Pro Device (Concentric Medical Inc., Mountain View, CA, USA) ist ein weiterer Nitinolstent, welcher in Gefäßen mit einem Innendurchmesser von 1,5 bis 3,5 mm eingesetzt werden kann. Der thrombusaufnehmende Teil des Stents ist 20 mm lang mit zusätzlich zwei spitz zulaufenden 10 mm messenden Enden. Der Durchmesser beträgt 4 mm. Das proximale sowie das distale Ende sind zur besseren Orientierung während des Eingriffs mit einem röntgendichten Marker ausgestattet. Eine Besonderheit des Trevo Devices ist, dass es mit einem hydrophilen Material überzogen ist, was die Reibungskräfte, die während der Intervention auftreten, reduzieren soll [88].

Das Trevo-System wurde bisher unter anderem 2012 von Nogueira et al. präklinisch an einem Tiermodell untersucht, welche einen effektiven Einsatz ohne erhöhtes Risiko einer Gefäßverletzung feststellten [88]. Das amerikanische Forscherteam führte 2012 die randomisierte TREVO 2 Studie durch, in der 88 Patienten mit dem Trevo Pro Device behandelt wurden und 90 Patienten mit dem Merci-Device. In der Trevo Gruppe traten insgesamt weniger prozedurale Komplikationen auf und auch das Rekanalisationsergebnis sowie das 90 Tage Outcome waren besser als in der Merci-Gruppe [90]. Eine weitere Forschungsgruppe um Jansen et al. kam mit der in Europa durchgeführten TREVO-Studie, bei der unter anderem die neuroradiologische Abteilung des Klinikums rechts der Isar teilnahm, zu ähnlichen Ergebnissen [59].

1.3.5.3.3 pREset

Der pREset Stentretreiver (Phenox GmbH, Bochum, Deutschland) ist ein weiterer selbstexpandierender Nitinol-Stent. An der proximalen Öffnung des Stents befindet sich eine geschlossene Ringstruktur, welche beim Herausziehen die Verjüngung an diesem der größten Zugkraft ausgesetzten Ende verhindern soll. Dies soll dem Stent eine höhere Stabilität verleihen und somit den Verlust von thrombotischem Material einschränken [119]. Am distalen Stentende befinden sich zwei röntgendichte Marker, am proximalen Ende ein Marker. Das pREset Device ist in verschiedenen Ausführungen erhältlich. Unter anderem als pREset 4-20 mit einem Innendurchmesser von vier Millimeter und einer Länge von 20 Millimetern und somit in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2 bis 4 Millimeter einsetzbar. Das pREset 6-30-Device hat einen Innendurchmesser von 6 Millimeter und eine Länge von 30 mm und ist somit für größere Gefäße bis 6 Millimeter geeignet. Beide Varianten können über einen 0,021

inches Mikrokatheter eingebracht werden. Neu zugelassen ist außerdem das pREset LITE Device, welches mit einem geringeren Innendurchmesser für distal gelegene Gefäßverschlüsse eingesetzt werden kann [7].

Da das pREset System einer der neuesten Stentretreiver ist, gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit ihm beschäftigen. Mordasini et al. untersuchten den Einsatz des Preset 4-20-Systems an einem Schweinmodell mit 16 verschiedenen Verschlüssen und stellten fest, dass schon bei 75% der Verschlüsse ein unmittelbarer Blutfluss durch Entfalten des Stents erreicht werden konnte und bei 93,8% spätestens durch Zurückziehen des Stents eine vollkommene Rekanalisation [84]. Kurre et al. führten 2013 eine retrospektive Studie durch, in der 271 Patienten eingeschlossen wurden. Es wurde zu 95% eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b/3a) erreicht. Des Weiteren stellten sie verglichen mit bisher erhältlichen Stentretreivern keine Unterschiede hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit fest [69]. Eine Publikation mit den Daten der vorliegenden Arbeit belegte den sicheren und effektiven Einsatz des pREset Retrievers bei 48 Patienten mit reinem M1-Verschluss: bei 81,3% wurde eine erfolgreiche Rekanalisation erreicht und bei 41,9% des untersuchten Kollektivs ein gutes längerfristiges Outcome verzeichnet [119].

1.3.5.3.4 Weitere Stentretreiver

Außer den oben genannten drei Stentretreivern wurden auch vereinzelt andere Modelle eingesetzt, welche abgesehen von kleinen Unterschieden im Design ähnlich aufgebaut sind. Hier wäre der Capture- (MindFrame, Irvine, CA, USA), ReVive- (Codman & Shurtleff, Raynham, MA, USA), Separator 3D- (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) und der Pulse-Stentretreiver (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) zu nennen. Da diese jedoch meist in Kombination mit den bereits erwähnten Stentretreivern eingesetzt wurden und die diesbezüglichen Fallzahlen sehr gering sind, wurden sie nicht separat aufgelistet und in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

1.3.6 Sekundärprophylaxe

Da mehr als 10% der Überlebenden einen Reinfarkt erleiden [67] ist es sehr wichtig, schon in der Frühphase eines ischämischen Schlaganfalls mit der Prophylaxe zu beginnen. Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden mehrere Empfehlungen herausgegeben: Erstens sollte Acetylsalicylsäure zur Vermeidung weiterer vaskulärer Ereignisse in einer Dosis von 100 mg/d verabreicht werden. Zweitens sollte eine Therapie mit Statinen begonnen werden, sodass ein LDL-Zielwert von <100 mg/dl erreicht wird. Drittens sollten Patienten mit einem Vorhofflimmern antikoaguliert werden, sei es mit

Vitamin-K-Antagonisten oder neuen oralen Antikoagulantien. Und viertens sollte der Blutdruck grundsätzlich unter 140/90 mmHg gesenkt werden, jedoch nicht auf Werte unter 120/70 mmHg fallen [15].

1.3.7 Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen

Viele Schlaganfallpatienten erleiden weitere medizinische Komplikationen, wie zum Beispiel einen Harnwegsinfekt, eine Pneumonie oder eine tiefe Beinvenenthrombose bis hin zu einer Lungenembolie. Außerdem können auch kardiale Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen oder eine Herzinsuffizienz, Folgen eines Schlaganfalls sein. Eine früh eingeleitete Physiotherapie, Stützstrümpfe und niedrigdosierte Heparine sowie die genaue Überwachung physiologischer Parameter können solche Komplikationen verhindern. Auch das Dysphagie Screening durch Logopäden nimmt einen wichtigen Stellenwert bei der Vermeidung von Aspirationspneumonien und Malnutrition ein [15].

Im Zuge eines malignen Mediainfarktes kommt es zu einer lebensbedrohlichen Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Hier soll laut Leitlinien nicht lange zugewartet werden und bei Patienten unter 60 Jahren innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eine dekompressive Kraniektomie erfolgen [14]. Die konservative Therapie, welche eine Oberkörperhochlagerung und eine hypertone Osmotherapie beinhaltet, ist der chirurgischen Therapie hinsichtlich Outcome und Mortalität unterlegen [47].

1.3.8 Rehabilitation

Schon auf der Stroke-Unit sollte die Behandlung mit Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie eingeleitet werden. Dies reduziert die Inzidenz von Komplikationen, welche meist mit der Immobilisation der Patienten zusammenhängen [129]. Direkt nach dem Krankenhausaufenthalt sollte eine Anschlussheilbehandlung erfolgen, welche stationär, teilstationär oder ambulant ablaufen kann. Diese sollte zum Ziel haben, das Maß an Behinderung zu reduzieren und eine möglichst selbstständige Lebensführung zu ermöglichen. Die optimalen Rehabilitationsmethoden sind bisher noch unklar, jedoch lässt sich sagen, dass der frühzeitige Beginn der Behandlung entscheidend für den Therapieerfolg ist [133].

1.4. Aktuelle Studienlage

1.4.1. Frühe Studien

Im Jahr 2013 wurden die Ergebnisse dreier groß angelegter Studienreihen veröffentlicht, die sich mit endovaskulärer Schlaganfallbehandlung beschäftigten und diese mit der konventionellen i.v. Lyse verglichen.

Als Erstes gilt es hier die IMS III Studie aus der Interventional Management of Stroke-Reihe zu erwähnen. In dieser Studie wurden über 600 Patienten eingeschlossen, welche randomisiert entweder eine alleinige i.v. Lyse mit rtPA oder eine Kombination aus i.v. Lyse gefolgt von einer endovaskulären Therapie erhielten [25]. Die Studie wurde jedoch noch vor der Fertigstellung abgebrochen, da kein signifikanter Unterschied im 90 Tage Outcome bei den bisher eingeschlossenen Patienten festgestellt werden konnte. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings ein klinischer Benefit für diejenigen Patienten, die einen großen Gefäßverschluss aufwiesen und mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt. In dieser Studie wurden nur in äußerst geringem Maße Stentretreiver eingesetzt (5 von insgesamt 334 endovaskulären Therapieversuchen), da diese zu Studienbeginn noch nicht zugelassen waren. Der Großteil der Interventionen wurde mit älteren Systemen, wie dem Merci-Retriever oder dem Penumbra-Katheter, durchgeführt [25].

Eine weitere Studie namens SYNTHESIS schloss 362 Patienten ein und wies diese randomisiert ähnlich wie bei IMS III zwei Behandlungsgruppen zu [29]. Es wurden zwar relativ gute Rekanalisationsergebnisse erreicht, aber keine signifikante Überlegenheit der endovaskulären Therapie nachgewiesen. In der SYNTHESIS-Studie wurden jedoch nur 56 der insgesamt 165 Patienten der endovaskulären Studiengruppe mit einem Thrombektomiedevice behandelt und davon wiederum nur 23 mit einem Stentretreiver [29].

Zuletzt ist noch die Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) Studie zu erwähnen, in der 127 Patienten eingeschlossen wurden [64]. In dieser Studie sollten zwei Hypothesen getestet werden: Können durch präinterventionelle kraniale Bildgebung Patienten selektiert werden, die am ehesten von einer Rekanalisation profitieren und ist eine endovaskuläre Therapie dem Standard i.v. Lyse-Verfahren überlegen? Die gewonnenen Ergebnisse konnten keine der beiden Hypothesen belegen. Obwohl im Vorfeld bei einer Patientengruppe ein günstiges Penumbra-Muster mit viel potenziell rettbarem Hirngewebe festgestellt wurde, konnten hinsichtlich des Outcomes keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Patientengruppe mit einem ungünstigen Penumbra-Muster erhoben werden. Gleichmaßen schnitt die Gruppe, die mit einem mechanischen Thrombektomiedevice behandelt wurde nicht besser ab als die Gruppe, die die Standardtherapie erhielt. Im Hinblick auf das mRS Outcome wurden hier sogar schlechtere Werte erreicht. Die Studie hat jedoch mehrere Limitationen. Erstens wies sie geringe Fallzahlen auf: So wurden nur 64 Patienten mittels mechanischer Thrombektomie behandelt. Zweitens wurden auch hier nur ältere Geräte, wie das Merci-Device und der

Penumbra-Katheter, verwendet, mit denen nur geringe Rekanalisationsraten erreicht wurden und das Risiko für Komplikationen höher war [64].

1.4.2. Neue Ära der Stentretreiverstudien

Zwei Jahre später, Anfang 2015 wurden insgesamt 7 Studien veröffentlicht, die als erste eine deutliche Überlegenheit im Vergleich mit der konventionellen Lysetherapie feststellten. All diesen Studien war gemein, dass Stentretreiver der zweiten Generation, vornehmlich das Solitaire Device, eingesetzt wurden. Einen Überblick über diese Studien kann man Tabelle 3 entnehmen.

Tabelle 3. Übersicht über neue Stentretreiverstudien

Studie	Patienten- zahl (n)	Zeit bis Rekanali- sation (min) ¹	TICI 2b/3 (%) ¹	mRS 0-2 (%) ¹	Tod (%) ¹
MR CLEAN [19]	500	260	59%	33%	21%
ESCAPE [43]	315	200	72,4%	53%	10%
EXTEND-IA [26]	70	210	86%	71%	9%
SWIFT PRIME [114]	196	224	88%	60%	9%
REVASCAT [61]	206	269	66%	44%	18%
THRACE [23]	385	255	//	54%	13%
THERAPY [82]	108	//	70%	41,5%	12%

¹ bezogen auf den endovaskulären Therapiearm // Daten nicht erhoben

Als erstes wurde die holländische MR CLEAN Studie im Oktober 2014 auf dem neunten World Stroke Congress vorgestellt. Es wurden insgesamt 500 Patienten eingeschlossen und in

einen Stentretreiver-Arm mit zusätzlicher Lysetherapie, welcher insgesamt 233 Patienten umfasste, sowie in einen alleinigen intravenösen Lyse-Arm randomisiert. Bei insgesamt 59% der Patienten wurde eine Perfusion von TICI 2b/3 erreicht, bei 33% konnte ein gutes Outcome mit einem mRS-Wert von 0 bis 2 erhoben werden. In der Kontrollgruppe wurde lediglich bei 19% ein guter Wert erhoben. Die symptomatische Komplikationsrate sowie die Gesamtmortalität der Thrombektomiegruppe unterschied sich nicht von derer der Lysegruppe [19]. Diese erstmalige hochsignifikante Bestätigung der Nichtunterlegenheit führte dazu, dass mehrere ähnliche aufgebaute Studien (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT, THRACE und THERAPY) vorzeitig eingestellt wurden, da Zwischenanalysen ebenso positive Ergebnisse lieferten und eine deutliche Überlegenheit im Vergleich mit der alleinigen Lysetherapie aufzeigten [23, 26, 43, 61, 82, 114].

Obwohl die von Campbell et al. durchgeführte EXTEND-IA Studie die kleinste der neueren Thrombektomiestudien war, gilt sie hier noch einmal gesondert zu erwähnen, da die besten klinischen Ergebnisse erreicht wurden. Bei insgesamt 71% der mit dem Solitaire-Device behandelten Patienten konnte ein gutes längerfristiges Outcome verzeichnet werden (vs. 40% in Kontrollgruppe). Auch fiel auf, dass sich die Mortalität im Vergleich mit der Lysegruppe mehr als halbierte (20% vs. 9%). In dieser Studie wurde zudem als einzige eine Bildgebungssoftware zur Penumbra-Darstellung verwendet, was eine strenge Patientenselektion zur Folge hatte [26].

Außerdem wurde die THERAPY-Studie veröffentlicht, in der die mechanische Rekanalisation mit dem Penumbra-Device erneut mit i.v. Lyse verglichen wurde. Es zeigte sich ein zahlenmäßig besseres Outcome in der Penumbra-Gruppe, welches jedoch erst nach Anpassung der Selektionskriterien signifikant wurde (mRS 0-2 Penumbra-Gruppe 41,5% vs. 29,3% i.v. Lysegruppe) [82].

Die französische THRACE-Studie ist aktuell noch nicht publiziert, vorläufige Ergebnisse wurden jedoch auf der European Stroke Organisation Konferenz im April 2015 vorgestellt. Mit einem guten funktionellen Outcome bei über der Hälfte der thrombektomierten Patienten zeigte auch diese Studie einen signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Lysetherapie [23].

All diese sehr positiven Studienergebnisse haben dazu geführt, dass die deutsche Gesellschaft für Neurologie noch im Dezember 2015 die mechanische Thrombektomie in ihre Leitlinien zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls aufgenommen hat. Somit steht neben der

konventionellen Lysetherapie ein weiteres evidenzbasiertes Therapieverfahren zur Verfügung [33].

2. Fragestellung

Durch den immer häufigeren Einsatz von Stentretreivern in der Schlaganfallbehandlung bot es sich an, die mit dieser Methode am Klinikum rechts der Isar behandelten Patienten von 2008 an retrospektiv zu betrachten und auf Effektivität und Sicherheit zu untersuchen. Es soll sich somit zeigen, inwieweit international entwickelte Therapieformen im klinischen Alltag umsetzbar sind und ob die Wirksamkeit mit den bisher publizierten Studien vergleichbar ist. Außerdem sind bisher wenige publizierte Daten über den Einsatz der neueren Stentretreiver, so zum Beispiel dem pREset-Device, vorhanden. Auch vor dem Hintergrund der 2013 publizierten Ergebnisse der drei großen Studien zu endovaskulären Therapie des Schlaganfalls, MR RESCUE, SYNTHESIS und IMS III, die den Nutzen der endovaskulären Therapie im Vergleich zur intravenösen Lyse anzweifeln [25, 29, 64], bot es sich an, die Erfahrungen mit neueren Thrombektomiesystemen zu sammeln und auszuwerten. Interessant ist auch der Vergleich mit den 2015 veröffentlichten Thrombektomie-Studien, welche letztendlich eindeutige Evidenz für die mechanische Thrombektomie mit Stentretreivern lieferten [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

Vor allem auf folgende Fragen soll näher eingegangen werden:

- Profitierte ein bestimmter Verschlusstyp besonders von der Behandlung mit Stentretreivern?
- Welche Komplikationen traten auf? Waren sie interventionsassoziiert?
- Wie häufig traten postinterventionelle Blutungen auf und waren sie klinisch relevant?
- Mit welchem Stentretreiver ließen sich die besten Ergebnisse erzielen?
- Wie entwickelte sich der Stentretreivereinsatz seit der Einführung am Klinikum?
- Welche Chancen bestanden nach Stentretreivereinsatz auf ein gutes kurzfristiges und längerfristiges Outcome?
- Welche Variablen konnten mit einem guten bzw. schlechten Outcome in Zusammenhang gebracht werden?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden von März 2008 bis August 2015 576 Patienten im Klinikum rechts der Isar auf Grund eines ischämischen Schlaganfalls mit Stentretreibern mechanisch rekanalisiert. In die retrospektive Datenauswertung wurden 495 Patienten einbezogen, die vom 19.03.2008 bis zum 31.12.2014 behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Eingriffs 68,7 Jahre (SD \pm 14,5). Insgesamt wurden 266 (54%) Frauen und 229 (46%) Männer behandelt.

3.2 Vorgehensweise bis zur mechanischen Rekanalisation

Die Vorgehensweise vor, während und nach der mechanischen Rekanalisation wird am Klinikum recht der Isar durch SOPs (Standard Operating Procedures) geregelt. Gleich nach Eintreffen in der Notaufnahme wurden die Patienten neurologisch orientierend untersucht und das klinische Ausmaß des Schlaganfalls anhand des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), einer formalen Schlaganfall-Skala, bewertet. Diese Skala besteht aus insgesamt elf Items, die den Bewusstseinszustand, die motorische Kontrolle, die Sensibilität, das Gesichtsfeld, die Sprache und einen eventuell vorhandenen Neglekt abbilden. Es können 42 Punkte vergeben werden, die wie in Tabelle 4 dargestellt ausgewertet werden [2]:

Tabelle 4. Schwere des Schlaganfalls anhand des NIHSS-Werts

Punktezahl	Einteilung
0	kein Schlaganfall
1-4	mild
5-15	moderat
16-20	moderat bis schwer
21-42	schwer

Im Anschluss daran wurde meist eine cCT (Philips Brilliance 64 CT Scanner, Amsterdam, Niederlande) mit Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße durchgeführt, um einen

hämorrhagischen Schlaganfall beziehungsweise intrakranielle Blutungen auszuschließen. Außerdem wurde dem Patienten Blut zur Labor- und Kreuzblutdiagnostik abgenommen.

Wenn die Patienten innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn in der Klinik eintrafen und Lyse-Kontraindikationen gemäß des Protokollformulars ausgeschlossen werden konnten (siehe Tabelle 2, Seite 12) wurde eine systemische Lyse mit Alteplase 0,9 mg/kg KG eingeleitet. 10% wurden davon intravenös innerhalb einer Minute als Bolus gegeben; die restlichen 90% kontinuierlich über 60 Minuten infundiert [71]. Eine intraarterielle Gabe von Alteplase erfolgte nur in Ausnahmefällen. 63% der Patienten erhielten präinterventionell gemäß des Bridging-Protokolls des Klinikums rechts der Isar eine systemische Lysetherapie.

Fall sich bildgebungstechnisch ein proximaler Media- oder Carotis T-Verschluss zeigte und der klinische Beginn weniger als 6 Stunden zurücklag, wurde sich in Rücksprache mit den behandelnden Neurologen für eine mechanische Thrombektomie entschieden. Eine eventuell bereits laufende Lysetherapie wurde fortgesetzt und parallel dazu der endovaskuläre Therapieversuch begonnen.

Bei unklarem Symptombeginn oder Wake-Up Stroke wurde die Therapie von Frühinfarktzeichen und günstiger CBV/MTT-Bildgebung abhängig gemacht. Falls ein Mismatch von über 30% festgestellt wurde, keine parenchymalen Frühinfarktzeichen bestanden und die Symptome vor maximal 3 Stunden aufgefallen sind, entschied man sich für die mechanische Rekanalisation als individuellen Heilversuch.

Bei mittels CTA oder MRA gesicherter Basilaristhrombose blieb die Intervention eine individuelle Entscheidung, die von behandelnden Neurologen und Neuroradiologen getroffen wurde. Als Ausschlusskriterium galten ein bereits demarkierter großer Hirnstamminfarkt und ein Koma, das länger als 6 Stunden andauerte.

84 (17,0%) Patienten, davon 22 mit einer Basilaristhrombose, stellten sich außerhalb dieser Zeitfenster vor, wurden jedoch nach Rücksprache mit den behandelnden Neurologen und dem Patienten bzw. dessen Angehörigen im Sinne eines individuellen Heilversuchs trotzdem rekanalisiert.

3.3 Technische Vorgehensweise während der mechanischen Rekanalisation

Um optimale Arbeitsbedingungen zu schaffen ist eine Sedierung der Patienten notwendig. Hierfür gab es verschiedene Optionen: Entweder eine Intubationsnarkose nach den üblichen Anästhesieleitlinien der Klinik oder eine Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit anästhesiologischem Standby, gegebenenfalls mit zusätzlicher Analgosedierung mit Propofol und Remifentanyl.

Nach Vorbereitung der Leisten wurde eine 8F Schleuse in die meist rechts punktierte Arteria femoralis communis eingebracht, in der linken Arteria femoralis wurde eine 4 F Schleuse platziert, die eine fortlaufende intraarterielle Blutdruckmessung erlaubte.

Durch die kurze 8F Schleuse wurde ein 8F Führungskatheter (Vista Brite Tip, Cook Medical; Neuron™ MAX 088, Penumbra Inc.) für das vordere Stromgebiet beziehungsweise ein 6 F Führungskatheter (6F Envoy) für das hintere Stromgebiet eingeführt und bis in die Nähe des verschlossenen Gefäßabschnitts vorgeschoben.

Dies ermöglichte das Platzieren eines 5 bzw. 4F Aspirationskatheters (Distal Access ReFlex, Neuron 5MAX) proximal des Thrombus. Daraufhin wurde ein für die Gefäßgröße geeigneter Mikrokatheter (Prowler select plus, Rebar), welcher auf einem Mikrodraht (Traxcess14, Synchro² standard) lief, eingebracht und nach distal durch den Thrombus geführt. Mit einer Injektion einer geringen Menge Kontrastmittel distal des Thrombus wurde die korrekte Lage der Spitze des Mikrokatheters nachgewiesen. Daraufhin wurde der Stentriever in den Mikrokatheter eingeführt, bis die Spitze des Mikrokatheters erreicht wurde. Im Anschluss daran wurde durch langsamen Rückzug des Mikrokatheters das Device im Thrombus freigesetzt und mehrere Minuten gewartet bis der vollständige Rückzug von Device und Mikrokatheter in den Aspirationskatheter durchgeführt wurde. In mehreren Fällen wurde der Mikrokatheter vor Einbringen des Devices bereits ganz entfernt. All dies geschah unter Aspiration und kontinuierlicher Bildgebung, um das Risiko einer Thrombusverschleppung zu minimieren und die korrekte Lage der Geräte zu bestätigen. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, wenn ein passender Führungskatheter verwendet wurde, einen Ballon am Ende des Katheters aufzublasen und somit den Blutstrom zu unterbinden. Abschließend wurde eine weitere Kontrastmittelinjektion über den Führungskatheter vorgenommen, um die Reperfusion des betroffenen Gefäßabschnittes zu überprüfen.

Bei ausgeprägten vorbestehenden Stenosen bestand die Möglichkeit einer Ballon PTA (Ryuji), ebenso konnte der Stent je nach eingesetztem Device im Gefäß belassen oder ein neuer Stent gesetzt werden, um eine ausreichende Perfusion sicherzustellen. Hier kamen verschiedene Stents zum Einsatz. Für intrakranielle Stenosen: Leo (Balt, Montmorency, Frankreich), Enterprise (Codman & Shurtleff Inc., Raynham, MA, USA), Wingspan (Stryker Corporation, Kalamazoo, MI, USA), Coroflex (B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland). In den früheren Versionen konnte, wie bereits erwähnt, der Solitaire Stent (Covidien/ev3, Dublin, Irland) bei intrakraniellen Stenosen im Gefäß belassen werden.

Für extrakranielle Stenosen: Adapt (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Carotid Wallstent (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Fluency (AngioMed GmbH, Karlsruhe, Deutschland), Cristallo (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

Falls Vasospasmen auftraten bestand die Möglichkeit, intraarteriell über den Katheter den Calciumkanalblocker Nimodipin (Nimotop) zu verabreichen.

Bei zufriedenstellendem Resultat wurde auch der Führungskatheter aus dem Gefäß entfernt und die Intervention beendet. Eventuell waren mehrere Passagen mit dem Stentretreiver nötig, bis das Gefäß wieder ausreichend eröffnet war.

Nach Ausschluss eines arteriovenösen Shunts wurde die 8F Schleuse entfernt, die Punktionsstelle mit einem Verschlusssystem (Angio-Seal, Starclose) verschlossen und mit einem Druckverband versorgt. Die 4F Schleuse wurde noch belassen, um eine postinterventionelle invasive Blutdruckmessung zu ermöglichen. Spätestens nach 48 Stunden wurde diese jedoch auch entfernt und die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt.

3.4 Beurteilung des Rekanalisationsergebnisses

Der Erfolg der Rekanalisation wurde mit Hilfe des von Higashida et al. entwickelten TICI-Scores (Thrombolysis in cerebral infarction) beurteilt. Dieses Klassifikationssystem wurde eingeführt, um standardisiert die Ergebnisse verschiedener Rekanalisationsstudien zu vergleichen. Es beruht auf dem Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)- Score und wird in insgesamt fünf Stufen eingeteilt (siehe Tabelle 5) [55]. Als erfolgreiche Rekanalisation wurde ein TICI von 2b oder 3 gewertet.

Tabelle 5. TICI Score (nach Higashida et al.) [55]

TICI	Definition
0	<u>Keine Perfusion</u> : kein antegrader Kontrastmittelfluss nach dem Verschluss
1	<u>Minimale Perfusion</u> : das Kontrastmittel passiert zwar den Verschluss, füllt jedoch das Gefäßbett distal des Verschlusses nicht aus
2a	<u>Teilperfusion</u> (< 2/3) des gesamten Gefäßterritoriums
2b	<u>≥ 2/3 Teilperfusion, Vollständige Perfusion</u> des betroffenen Gefäßterritoriums, jedoch langsamere Füllung als normal
3	<u>Vollständige Perfusion</u> , antegrader Fluss im Gefäßbett und gleich schneller Kontrastmittelabfluss wie in einem nicht beteiligten Gefäßterritorium des gleichen Gefäßes oder der kontralateralen Hirnarterie

Als interventionsassoziierte Komplikationen galten:

- Dissektion der Membran
- Thrombusverschleppung in bei Beginn nicht betroffene Gefäßabschnitte
- Mikrodrahtperforation
- Vasospasmus
- Ruptur eines Gefäßes
- In-Stent Thrombose
- Abreißen des Stents
- Subarachnoidale Blutung
- Intrazerebrale Blutung

Komplikationen wurden als symptomatisch gewertet, wenn sie mit einem Anstieg des NIHSS-Werts um mehr als vier Punkte einhergingen.

3.5 Nachuntersuchungen und Outcome

3.5.1 Radiologische Nachuntersuchungen

Nach erfolgter mechanischer Rekanalisation wurde innerhalb von 24 Stunden eine konventionelle cCT gemacht, um den Infarktverlauf und eventuell aufgetretene Blutungen zu

beurteilen. 181 (36,6%) Patienten erhielten zusätzlich eine cMRT-Untersuchung im weiteren stationären Verlauf. In der Bildgebung festgestellte Blutungen wurden als symptomatische Hämorrhagie gewertet, wenn sie mit einem Anstieg des NIHSS-Scores von mehr als vier Punkten einhergingen. Außerdem wurden intrazerebrale Blutungen nach der ECASS-Klassifikation in vier Gruppen eingeteilt: Hämorrhagische Infarzierung Typ 1 oder 2 (HI 1 und 2) und Parenchymales Hämatom Typ 1 oder 2 (PH 1 und 2, siehe Tabelle 6) [18, 50].

Tabelle 6. Einteilung von intracerebralen Blutungen nach ECASS

Blutung	Radiologische Beschreibung
HI1	Petechiale Einblutungen in den Randgebieten des infarzierten Areals
HI2	Konfluierende Petechien innerhalb des infarzierten Areals ohne raumfordernden Effekt
PH1	Einblutungen in weniger als 30% des infarzierten Areals mit leichtem raumfordernden Effekt
PH2	Einblutungen in mehr als 30% des infarzierten Areals mit deutlichem raumfordernden Effekt

3.5.2 Outcome

Das klinische Outcome wurde anhand folgender Parameter beurteilt:

- NIHSS bei Entlassung
- mRS bei Entlassung aus der Anschlussheilbehandlung
- mRS aus Entlassbriefen der Rehabilitationskliniken oder bei Nachuntersuchung durch die neurologische Poliklinik

Als gutes klinisches Ergebnis wurde ein NIHSS-Abfall um mindestens 4 Punkte gewertet. Ein Abfall oder Anstieg von unter 4 Punkten wurde als unveränderter neurologischer Status erfasst.

Das funktionelle längerfristige Ergebnis der Behandlung wurde durch die modifizierte Rankin Skala (mRS) bewertet. Die mRS ist eine Möglichkeit, Behinderung nach einem erlittenen Schlaganfall zu bemessen. Sie kann einen Wert von 0 bis 6, beziehungsweise von vollkommener Gesundheit bis Tod, annehmen (siehe Tabelle 7) [136].

Tabelle 7. Modifizierte Rankin Skala nach van Swieten [136]

mRS	Beschreibung
0	<u>Keine Symptome</u>
1	<u>Keine relevante Beeinträchtigung:</u> trotz gewisser Symptome können Alltagsaktivitäten ausgeführt werden
2	<u>Leichte Beeinträchtigung:</u> Patient kann sich ohne Hilfe versorgen, ist jedoch im Alltag eingeschränkt
3	<u>Mittelschwere Beeinträchtigung:</u> Patient benötigt Hilfe im Alltag, kann jedoch ohne Hilfe gehen
4	<u>Höhergradige Beeinträchtigung:</u> Patient benötigt Hilfe bei der Körperpflege und kann nicht ohne Hilfe gehen
5	<u>Schwere Behinderung:</u> Patient ist bettlägerig, inkontinent und benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	<u>Tod</u>

Der mRS-Wert wurde zunächst bei Entlassung von Neurologen erhoben und dokumentiert. Um das längerfristige Ergebnis einzuschätzen, wurde der mRS-Wert erneut nach Entlassung erhoben. Dieser wurde zunächst mit Hilfe eines telefonischen oder schriftlichen Interviews, welches von Mitarbeitern der neurologischen Klinik geführt wurde, ermittelt. Wenn dadurch keine Daten erfasst werden konnten, wurde der mRS-Wert anhand der detaillierten Entlassbriefe der Rehabilitationskliniken, welche die Funktionseinschränkung der Patienten beschrieben, rekonstruiert.

Ab Oktober 2012 wurde von Mitarbeitern der neurologischen Klinik des rechts der Isar in der Regel begonnen, alle mechanisch rekanalisierten Patienten nach circa 90 Tagen für ein erneutes Assessment von NIHSS und mRS einzubestellen. Ab diesem Zeitpunkt wurden für die Auswertung nur noch diese Werte verwendet und die Rehabriefe nicht mehr herangezogen.

3.6 Datenerfassung

Grundlage dieser Arbeit sind erfasste Daten aus einer mit SPSS Version 22.0 für Mac (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) geführten Datenbank der Neuroradiologischen und Neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, welche seit 2008 Daten aus Arztbriefen und Nachuntersuchungsprotokollen der neurologischen

Abteilung, neuroradiologischen Operationsprotokollen, Bildgebungsbefunden und Entlassbriefen von Rehakliniken vereint.

Aus den Arztbriefen im SAP wurden folgende Variablen erfasst:

- ID des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Behandlungs- und Entlassungsdatum
- Eventuell Todesdatum und Ursache
- Eventuell verabreichte Lyse: Zeitpunkt, Dosis in mg
- NIHSS bei Aufnahme und Entlassung
- mRS bei Entlassung

Aus den Operationsprotokollen wurden folgende Variablen erfasst:

- Symptombeginn
- Beginn der Behandlung mit Punktion der Arterie
- Art der Anästhesie
- Zeitpunkt der Reperfusion
- Zeitpunkt des Behandlungsabschlusses
- Zielgefäß
- Eingesetzte Devices
- Zusätzlich eingesetzter Stent
- Komplikationen
- Passagenanzahl
- TICI vor und nach Eingriff

In PACS wurden folgende Variablen erfasst:

- Durch CT oder MRT Untersuchungen gesicherte aufgetretene postinterventionelle intrakranielle Blutungen
- Bei SAB Lokalisation der Blutung: fokal, diffus
- Einteilung nach der ECASS-Klassifikation anhand der Bilddaten: HI 1, HI 2, PH 1, PH2

Aus den Rehabriefen wurde folgende Variable rekonstruiert:

- mRS bei Abschluss der Anschlussheilbehandlung

Ab September 2012 wurden aus den neurologischen Nachuntersuchungsunterlagen entnommen:

- mRS zu Erhebungszeitpunkt
- Eventuelles Todesdatum

Folgende Variablen wurden errechnet:

- Alter zum Behandlungszeitpunkt aus Geburtsdatum des Patienten und Behandlungsdatum
- Dauer in Minuten von Symptombeginn bis Behandlung aus Zeitpunkt des Symptombeginns und Behandlungsbeginn mit Punktion der Arterie
- Eingriffsdauer in Minuten aus Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Punktion der Arterie und Zeitpunkt der Reperfusion oder bei erfolgloser Rekanalisation Abbruch der Behandlung. Wenn erst eine Teilrekanalisation vor einer vollständigen Rekanalisation erreicht wurde, wurde der Zeitpunkt der vollständigen Rekanalisation herangezogen

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, gibt es mehrere Ausführungen der einzelnen Stentretreiversysteme. Das pREset Device ist zum Beispiel in vier Versionen erhältlich. Aufgrund der sonst zu geringen Fallzahlen wurden die unterschiedlichen Versionen jedoch nicht berücksichtigt und die einzelnen Versionen zu den übergeordneten Stentretreivern zusammengefasst.

3.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung sämtlicher Daten wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 22.0 für Mac (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Zusätzlich zur deskriptiven Statistik wurden bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher's exact test eingesetzt. Bei unverbundenen nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney U Test, bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon Test herangezogen. Bei Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Korrelationen zwischen nicht normalverteilten Variablen wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Ab einem Korrelationskoeffizienten $r > 0.2$ wurde von einem Zusammenhang ausgegangen.

Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

In der Klinik verstorbene Patienten wurden mit einem NIHSS Wert von 100 gekennzeichnet und nicht in die Auswertung des NIHSS-Werts bei Entlassung einbezogen.

Zusätzlich zur allgemeinen Auswertung der Daten wurden mehrere Gruppenvergleiche und Subgruppenanalysen durchgeführt:

1. Gefäßverschlüsse:
 - Vorderes Stromgebiet vs. hinteres Stromgebiet
 - Einzelgefäßverschluss vs. Mehrgefäßverschluss
2. Rekanalisationsergebnis:
 - TICI 2b/3 vs. TICI 0/1/2a
 - Subgruppenanalyse der Gefäßterritorien
3. Komplikationen:
 - Prozedurale Komplikation vs. keine Komplikation
 - Postinterventionelle Blutung vs. keine Blutung
4. Eingesetzter Stentretreiver:
 - Solitaire vs. Trevo vs. pREset
 - Ein Device vs. mehrere Devices
5. Behandlungsjahre:
 - Jahre 2008-2014

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Auswertung

Über den Zeitraum von März 2008 bis Dezember 2014 wurden 495 Patienten mit Stentretreivern behandelt, davon waren 266/425 (54%) weiblich. Die Entwicklung des Einsatzes von Stentretreivern ist in Abbildung 1 zu sehen.

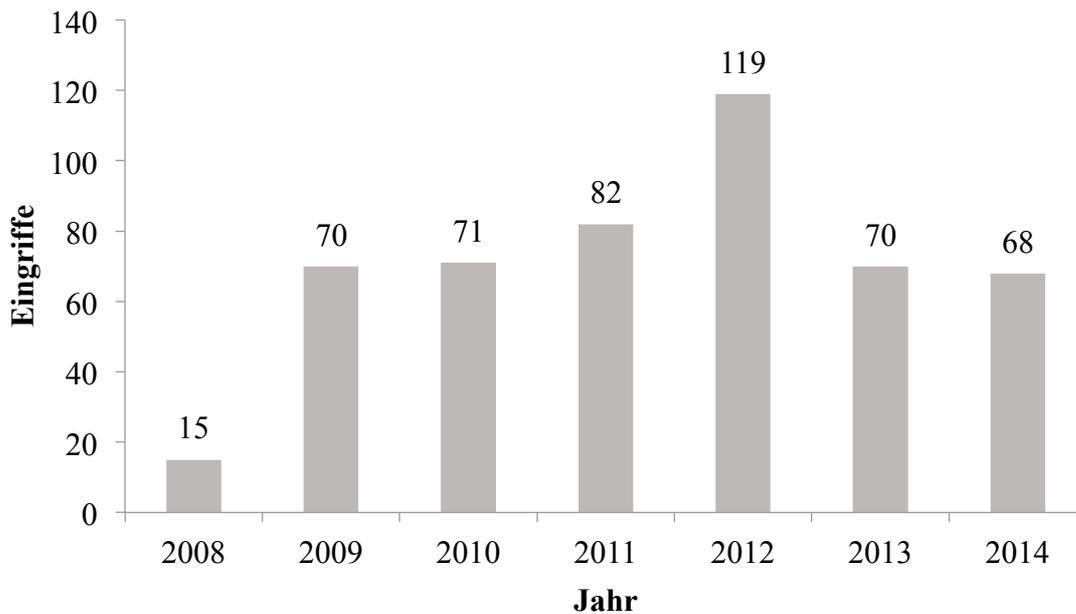


Abbildung 1. Entwicklung der Stentretreivereinsätze über die Jahre 2008-2014

4.1.1 Patientencharakteristika

Die Baselinekriterien des Patientenkollektivs sind Tabelle 8 zu entnehmen. Das Durchschnittsalter zum Behandlungszeitpunkt betrug 68,7 ($\pm 14,5$ SD) Jahre, der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste 96 Jahre alt. 24% aller Patienten waren unter 60 Jahre, 54% über 70 Jahre alt. Der NIHSS bei Aufnahme betrug im Median 15 (Spannweite 0-35). Es gab insgesamt 4 Patienten mit einem NIHSS-Wert von 0. Dieser wurde jedoch bei Aufnahme erhoben, im weiteren Verlauf kam es zu einer sekundären Verschlechterung, die eine mechanische Thrombektomie erforderlich machte. Insgesamt 16 Patienten wurden mit einem NIHSS-Wert ≤ 2 aufgenommen.

311/495 (63,0%) Patienten erhielten präinterventionell eine Lyse im Sinne des Bridging-Konzepts. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 61,7 ($\pm 18,4$) mg rt-PA.

30/495 (6,1%) Patienten erhielten zusätzlich zu der mechanischen Rekanalisation eine intraarterielle Lyse.

Bei 82/495 (17%) Patienten konnte der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht genau festgestellt werden, sie litten an einem sogenannten „wake up stroke“. Bei den restlichen Patienten wurde nach durchschnittlich 230 (\pm 104,5 SD) Minuten die Rekanalisation mit der Leistenpunktion begonnen.

Bei 410/495 (85,4%) Patienten wurde der Eingriff unter einer Intubationsnarkose vollzogen. 36/495 (7,5%) Patienten erhielten eine Lokalanästhesie, 13/495 (2,7%) eine intravenöse Analgosedierung. Bei 21/495 (4,2 %) Patienten konnten keine Informationen zum verwendeten Narkoseverfahren gefunden werden.

Tabelle 8. Baselinekriterien des Patientenkollektivs

Variablen	Gesamtkollektiv
Alter, Jahre MW (\pm SD)	68,7 \pm 14,5
Weiblich, n/n (%)	266/495 (53,7%)
Wake up stroke, n/n (%)	82/495 (16,6%)
Präinterventionelle Lyse, n/n (%)	311/495 (62,8%)
Intraarterielle Lyse, n/n (%)	30/495 (6,1%)
NIHSS bei Aufnahme, Median (Spanne)	15 (0-35)
Betroffenes Gefäßterritorium	
- Vorderes, n/n (%)	411/495 (83,0%)
- Hinteres, n/n (%)	84/495 (17,0%)
Einzelgefäßverschluss, n/n (%)	412/495 (83,2%)
Dauer Symptom – Eingriff, Minuten MW (\pm SD)	230,5 (\pm 104,5)
Anästhesie	
- Intubationsnarkose, n/n (%)	410/495 (85,4%)
- Lokalanästhesie, n/n (%)	36/495 (7,5%)
- Analgosedierung, n/n (%)	13/495 (2,7%)

4.1.2 Gefäßterritorium

Bei 412/495 (83,2%) Patienten wurde ein Ein-Gefäß-Verschluss festgestellt, bei 83/495 (16,8%) Patienten zeigten sich Verschlüsse in mehreren Gefäßen.

Im vorderen Stromgebiet zeigten sich 340 reine Ein-Gefäß-Verschlüsse, wovon 209/340 (61,5%) Verschlüsse des M1-Abschnittes der Arteria cerebri media, 24/340 (7,1%) des M2-Abschnittes, 74/340 (21,8%) des Carotis T, 3/340 (0,9%) der Arteria communicans anterior (ACOA), 28/340 (8,2%) der Arteria carotis interna (ACI) und 2/340 (0,6%) Verschlüsse der Arteria carotis communis waren (ACC, siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Gefäßverschlüsse im vorderen Kreislauf

Gefäße (n=340)					
M1	M2	Carotis T	ACOA	ACI	ACC
209	24	74	3	28	2

Im hinteren Stromgebiet zeigten sich insgesamt 72 reine Ein-Gefäß-Verschlüsse, davon 62/72 (86,1%) Verschlüsse der Arteria basilaris, 7/72 (9,7%) der Arteria communicans posterior (PCOM) und 3/72 (4,2%) der Arteria vertebralis (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Gefäßverschlüsse im hinteren Kreislauf

Gefäße (n=72)		
Arteria basilaris	PCOM	Arteria vertebralis
62	7	3

Die Mehrgefäßverschlüsse befanden sich zu 86% (n=71/83) im vorderen Stromgebiet, die restlichen 14% (n=12/71) im hinteren Stromgebiet. Am häufigsten zeigten sich Verschlüsse in der Arteria carotis interna in Kombination mit Mediaokklusionen, gefolgt von Verschlüssen des Carotis T und der Arteria cerebri media.

4.1.3 Materialeinsatz

Zu 65% (n=320/495) wurde ein einziges Device verwendet, in den restlichen 35% (n=175/495) wurden mehrere Devices kombiniert. Das Solitaire Device wurde 163 Mal (32,9%) alleine eingesetzt, gefolgt vom pREset Device mit 121 (24,4%) und dem Trevo Device mit 34 (6,8%) Einsätzen (siehe Tabelle 11).

Am häufigsten wurde das Solitaire Device mit anderen Devices kombiniert, gefolgt vom pREset Stentretreiver. Bei 106 (21,4%) Interventionen war es notwendig, zusätzlich dauerhaft einen Stent zu implantieren oder eine perkutane transluminale Angioplastie durchzuführen, um das Gefäß offen zu halten. Hierbei kamen zum Einsatz: 36 Carotid Wall Stents, 12 Wingspan, 12 Solitaire, 9 Enterprise, 6 Leo, 4 Cristallo, 3 Sinus, 2 Adapt und 1 Coroflex. Bei 9 Interventionen wurde eine Kombination aus mehreren Stents implantiert. Insgesamt wurden 12 alleinige PTAs durchgeführt um das Gefäß offen zu halten.

Tabelle 11. Eingesetzte Stentretreiver

Stentretreiver (n=495)			
Solitaire	pREset	Trevo	Mehrere
163	121	34	177

4.1.4 Rekanalisationsergebnis

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 68 ($\pm 46,7$) Minuten und es waren im Durchschnitt 3,0 ($\pm 2,2$) Passagen nötig, um das Gefäß wieder zu eröffnen.

Insgesamt wurde bei 404/495 (81,6%) Patienten eine erfolgreiche Rekanalisation (TICI 2b/3) erreicht. Bei 91/495 (18,4%) war die Rekanalisation nicht erfolgreich (TICI 0-2a) (siehe Abb. 2).

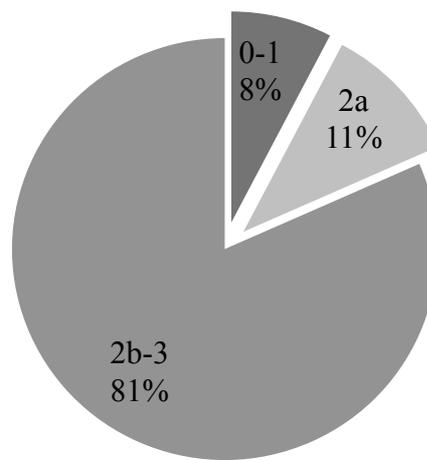


Abbildung 2. Rekanalisationserfolg nach der TICI Skala

4.1.5 Komplikationen

4.1.5.1 Prozedurale Komplikationen

Bei 84/495 (17,0%) Interventionen kam es während des Eingriffs zum Auftreten von Komplikationen, welche man Tabelle 12 entnehmen kann.

Tabelle 12. Prozedurale Komplikationen

Ereignis	Anzahl	Klinisch symptomatisch
Dissektion	23	2/23 (8,7%)
Thrombusverschleppung	18	1/18 (5,6%)
Vasospasmus	13	0
Mikrodrahtperforation und SAB	13	2/13 (15,4%)
SAB	4	0
Mikrodrahtperforation und ICB	3	0
Stentabriss	2	1/2 (50%)
Dissektion und SAB	2	0
Gefäßruptur und SAB	2	2/2 (100%)
Mikrodrahtperforation, ICB und SAB	2	0
Gefäßruptur, Dissektion und SAB	1	0
ICB	1	1/1 (100%)

Das Auftreten einer Dissektion führte in 8 Fällen zu keinem weiteren therapeutischen Handeln, da sie nach Beobachtung nicht zunahmen und zu klein waren, um hämodynamisch relevant zu sein. Die restlichen 15 Dissektionen wurden mit einem Stent versorgt. Bei zwei Dissektionen kam es zusätzlich zu einer subarachnoidalen Blutung, die sich in beiden Fällen als lokal begrenzt erwies.

Bei 11/18 (61%) aufgetretenen Thrombusverschleppungen konnte das dann betroffene Gefäßareal erneut erfolgreich rekanalisiert werden. Dies hatte somit keinerlei klinische Konsequenz. In 5/18 (28%) Fällen gelang nur eine partielle Rekanalisation und in den restlichen 2/18 (11%) Fällen wurde kein Fluss mehr erreicht, da die Gefäßanatomie eine erneute Rekanalisation nicht zuließ.

In 13 Fällen traten signifikante Vasospasmen in dem behandelten Gefäßabschnitt auf, welche alle mit einer intraarteriellen Gabe von Nimotop behandelt wurden und darunter sistierten.

Bei 18 Interventionen kam es zu einer Perforation des Gefäßes durch den eingesetzten Mikrodraht. In 13/18 (72%) Fällen kam es dadurch zur Ausbildung einer subarachnoidalen Blutung, die bei 10 Patienten spontan sistierte. In 2 der verbleibenden 3 Fälle musste das

Gefäß mit einem Coil verschlossen werden und in einem anderen Fall mit einem Stent stabilisiert werden, um die Blutung zu stoppen. 8 der 13 entstandenen subarachnoidalen Blutungen stellten sich als diffuse Blutungen dar, die restlichen 5 als fokale Blutungen.

In 5 Fällen verursachte die Mikrodrahtperforation intrazerebrale Blutungen, die nach der ECASS-Klassifikation in 4 HI2 und 1 PH1 eingeteilt werden konnten. Diese Blutungen führten jedoch in keinem Fall zu einer klinischen Verschlechterung.

Bei 4 Behandlungen kam es zum Auftreten von signifikanten subarachnoidalen Blutungen, die sich in 3 Fällen als lokal relativ begrenzte Blutungen und in einem Fall als diffuse Blutungen darstellten.

In einem Fall trat eine intrazerebrale Blutung ohne eruiere Perforation auf, die sich zu einer ausgeprägten parenchymalen Blutung (PH2) entwickelte.

Bei der Behandlung von 2 Patienten kam es zu einer Gefäßruptur und dadurch zu einer massiven subarachnoidalen Blutung. Beide Patienten wurden mit einem Stent versorgt, verstarben jedoch noch im stationären Aufenthalt.

In insgesamt 2 Fällen löste sich der Stent ungewollt ab. Einmal riss das pREset 6x30 Device beim Einbringen im Mikrokatheter ab, was jedoch keine klinische Konsequenz hatte, da der Stent geborgen werden konnte. Der Mikrokatheter wurde im Anschluss zusammen mit der Stentspitze an den Hersteller geschickt. Im zweiten Fall riss das Solitaire Device während des Bergens im Gefäß ab, was das Rekanalisationsergebnis wiederum nicht beeinflusste. Jedoch machte das Verbleiben des Stents im Gefäß eine Medikation mit Tirofiban nötig. Darunter entwickelte sich bei der betroffenen Patientin eine ausgeprägte intrazerebrale Blutung mit stark raumforderndem Charakter und führte letztendlich noch während des Klinikaufenthaltes zum Tod.

Insgesamt waren 9/84 (10,7%) periinterventionelle Komplikationen mit einer klinischen Verschlechterung der Patienten und Anstieg des NIHSS-Werts um mindestens vier Punkte (siehe Tabelle 11) assoziiert. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 495 ergibt diese eine symptomatische Komplikationsrate von 1,8%.

4.1.5.2 Postinterventionelle Blutungen

Im klinischen Verlauf wurde von 486/495 Patienten (98,2%) eine weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt, sei es eine kraniale CT oder MRT. Die verbleibenden 9 Patienten

wurden nach dem Eingriff wieder in die zuweisenden Häuser bzw. direkt in ein anderes Haus verlegt und die Kontrollbildgebung dort durchgeführt.

Insgesamt kam es in 163 von 486 (33,5%) Fällen zu bildgebungstechnisch gesicherten intrakraniellen Blutungen. Davon waren 123/486 (25,3%) reine intrazerebrale Blutungen, 19/486 (3,9%) reine subarachnoidale Blutungen und 21/486 (4,3%) intrazerebrale Blutungen mit zusätzlicher subarachnoidaler Blutung. Die aufgetretenen subarachnoidalen Blutungen zeigten sich bei alleinigem Auftreten zu 68% (n=13/19) als fokale Blutungen und zu 32% (n=6/19) als diffuse Blutungen. Wenn sie in Kombination mit intrazerebralen Blutungen auftraten waren sie häufiger fokal (61,9%, n=13/21).

Die intrazerebralen Blutungen wurden nach der ECASS-Klassifikation in 50 HI 1, 53 HI 2, 23 PH1 und 18 PH 2 eingeteilt.

13 der 18 (72%) parenchymalen Hämatome Typ 2 wurden als symptomatische Blutungen gewertet, da der NIHSS Wert um mindestens vier Punkte zunahm oder der Patient verstarb. 3 der 23 (13%) parenchymalen Hämatome Typ 1 zeigten sich anhand der gleichen Kriterien als symptomatisch (siehe Tabelle 13). Insgesamt waren 26 der 144 (18,1%) Blutungen klinisch symptomatisch. Bezogen auf das Patientenkollektiv, von dem Bilddaten vorlagen (n=486), ergab sich eine Rate von 5,3%.

Tabelle 13. Hämorrhagische Imbibierungen und postinterventionelle intrazerebrale Blutungen nach ECASS-Klassifikation (n=144)

ECASS	HI 1	HI 2	PH 1	PH 2
Anzahl n/n (%)	50/144 (34,7%)	53/144 (36,8%)	23/144 (16,0%)	18/144(12,5%)
Symptomatisch n/n (%)	3/50 (6,0%)	5/53 (9,4%)	5/23 (21,7%)	13/18 (72,2%)

4.1.6 Outcome

Der NIHSS-Wert bei Entlassung konnte von 465/495 Patienten (94%) erfasst werden. Der mediane Wert verbesserte sich von 15 bei Aufnahme um 9 Punkte auf 6 bei Entlassung. Im Durchschnitt nahm er nach Intervention im stationären Verlauf um 6,5 Punkte ab. Insgesamt konnte bei 260/465 Patienten (57%) eine Besserung um mindestens vier Punkte festgestellt werden, 119/397 Patienten (26%) verbesserten oder verschlechterten sich um weniger als vier Punkte und bei 12/465 Patienten (2,6%) verschlechterte sich der klinische Zustand um mindestens vier Punkte auf der NIHSS Skala. Von 39 Patienten konnte auf Grund fehlender NIHSS-Werte entweder bei Aufnahme oder Entlassung kein Verlauf dargestellt werden (siehe Abbildung 3).

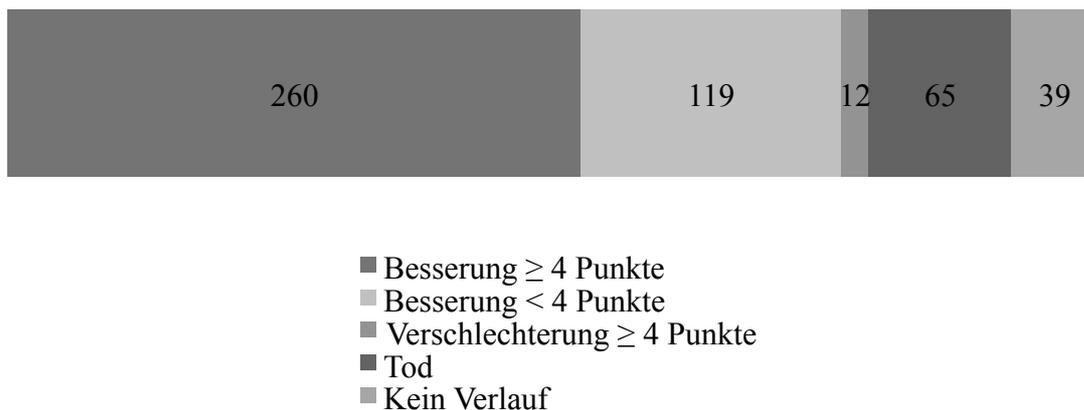


Abbildung 3. NIHSS Outcome in Form eines Balkendiagramms

65/495 Patienten (13%) starben während des stationären Aufenthalts, unter anderem durch allgemeine Schlaganfallkomplikationen wie erhöhtem Hirndruck, ausgeprägter hirnorgansicher Schädigung oder nosokomialen Pneumonien.

Das längerfristige klinische Outcome konnte anhand der modifizierten Rankin Skala von 420/495 Patienten (84,8%) erhoben werden. 48 Patienten verstarben während des poststationären Beobachtungszeitraums, welcher im Median 6,2 Monate (Range 1,7-17,8) betrug.

Insgesamt zeigte sich bei 156 von 418 (37,3%) Patienten ein gutes Outcome (mRS 0-2). Wenn man die bereits in der Klinik verstorbenen Patienten in der Langzeitbetrachtung ausschließt, zeigte sich zu 44% ein gutes Outcome. 56 Patienten erreichten einen akzeptablen klinischen Zustand mit einem mRS Score von 3 (13,4 bzw. 16%) (siehe Abbildung 4).

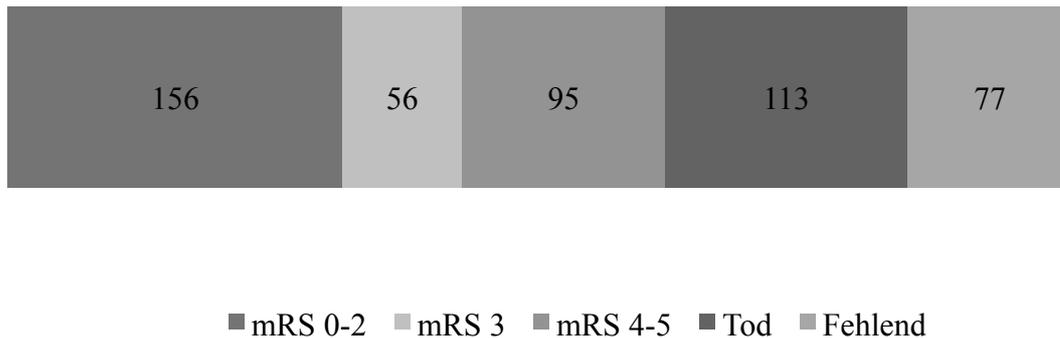


Abbildung 4. mRS Outcome in Form eines Balkendiagramms

Eine Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter auf das Rekanalisationsergebnis und das kurz- und längerfristige Outcome kann man der Tabelle 14 entnehmen.

Tabelle 14. Korrelationsanalysen

Variablen		Korrelations- Koeffizient (r)	Signifikanz (p)
Alter	TICI	-0.044	0.371
	NIHSS bei Entlassung	0.130	0.016
	mRS	<i>0.356</i>	<0.001
i.v. Lyse	TICI	0.117	0.016
	NIHSS bei Entlassung	0.007	0.903
	mRS	0.106	0.067
Zeitdauer Symptom-Eingriff	TICI	0.037	0.485
	NIHSS bei Entlassung	0.110	0.062
	mRS	0.121	0.035
Eingriffsdauer	TICI	-0.139	0.006
	NIHSS bei Entlassung	0.180	0.001
	mRS	0.145	0.007
Passagenzahl	TICI	-0.252	<0.001
	NIHSS bei Entlassung	<i>0.276</i>	<0.001
	mRS	<i>0.225</i>	0.001

So konnte man feststellen, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und mRS Werten bestand. Ein signifikanter Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis wurde nicht erhoben.

Eine präinterventionell verabreichte Lyse stand in einem signifikanten, wenn auch geringen Zusammenhang mit höheren TICI Werten. Bei Betrachtung der verstrichenen Zeit zwischen Symptomauftritt und Eingriffsbeginn konnte lediglich ein geringer positiver Zusammenhang mit den mRS-Werten festgestellt werden. Eine zunehmende Eingriffsdauer stand signifikant mit schlechteren TICI-, NIHSS- und mRS-Werten in Zusammenhang. Außerdem schien eine ansteigende Passagenzahl einerseits signifikant mit schlechteren TICI-Werten und andererseits mit schlechteren kurz- und längerfristigen funktionellen Ergebnissen in Verbindung zu stehen.

Weitere Korrelationsanalysen wurden in den folgenden Subgruppen durchgeführt und werden dort erwähnt.

4.2 Subgruppenanalyse

4.2.1 Gefäßverschlüsse

4.2.1.1 Gefäßterritorium: Vorderer Kreislauf vs. Hinterer Kreislauf

Tabelle 15. Vergleich Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf vs. hinteren Kreislauf

Variablen	Gefäßterritorium			Sig.
	Gesamt (n=495)	Vorderes (n=411)	Hinteres (n=84)	
Alter ¹	68,7 ± 14,5	68,4 ± 14,8	70,2 ± 13,0	p=0.467
Präinterventionelle Lyse ³	311/495 (62,8%)	270/411 (65,7%)	41/84 (48,8%)	p=0.014
NIHSS bei Aufnahme ²	15 (0-35)	15 (0-27)	15 (2-35)	p=0.928
Dauer				
- Symptom-Punktion ¹	230,5 ± 104,5	219,7 ± 88,9	293,0 ± 155,4	p<0.001
- Eingriff ¹	68,5 ± 46,7	68,2 ± 45,6	69,7 ± 51,8	p=0.881
TICI				
- 2b-3 ³	405/495 (81,2%)	331/411 (80,5%)	74/84 (88,1%)	p=0.121
Passagenzahl ¹	3,0 ± 2,2	3,1 ± 2,2	2,4 ± 2,0	p=0.027
Mehrere Devices ³	175/495 (35,4%)	154/411 (37,5%)	21/75 (28,0%)	p=0.033
Stenteinsatz ³	106/495 (21,4%)	79/411 (19,2%)	27/75 (36,0%)	p=0.013
Komplikationen ³	84/495 (17,0%)	72/411 (17,5%)	12/84 (14,3%)	p=0.527
- symptomatisch ³	9/495 (1,8%)	6/411 (1,5%)	3/84 (3,6%)	p=0.018
ICH ³	163/486 (33,5%)	142/403 (35,2%)	21/83 (25,3%)	p=0.781
SICH ³	26/486 (5,3%)	21/403 (5,2%)	5/83 (6,0%)	p=0.193
ECASS				
- HI 1 ³	50/486 (10,3%)	43/403 (10,7%)	7/83 (8,4%)	
- HI 2 ³	53/486 (10,9%)	46/403 (11,4%)	7/83 (8,4%)	p=0.927
- PH 1 ³	23/486 (4,7%)	21/403 (5,2%)	2/83 (2,4%)	
- PH 2 ³	18/486 (3,7%)	16/403 (4,0%)	2/83 (2,4%)	
NIHSS bei Entlassung ²	6 (0-25)	7 (0-24)	4 (0-25)	p=0.025
mRS	(418/495)	(348/411)	(72/84)	
- 0-2 ³	154/418 (36,8%)	139/348 (39,9%)	17/72 (23,6%)	
- 3 ³	56/418 (13,4%)	46/348 (13,2%)	6/72 (8,3%)	p=0.001
- 4-5 ³	95/418 (22,7%)	85/348 (24,4%)	15/65 (20,8%)	
Tod ³	113/418 (27,0%)	78/348 (22,4%)	34/65 (47,2%)	p<0.001

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Bei Betrachtung der Basiskriterien wie Alter oder NIHSS zu Behandlungsbeginn konnten zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Ein größerer Unterschied zeigte sich in der Dauer von Symptombeginn bis Rekanalisationsbeginn: wurde bei vorderem Verschluss die Behandlung nach durchschnittlich 220 Minuten begonnen, erfolgte dies bei hinteren Verschlüssen erst nach durchschnittlich 293 Minuten (siehe Abbildung 5). Trotz dieses Unterschiedes dauerte es interventionell ungefähr gleich lange, das Gefäß wiederzueröffnen. In beiden Gruppen gelang es in über 80 % ein gutes Rekanalisationsergebnis zu erreichen, wobei man im hinteren Stromgebiet bessere Ergebnisse erreichen konnte. Im vorderen Stromgebiet kam es häufiger zu frustranen Rekanalisationsversuchen. Signifikant unterschied sich die benötigte Passagenzahl: im hinteren Stromgebiet gelang eine Wiedereröffnung nach durchschnittlich 2,4 Passagen wohingegen im vorderen Stromgebiet 3,1 nötig waren.

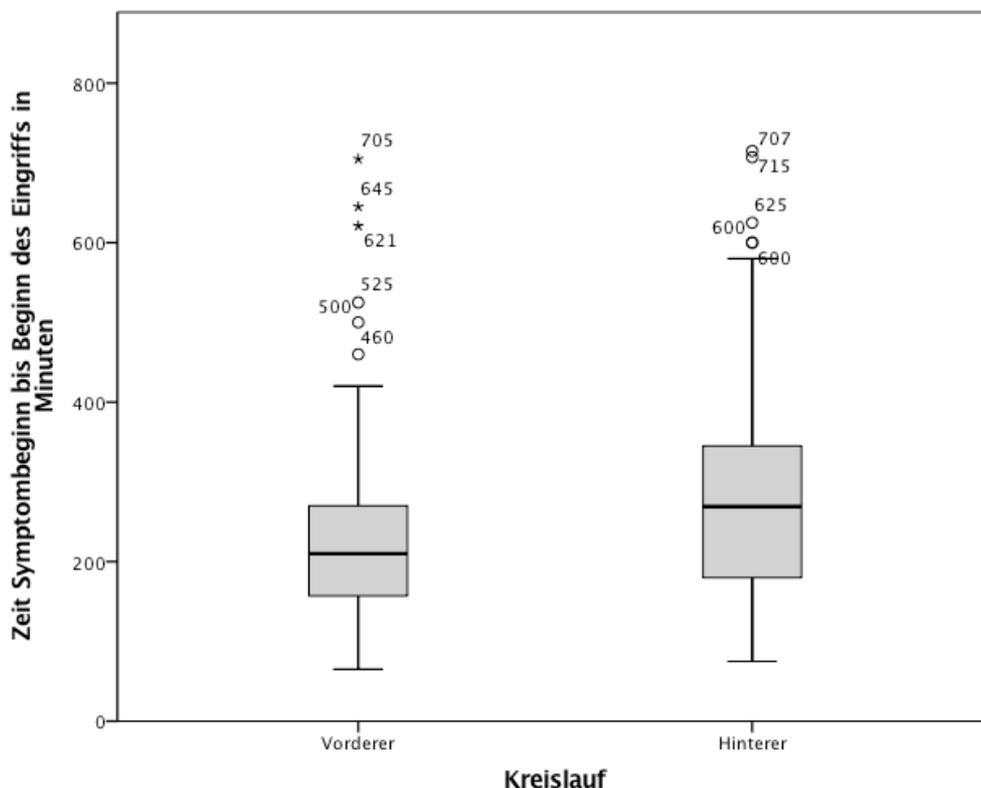


Abbildung 5. Boxplotdarstellung der Zeitdauer von Symptombeginn bis Beginn des Eingriffs im vorderen und hinteren Kreislauf

Komplikationen traten in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf. Ähnlich verhielt es sich beim Auftreten von postinterventionellen Blutungen.

Patienten mit einem Verschluss im hinteren Stromgebiet verstarben während des Klinikaufenthaltes häufiger als Patienten mit einem Verschluss im vorderen Stromgebiet. Der NIHSS bei Entlassung war im Median im hinteren Stromgebiet jedoch niedriger. Im längerfristigen

Outcome zeigte sich ein weiterer signifikanter Unterschied: Im vorderen Stromgebiet war die Anzahl eines guten funktionellen Outcomes um knapp 15% höher als im hinteren Kreislauf. Insgesamt betrachtet verstarben aus der Patientengruppe mit hinteren Verschlüssen doppelt so viele wie in der Patientengruppe mit vorderen Verschlüssen.

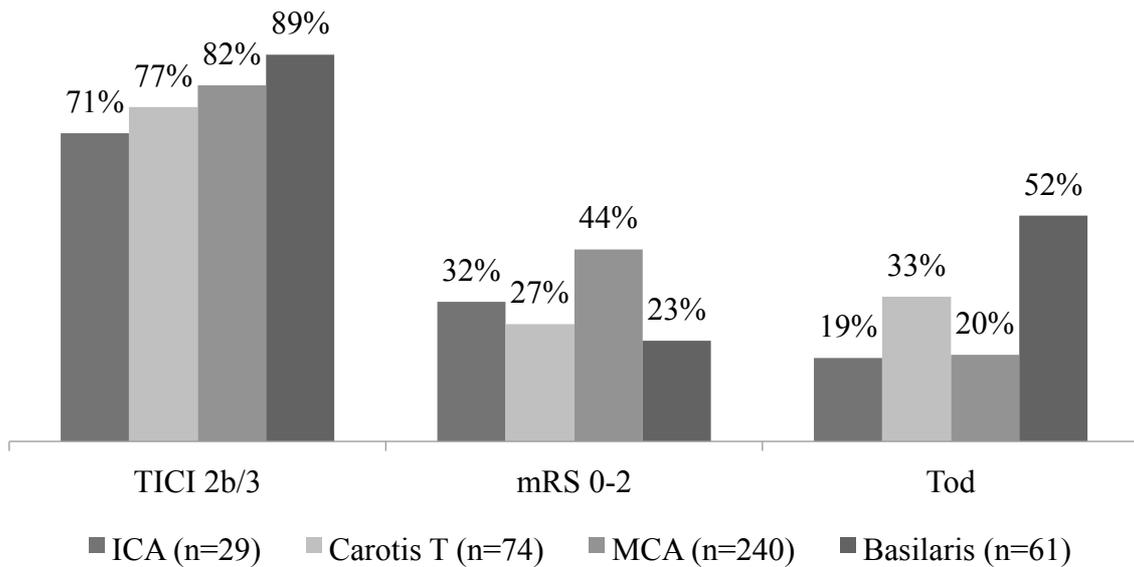


Abbildung 6. TICI-, mRS-, Tod-Verteilung nach Gefäßterritorium: ICA (Arteria carotis interna), Carotis T, MCA (Arteria cerebri media), Basilaris (A. basilaris)

In Abbildung 6 ist ein Vergleich von Verschlüssen in der Arteria carotis interna, dem Carotis T, der Arteria cerebri media und der Arteria basilaris in Hinblick auf das Rekanalisationsergebnis und das längerfristige Outcome zu sehen. Die besten Rekanalisationsergebnisse wurden im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris erreicht, im Gebiet der ICA gelangen die wenigsten erfolgreichen Rekanalisationen. Die höchste Rate an einem guten längerfristigen Outcome wurde bei Patienten mit einem Verschluss der MCA festgestellt. Die geringsten Chancen auf ein gutes Outcome hatten Patienten mit einem Verschluss im Bereich der Arteria basilaris, gefolgt von Patienten mit einem Verschluss im Carotis T. Ähnlich sah es im Hinblick auf die Todesraten aus: so verstarben mehr als die Hälfte der Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris, wohingegen nur ein Fünftel der Patienten mit einem Verschluss der ICA oder der MCA verstarben.

Das Vorhandensein eines Basilarisverschlusses war auch signifikant mit einem höheren mRS-Wert assoziiert ($r=.245$ $p<0.001$). Der Einfluss auf den NIHSS-Wert bei Entlassung war nicht signifikant.

4.2.1.2 Einzelgefäßverschluss vs. Mehrgefäßverschluss

Tabelle 16. Vergleich Einzelgefäßverschluss vs. Mehrgefäßverschluss

Variablen	Einzelgefäß (n=412)	Mehrgefäß (n=83)	Sig.
Alter ¹	69,4 ± 14,7	65,7 ± 12,9	p=0.005
Kreislauf			
- Vorderer ³	340/412 (82,5%)	71/83 (85,5%)	p=0.631
- Hinterer ³	72/412 (17,5%)	12/83 (14,5%)	
NIHSS bei Aufnahme ²	15,0 (0-35)	15,0 (2-25)	p=0.850
Dauer			
- Symptom-Punktion ¹	230,6 ± 105,6	229,6 ± 98,8	p=0.864
- Eingriff ¹	67,5 ± 47,9	73,6 ± 39,7	p=0.038
TICI			
- 0-2a ³	67/412 (16,3%)	11/83 (13,3%)	p=0.640
- 2b-3 ³	335/412 (81,3%)	70/83 (84,3%)	
Passagenzahl ¹	3,0 ± 2,3	2,7 ± 1,8	p=0.365
Komplikationen ³	71/412 (17,2%)	13/83 (15,7%)	p=0.873
ICH ³	136/404 (33,7%)	27/82 (32,9%)	p=0.893
SICH ³	24/404 (5,9%)	6/82 (7,3%)	p=0.385
NIHSS bei Entlassung ²	6,0 (0-25)	7,0 (0-21)	p=0.695
mRS	(355/412)	(65/83)	
- 0-2 ³	130/355 (36,6%)	26/65 (36,7%)	p=0.657
- 3 ³	47/355 (13,2%)	5/65 (8,2%)	
- 4-5 ³	82/355 (23,1%)	18/65 (26,5%)	
Tod ³	96/355 (27,0%)	16/65 (28,6%)	p=0.762

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Patienten mit einem Mehrgefäßverschluss waren in der Auswertung signifikant jünger als Patienten mit einem Einzelverschluss. Die Schwere des Schlaganfalls bei Aufnahme unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Bei der Behandlungsdauer zeigte sich ein signifikanter Unterschied: so benötigte man durchschnittlich ca. 6 Minuten länger, einen Mehrgefäßverschluss zu rekanalisieren als einen Einzelverschluss. Letztendlich wurden jedoch ähnliche Rekanalisationsraten erreicht und es waren durchschnittlich ähnlich viele Passagen nötig.

Im weiteren Vergleich von prozeduralen und postinterventionellen Komplikationen konnte man keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch wurde bei Patienten in beiden Gruppen ein ähnliches kurzfristiges und längerfristiges Outcome erhoben. Es konnten weder eine signifikante Korrelation zwischen einem Mehrgefäßverschluss und dem Rekanalisationsergebnis noch zwischen dem kurz- und längerfristigen Outcome erhoben werden.

4.2.2 Rekanalisationserfolg TIC1 2b/3 vs. TIC1 0/1/2a

Tabelle 17. Vergleich TIC1 2b/3 vs. TIC1 0-2a

Variablen	TIC1 2b/3 (n=404)	TIC1 0-2a (n=91)	Sig.
Alter ¹	68,5 ± 14,6	69,9 ± 14,0	p=0.079
Präinterventionelle Lyse ³	264/404 (65,3%)	47/91 (51,6%)	p=0.022
NIHSS bei Aufnahme ²	15 (0-31)	16 (3-35)	p=0.236
Kreislauf			
- Vorderer ³	331/404 (81,9%)	81/91 (89,0%)	p=0.121
- Hinterer ³	73/404 (18,1%)	10/91 (11,0%)	
Dauer			
- Symptom – Punktion ¹	230,7 ± 105,5	229,2 ± 99,5	p=0.949
- Eingriff ¹	64,9 ± 43,7	93,7 ± 58,6	p=0.001
Passagenzahl ¹	2,7 ± 2,0	4,3 ± 2,4	p<0.001
Komplikationen ³	59/404 (14,6%)	25/91 (27,5%)	p=0.005
ICH ³	132/396 (33,3%)	31/90 (34,4%)	p=0,823
SICH ³	17/396 (4,3%)	9/90 (10,0%)	p=0.024
ECASS			
- HI1 ³	44/396 (11,1%)	6/90 (6,7%)	p=0.453
- HI2 ³	43/396 (10,9%)	10/90 (11,1%)	
- PH1 ³	18/396 (4,5%)	5/90 (5,6%)	
- PH2 ³	13 /396 (3,3%)	5/90 (5,6%)	
NIHSS bei Entlassung ²	5 (0-24)	12 (0-25)	p<0.001
mRS (n/n)	(348/404)	(72/91)	
- 0-2 ³	146/348 (42,0%)	10/72 (13,9%)	p<0.001
- 3 ³	42/348 (12,1%)	10/72 (13,9%)	
- 4-5 ³	79/348 (22,7%)	21/72 (29,2%)	
Tod ³	81/348 (23,3%)	31/72 (43,1%)	p<0.001

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Das Alter oder der NIHSS-Wert zum Behandlungszeitpunkt unterschieden sich nicht signifikant in den Patientengruppen. Es fiel jedoch auf, dass signifikant mehr Patienten mit einem guten Rekanalisationsergebnis eine präinterventionelle Lyse erhielten. Außerdem

dauerte der Eingriff bei Patienten, bei denen nur eine partielle oder gar keine Rekanalisation erreicht werden konnte, signifikant um fast eine halbe Stunde länger. Auch wurden im Durchschnitt 1,6 Passagen mehr benötigt. Komplikationen traten während der Intervention bei Patienten mit TICI 0-2a signifikant häufiger auf, intrakranielle Blutungen im Verlauf jedoch nicht. Symptomatische intrakranielle Blutungen waren bei erfolglos rekanalisierten Patienten signifikant häufiger.

In Bezug auf das klinische Outcome zeigten sich weitere signifikante Unterschiede: Patienten, bei denen eine erfolgreiche Rekanalisation gelang, hatten im Durchschnitt einen um 7 Punkte niedrigeren NIHSS-Wert bei Entlassung, ebenso erreichten sie mehr als 3 Mal so häufig, bemessen an der mRS Skala, ein gutes längerfristiges Ergebnis. Dies wird nochmals anhand der Abbildung 7 verdeutlicht, welche die unterschiedlichen Outcomedaten von TICI 0-2a und TICI 2b-3 Patienten darstellt. Zuletzt gilt noch zu erwähnen, dass prozentual gesehen beinahe doppelt so viele Patienten aus der Gruppe der frustranen Rekanalisationen verstarben.

Eine Korrelationsanalyse ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen einem guten Rekanalisationsergebnis und dem NIHSS-Wert bei Entlassung ($r=-.344$, $p<0.001$) sowie dem mRS Wert bei Nachuntersuchung ($r=-.220$, $p<0.001$).

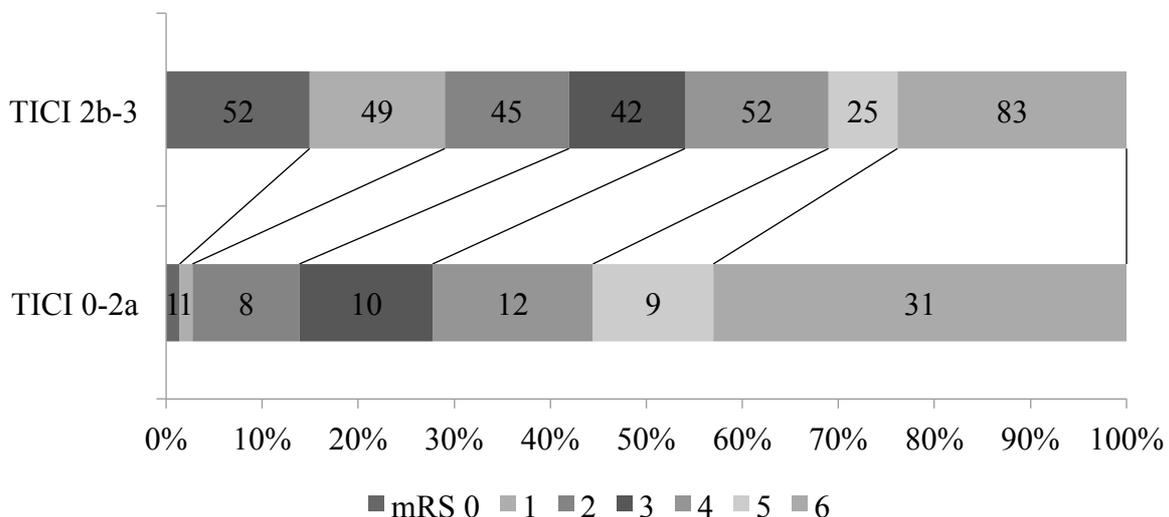


Abbildung 7. Balkendiagramm mit mRS Outcome des gesamten Patientenkollektivs in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b-3 (n=348) und TICI 0-2a (n=72)

Die weiteren Abbildungen stellen anhand von Balkendiagrammen den Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Rekanalisation und dem längerfristigen klinischen Outcome, aufgeteilt nach den verschiedenen Kreisläufen oder einzelnen Gefäßverschlüssen, dar.

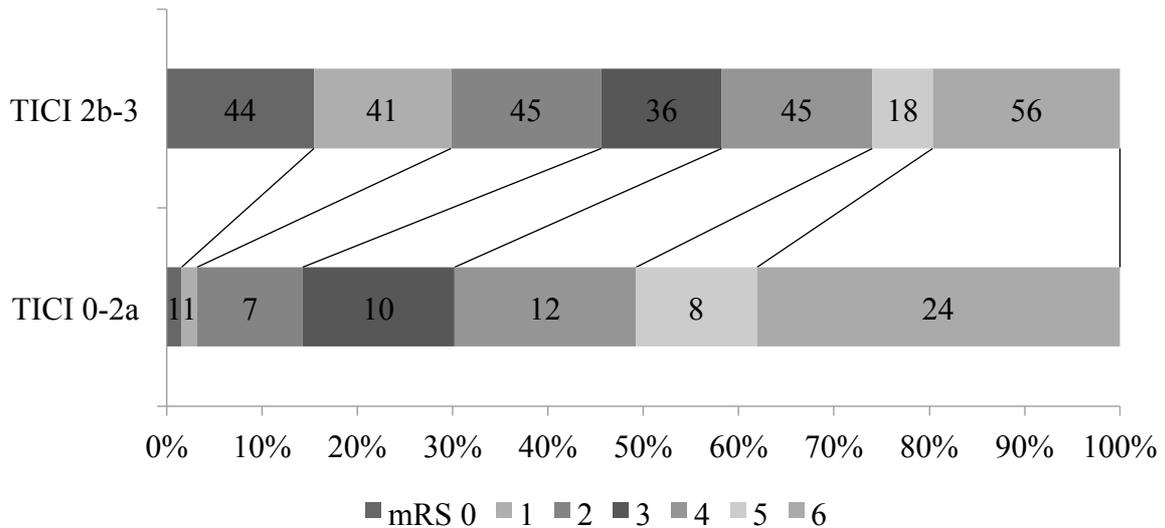


Abbildung 8. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss im vorderen Kreislauf in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=285) und TICI 0-2a (n=63)

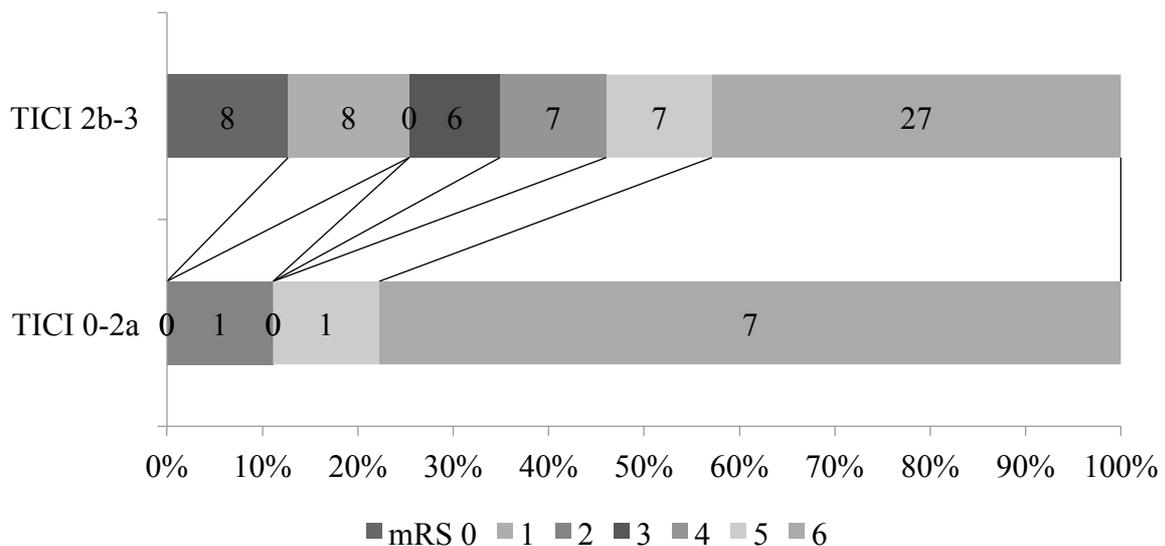


Abbildung 9. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit einem Verschluss im hinteren Kreislauf in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=63) und TICI 0-2a (n=9)

Auf den Abbildungen 8 und 9, die sich auf den vorderen und den hinteren Kreislauf beziehen, ist zu erkennen, dass der Anteil an Patienten mit einem guten Outcome in den Gruppen der erfolgreichen Rekanalisation höher ist. So erreichten von den Patienten mit einem Verschluss im hinteren Kreislauf und frustraner Rekanalisation nur einer ein gutes klinisches Outcome

mit einem mRS-Wert von 2, wohingegen 16 Patienten mit erfolgreicher Rekanalisation einen Wert zwischen 0 und 2 aufwiesen.

Eine genauere Betrachtung der verschiedenen Verschlussstypen (Arteria cerebri media, Carotis T und Arteria basilaris) zeigte ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildungen 10 – 12). Vor allem bei Verschlüssen des Carotis T und der Arteria basilaris konnte nur bei Patienten mit erfolgreich eröffnetem Gefäß ein gutes klinisches Outcome erreicht werden. Alle Patienten mit einem Verschluss der Arteria basilaris und einer frustranen Rekanalisation verstarben während des Beobachtungszeitraums. Kein Patient mit einem Carotis T Verschluss und einer frustranen Rekanalisation erreichte ein gutes Outcome.

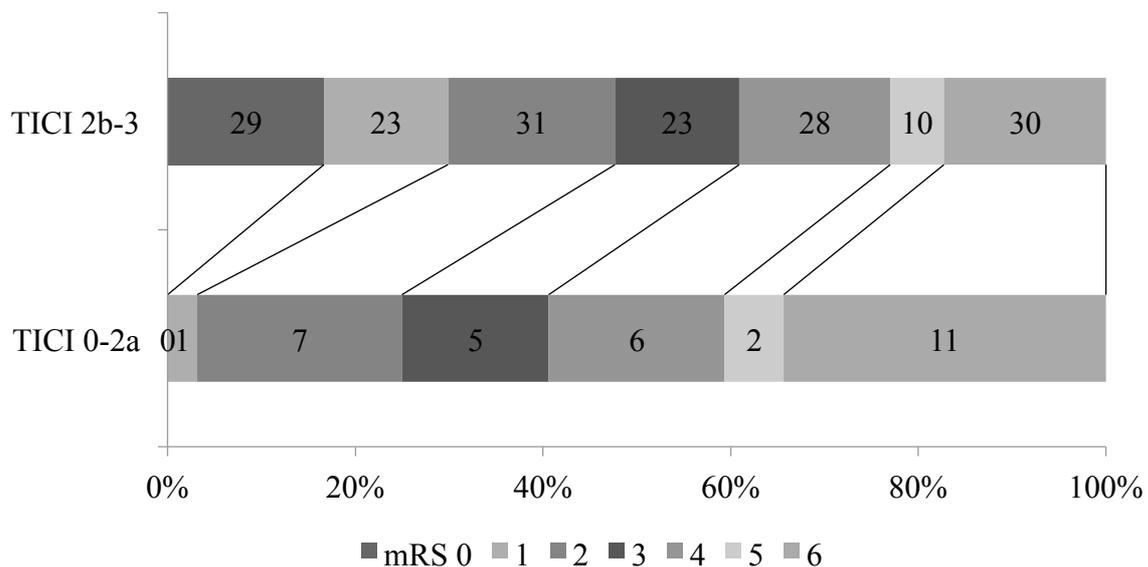


Abbildung 10. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit einem Verschluss der Arteria cerebri media in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=174) und TICI 0-2a (n=33)

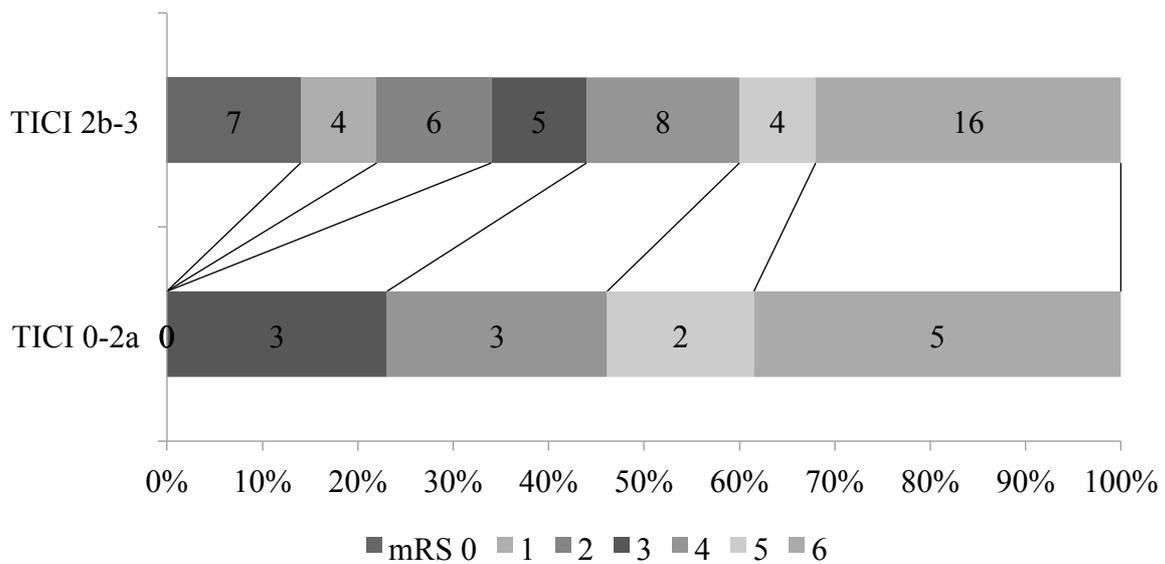


Abbildung 11. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss des Carotis T in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=50) und TICI 0-2a (n=13)

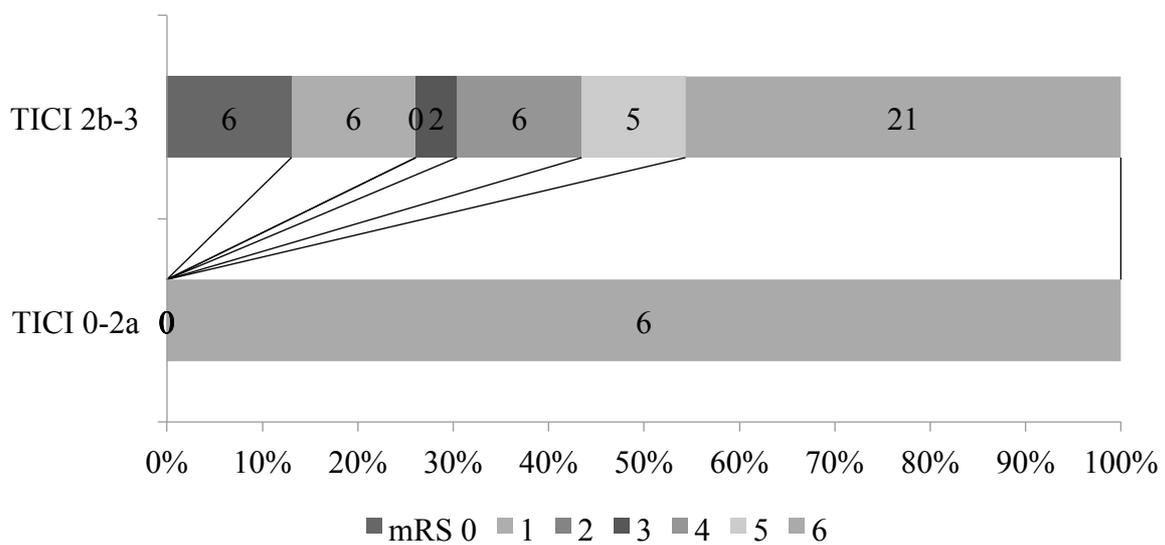


Abbildung 12. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss der A. basilaris in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=46) und TICI 0-2a (n=6)

4.2.3 Eingesetzter Stentretreiver

4.2.3.1 Solitaire vs. Trevo vs. pREset

Patienten, die mit dem Trevo-Device behandelt wurden, waren signifikant jünger als Patienten in den anderen Gruppen. Die restlichen Baselinekriterien wie präinterventionelle Lyse oder NIHSS-Wert bei Aufnahme unterschieden sich nicht. Patienten in der Trevo Gruppe wurden am schnellsten nach Symptombeginn behandelt. Der eigentliche Eingriff dauerte in der pREset Gruppe am kürzesten. Beide Beobachtungen erwiesen sich als statistisch signifikant. Die besten Rekanalisationsergebnisse konnten mit dem Trevo erreicht werden, gefolgt von pREset und Solitaire. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die wenigsten Komplikationen traten mit Trevo auf. Bei Solitaire und pREset kam es ähnlich häufig zu unerwünschten Ereignissen. Die meisten Dissektionen, sowie die meisten Vasospasmen wurden, prozentual gesehen, durch das Solitaire-Device verursacht. Klinisch relevant waren sie jedoch mit dem pREset am seltensten.

Am häufigsten traten intrakranielle Blutungen prozentual gesehen in der pREset Gruppe auf, welche sich jedoch am seltensten als symptomatisch herausstellten. Diese Beobachtungen erwiesen sich nicht als statistisch signifikant.

Im Hinblick auf das kurzfristige funktionelle Outcome unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Der beste NIHSS-Wert wurde in der Trevo Gruppe erreicht.

Bei Betrachtung des längerfristigen Outcomes anhand des mRS Wertes wurden signifikante Unterschiede festgestellt: Die meisten Patienten mit einem guten Outcome befanden sich in der Gruppe des Trevo-Devices. Patienten, die mit dem Solitaire-Device behandelt wurden, verstarben prozentual am häufigsten.

Tabelle 18. Vergleich Solitaire vs. pREset vs. Trevo

	Solitaire (n=163)	pREset (n=121)	Trevo (n=34)	Sig.
Variablen				
Alter ¹	69,3 ± 15,8	68,9 ± 14,2	63,4 ± 13,9	p=0.039
NIHSS bei Aufnahme ²	15,0 (0-25)	15,0 (1-27)	14,0 (2-30)	p=0.620
Kreislauf				
- Vorderer ³	122/163 (74,8%)	104/121(85,6%)	29/34 (85,3%)	p=0.049
- Hinterer ³	41/163 (25,2%)	17/121 (14,4%)	5/34 (14,7%)	
Präinterventionelle Lyse ³	98/163 (60,1%)	87/121 (71,9%)	23/34 (67,6%)	p=0.114
Dauer				
1. Symptom-Punktion ¹	232,5 ± 111,6	254,7 ± 107,4	198,9 ± 101,6	p=0.015
2. Eingriffsdauer ¹	68,8 ± 44,0	45,4 ± 24,9	62,8 ± 44,0	p<0.001
Passagenzahl ¹	2,3 ± 1,6	2,1 ± 1,3	2,6 ± 1,7	p=0.196
Komplikationen ³	32/163 (19,6%)	21/121 (17,4%)	2/34 (5,9%)	p=0.122
- symptomatisch ³	3/163 (1,8%)	1/121 (0,8%)	1/34 (2,9%)	p=0.180
TICI				
- 0-2a ³	20/163 (12,3%)	11/121(9,1%)	2/31 (6,5%)	
- 2b-3 ³	143/163(87,7%)	110/121(90,9%)	29/31 (93,5%)	p=0.646
ICH ³	51/160 (31,9%)	44/118 (37,3%)	11/33 (33,3%)	p=0.891
SICH ³	11/160 (6,9%)	3/118 (2,5%)	2/33 (6,1%)	p=0.091
ECASS:				
- HI1 ³	18/160 (11,3%)	21/118 (17,8%)	2/33 (6,1%)	
- HI2 ³	16/160 (10,0%)	13/118 (12,0%)	2/33 (6,1%)	
- PH1 ³	6/160 (3,8%)	4/118 (3,4%)	3/33 (9,1%)	p=0.159
- PH2 ³	6/160 (3,8%)	1/118 (0,8%)	2/33 (6,1%)	
NIHSS bei Entlassung ²	5,0 (0-21)	5,0 (0-18)	3,0 (0-20)	p=0.312
mRS (n/n):	(148/163)	(88/121)	(30/34)	
- 0-2 ³	50/148 (32,6%)	49/88 (51,4%)	17/30 (59,3%)	
- 3 ³	18/148 (12,6%)	12/88 (15,7%)	2/30 (7,4%)	p<0.001
- 4-5 ³	29/148 (18,5%)	15/88 (17,1%)	8/30 (26,0%)	
Tod ³	51/148 (36,3%)	12/88 (15,7%)	3/30 (7,4%)	p<0.001

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

4.2.3.2 Ein Device vs. mehrere Devices

Tabelle 19. Vergleich Ein Device vs. mehrere Devices

	Ein Device (n=320)	Mehrere Devices (n=175)	Sig.
Variablen			
Alter ¹	68,6 ± 15,1	69,1 ± 13,4	p=0.976
NIHSS bei Aufnahme ²	15,0 (0-30)	16,0 (0-35)	p=0.003
Kreislauf			
- Vorderer ³	257/320 (78,9%)	154/175 (88,7%)	p=0.033
- Hinterer ³	63/320 (21,1%)	121/175 (11,3%)	
Mehrfachverschluss ³	56/320 (14,9%)	27/175 (14,0%)	p=0.616
Eingriffsdauer ¹	59,2 ± 39,3	87,3 ± 54,3	p<0.001
Passagenzahl ¹	2,2 ± 1,5	4,3 ± 2,6	p<0.001
TICI			
- 0-2a ³	34/320 (11,6%)	56/175 (30,7%)	p<0.001
- 2b-3 ³	286/320 (88,4%)	119/175 (69,3%)	
Komplikationen ³	52/320 (17,5%)	32/175 (19,3%)	p=0.617
ICH ³	107/313 (34,2%)	56/173 (32,4%)	p=0.652
SICH ³	16/313 (4,2%)	10/173 (5,8%)	p=0.827
NIHSS bei Entlassung ²	4,5 (0-21)	10,0 (0-25)	p<0.001
mRS	268/320	152/175	
- 0-2 ³	117/268 (43,7%)	39/152 (25,7%)	p=0.001
- 3 ³	32/268 (11,9%)	20/152 (13,2%)	
- 4-5 ³	53/268 (19,8%)	47/152 (30,9%)	
Tod ³	66/268 (24,6%)	46/152 (30,3%)	p=0.305

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Patienten in beiden Gruppen hatten ein ähnliches Alter zum Behandlungszeitpunkt, der NIHSS-Wert war in der Patientengruppe mit mehreren Devices bei Aufnahme minimal höher. Es wurden prozentual häufiger im vorderen Kreislauf mehrere Stentretreiver eingesetzt. Der Einsatz mehrerer Devices führte zu signifikant erhöhten Eingriffsdauern und Passagenzahlen. So dauerte die Rekanalisation eine halbe Stunde länger und es waren im Durchschnitt 2 Passagen mehr nötig. Auch zeigten sich signifikant unterschiedliche Rekanalisationsergebnisse: In beinahe drei Mal so vielen Fällen wurde kein oder nur ein minimaler Fluss erreicht, wenn mehrere Devices eingesetzt wurden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der prozeduralen Komplikationsrate und der Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen im weiteren Verlauf festgestellt werden. Der NIHSS-Wert bei Entlassung war in der Gruppe, in der mehrere

Devices benötigt wurden, statistisch signifikant um 5,5 Punkte höher, auch konnte nur knapp ein Viertel der Patienten ein gutes längerfristiges klinisches Ergebnis erreichen. Diese Beobachtungen unterstützend zeigte sich auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Einsatz mehrerer Devices und dem Rekanalisationsergebnis und dem kurz- und längerfristigen Outcome (TICI: $r=-.196$, $p<0.001$; NIHSS: $r=.265$, $p<0.001$; mRS: $r=.163$, $p=0.001$).

4.2.4 Komplikationen

4.2.4.1 Interventionelle Komplikationen vs. keine interventionelle Komplikationen

Tabelle 20. Vergleich keine prozedurale Komplikation vs. prozedurale Komplikation

Variablen	Keine Komplikation (n=411)	Komplikation (n=84)	Sig.
Alter ¹	69,7 (±13,9)	64,3 (±16,4)	p=0.005
NIHSS bei Aufnahme ²	15,0 (0-31)	16,0 (0-35)	p=0.985
Dauer			
- Symptom-Punktion ¹	233,5 ± 103,0	215,3 ± 111,2	p=0.080
- Eingriff ¹	67,8 ± 44,9	71,8 ± 55,1	p=0.939
Präinterventionelle Lyse ³	250/411 (60,9%)	61/84 (76,2%)	p=0.062
Mehrfachdevices ³	143/411 (34,8%)	32/84 (38,1%)	p=0.617
Passagenzahl ¹	3,0 (±2,2)	2,8 (±2,0)	p=0.466
Gefäßterritorium			
- Vorderes ³	339/411 (82,5%)	72/84 (85,7%)	p=0.527
- Hinteres ³	72/411 (17,5%)	12/84 (14,3%)	
TICI			
- 0-2a ³	65/411 (15,8%)	25/84 (29,8%)	p=0.005
- 2b-3 ³	346/411 (84,2%)	59/84 (70,2%)	
Eingesetztes Device:			
- Solitaire ³	131/411 (31,9%)	32/84 (38,1%)	p=0.122
- Trevo ³	32/411 (7,8%)	2/84 (2,4%)	
- Preset ³	103/411 (25,1%)	18/84 (21,4%)	
- Kombination ³	145/411 (35,3%)	32/84 (38,1%)	
NIHSS bei Entlassung ²	6,0 (0-25)	7,0 (0-24)	p=0.098
mRS:	348/411	72/84	
- 0 - 2 ³	127/348 (36,5%)	29/72 (40,3%)	p=0.325
- 3 ³	45/348 (12,9%)	7/72 (9,7%)	
- 4 - 5 ³	79/348 (22,7%)	21/72 (29,2%)	
Tod ³	97/348 (27,9%)	15/72 (20,8%)	p=0.244

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Die Patientengruppe in der prozedurale Komplikationen auftraten war im Durchschnitt jünger. Diese Beobachtung war auch statistisch signifikant. Patienten mit präinterventioneller Lyse wiesen häufiger prozedurale Komplikationen auf, was sich aber nicht als statistisch signifikant erwies. Die weiteren Variablen, wie NIHSS bei Aufnahme, der Einsatz von

mehreren Devices, die durchschnittliche Passagenzahl oder das betroffene Gefäßterritorium, unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Bei Patienten, die während des Eingriffs eine Komplikation erlitten, wurde seltener ein gutes Rekanalisationsergebnis erreicht. Hier wurde auch eine signifikante Korrelation erhoben ($r=-0.152$, $p=0.001$). Das Auftreten einer Komplikation schlug sich außerdem auf das kurzfristige klinische Ergebnis nieder: der NIHSS-Wert war bei Entlassung in der Patientengruppe mit Komplikationen im Median um 1 Punkt höher. Diese Beobachtung war jedoch nicht signifikant. Bei Betrachtung des längerfristigen Ergebnisses konnte auch kein statistisch signifikanter Unterschied erfasst werden.

Es wurde außerdem keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer prozeduralen Komplikation und dem kurzfristigen (NIHSS-Wert bei Entlassung) sowie dem längerfristigen Outcome (mRS-Wert) gefunden.

4.2.4.2. Postinterventionelle Blutung vs. keine postinterventionelle Blutung

Tabelle 21. Vergleich keine postinterventionelle Blutung vs. postinterventionelle Blutung

Variablen	Keine Blutung (n=323)	Blutung (n=163)	Sig.
Alter ¹	69,4 ± 14,6	67,2 ± 14,4	p=0.094
NIHSS bei Aufnahme ²	15,0 (0-31)	16,0 (0-35)	p=0.023
Präintervent. Lyse ³	184/323 (57,0%)	117/163 (71,8%)	p=0.031
Dauer			
- Symptom-Punktion ¹	226,6 ± 106,5	235,5 ± 102,3	p=0.68
- Eingriff ¹	67,4 ± 47,0	70,9 ± 46,9	p=0.619
Passagenzahl ¹	2,9 ± 2,0	3,1 ± 2,3	p=0.414
Gefäßterritorium			
- Vorderes ³	261/323 (80,8%)	142/163 (87,1%)	p=0.181
- Hinteres ³	62/323 (19,2%)	21/163 (12,9%)	
TICI			
- 0-2a ³	58/323 (18,0%)	31/163 (19,0%)	p=0.807
- 2b-3 ³	265/323 (82,0%)	132/163 (81,0%)	
Eingesetztes Device			
- Solitaire ³	109/323 (33,7%)	51/163 (31,3%)	p=0.892
- Preset ³	74/323 (23,0%)	44/163 (27,0%)	
- Trevo ³	22/323 (6,8%)	11/163 (6,7%)	
- Kombination ³	118/323 (36,5%)	57/163 (35,0%)	
Komplikation ³	36/323 (11,1%)	47/163 (28,8%)	p<0.001
NIHSS bei Entlassung ²	5,0 (0-25)	8,5 (0-24)	p<0.001
mRS	276/323	136/163	
- 0-2 ³	115/276 (41,7%)	38/136 (27,9%)	p=0.001
- 3 ³	34/276 (12,3%)	17/136 (12,5%)	
- 4-5 ³	62/276 (22,5%)	35/136 (25,7%)	
Tod ³	65/276 (23,6%)	46/136 (33,8%)	p=0.043

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Bei Betrachtung der Patientengruppe mit einer postinterventionellen Blutung fallen ein leicht erhöhter NIHSS-Wert bei Aufnahme, sowie eine höhere Anzahl an verabreichten präinterventionellen Lysen auf. In beiden Gruppen wurde ein ähnliches Rekanalisationsergebnis erreicht und die gleichen Devices eingesetzt. Es verstrich mehr Zeit, bis Patienten, die im weiteren Verlauf eine Blutung entwickelten, behandelt wurden. Diese Patienten erlitten außerdem während des Eingriffs statistisch signifikant vermehrt Komplikationen als Patienten ohne Blutung.

Im Hinblick auf das Outcome zeigen sich weitere Unterschiede. Der NIHSS-Wert bei Entlassung war bei Patienten mit Blutung im Median 3,5 Punkte höher, auch verstarben in der

Gruppe mit Blutung prozentual gesehen circa 10% mehr Patienten. All diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant.

Eine präinterventionelle Lyse hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von intrakraniellen Blutungen ($r=.100$, $p=0.042$), jedoch nicht auf das Auftreten einer symptomatischen Blutung.

Eine weitere Analyse der Outcomedaten aufgeteilt nach den verschiedenen Blutungstypen der ECASS-Klassifikation ergab, dass vor allem Patienten mit einer HI1 die besten Chancen auf ein gutes kurzfristiges und längerfristiges Outcome hatten (siehe Abbildung 13 und 14). Diese Chancen waren den Chancen von Patienten ohne Blutung sehr ähnlich. Patienten mit einem PH2 verstarben prozentual am häufigsten. Es konnte ein stetiger Abfall der Chancen auf ein gutes Ergebnis beobachtet werden, je ausgeprägter sich die Blutung zeigte.

Außerdem wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen Ausprägung der Blutung und dem NIHSS-Wert bei Entlassung ($r=.216$, $p<0,01$) und dem mRS Wert ($r=.192$, $p<0,01$) festgestellt. Je größer die Blutung, desto höher der entsprechende NIHSS-Wert bei Entlassung beziehungsweise der mRS-Wert im Follow up.

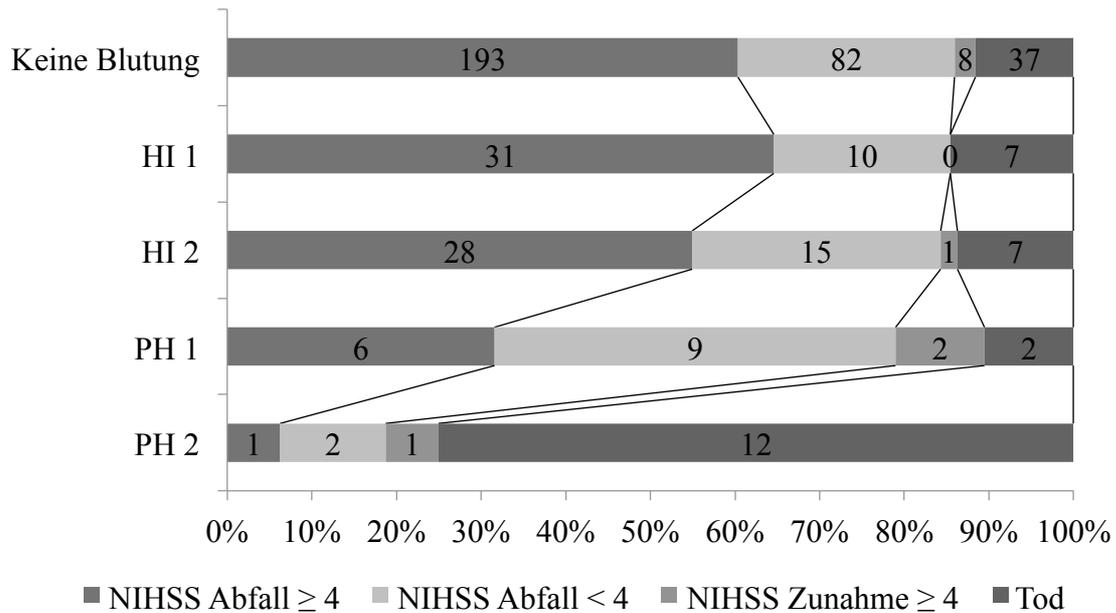


Abbildung 13. Balkendiagramm der NIHSS-Werte in Absolutzahlen aufgeteilt nach der ECASS-Klassifikation von intrazerebralen Blutungen im Vergleich mit Werten von Patienten ohne Blutung

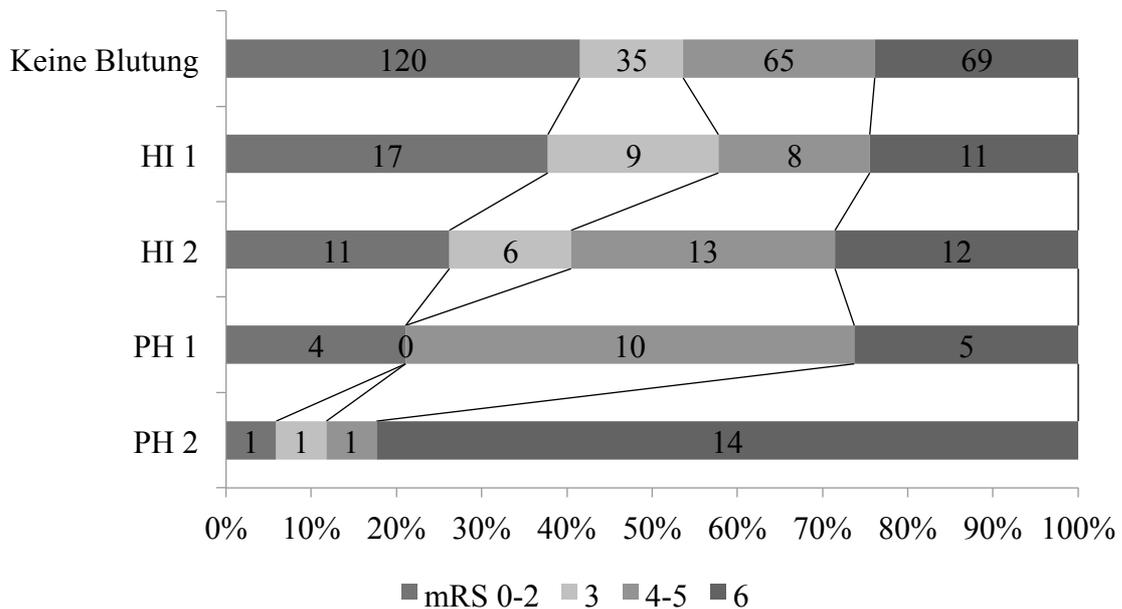


Abbildung 14. Balkendiagramm des mRS Outcomes in Absolutzahlen aufgeteilt nach der ECASS-Klassifikation von intrazerebralen Blutungen im Vergleich mit den Werten von Patienten ohne Blutung

4.2.5. Gutes längerfristiges Ergebnis vs. schlechtes längerfristiges Ergebnis

Tabelle 22. Vergleich von Patienten mit mRS ≤ 2 vs. Patienten mit mRS >2

Variablen	mRS		Sig.
	≤ 2 (n= 156)	3-6 (n=264)	
Alter ¹	61,8 \pm 16,1	72,3 \pm 12,3	p<0.001
NIHSS bei Aufnahme ²	13 (0-22)	17 (0-35)	p<0.001
Kreislauf			
- vorderer ³	139/156 (89,1%)	209/264 (79,2%)	p=0.051
- hinterer ³	17/156 (10,9%)	55/264(20,8%)	
Dauer			
- Symptom bis Punktion ¹	224,3 \pm 112,5	236,7 \pm 107,3	p=0.136
- Eingriff ¹	62,4 \pm 44,5	75,0 \pm 49,8	p=0.005
Passagenzahl ¹	2,5 \pm 1,7	3,4 \pm 2,6	p=0.002
Komplikationen ³			
1. symptomatisch ³	29/156 (18,6%) 0/156	43/264 (16,3%) 8/264 (3,0%)	p=0.593 p<0.001
TICI			
- 0-2a ³	10/156 (6,4%)	62/264 (23,5%)	p<0.001
- 2b-3 ³	146/156 (93,6%)	202/264 (76,5%)	
ICB ³	38/156 (24,4%)	98/264 (37,1 %)	p=0.025
SICH ³	1/156 (0,6%)	25/264 (9,5%)	p=0.003
ECASS			
- HI 1 ³	17/156 (11,1%)	28/264 (10,8%)	p=0.003
- HI 2 ³	11/156 (7,2%)	31/264 (12,0%)	
- PH 1 ³	4/156 (2,6%)	15/264 (5,8%)	
- PH 2 ³	1/156 (0,7%)	16/264 (6,2%)	
- Keine Blutung ³	120/156 (78,4%)	169/264 (65,3%)	
NIHSS bei Entlassung ²	2 (0-20)	10 (0-24)	p<0.001

¹ Mittelwert \pm SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Bereits bei Betrachtung der Basiskriterien ergaben sich signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen. Patienten, die ein schlechtes Outcome aufwiesen, waren nicht nur signifikant um über 10 Jahre älter, sondern stellten sich auch mit einem schwerer ausgeprägten Schlaganfall vor. Weitere Unterschiede ergaben sich bei den Eingriffsparametern. Hier dauerte der Eingriff bei Patienten mit schlechtem Outcome im Schnitt 10 Minuten länger, auch wurde durchschnittlich eine Passage mehr benötigt. Als Endresultat zeigten sich in der Patientengruppe mit einem mRS-Wert größer als 2 signifikant schlechtere Rekanalisationsraten. Prozedurale Komplikationen traten in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf. Symptomatische Komplikationen ließen sich signifikant häufiger bei Patienten mit schlechten Outcome nachweisen.

Im weiteren stationären Verlauf stellte man bei den Patienten mit letztendlich schlechten Outcomedaten außerdem signifikant mehr intrakraniellen Blutungen fest, welche sich bei jedem dritten Betroffenen als symptomatische Blutung darstellten. Es wurde zudem ein häufigeres Auftreten von parenchymalen Hämatomen vor allem Typ 2, beobachtet. Abschließend zu erwähnen ist der hochsignifikant unterschiedliche NIHSS-Wert bei Entlassung. Patienten, die ein gutes längerfristiges Outcome hatten, wiesen schon bei Entlassung einen um 8 Punkte niedrigeren NIHSS-Wert auf.

4.2.6 Entwicklung über die Jahre 2008 bis 2014

Einen tabellarischen Überblick kann man Tabelle 23 im Anhang entnehmen. Die Zeitanalyse der erhobenen Daten von 2008 bis 2014 zeigte auf, dass sich die Baselinekriterien, wie Alter oder NIHSS-Wert bei Aufnahme, über die Jahre nur unwesentlich verändert haben: das Durchschnittsalter pendelte zwischen 63 und 70 Jahren und der NIHSS-Wert bei Aufnahme zwischen 15 und 16,5.

Der Einsatz der verschiedenen Geräte war jedoch einem Wandel unterzogen. So wurde von 2008 bis 2011 hauptsächlich der Solitaire-Retriever, häufig noch in Kombination mit anderen Devices, wie dem Merci- oder Phenoxclotriever, zur Rekanalisation verwendet, seit 2012 überwog dann das pREset Device. Außerdem verkürzten sich die Zeitspannen von Symptombeginn bis Beginn des Eingriffs und die Dauer des Eingriffs selbst. Im Jahr 2008 wurde nach ca. 260 Minuten mit der Behandlung begonnen, welche durchschnittlich 63 Minuten dauerte. 2013 wurde 24 Minuten früher behandelt, auch benötigte man für den Eingriff circa 7 Minuten weniger. Im Jahr 2014 dauerte der Eingriff nur 54 Minuten.

Der Rekanalisationserfolg mit TICI-Werten von 2b und 3 betrug anfangs 67% und pendelte sich ab dem Jahr 2009 auf Werte zwischen 77 und 87% ein. Prozedurale Komplikationen traten über die Jahre mit nur leichten Abweichungen bei ungefähr jedem fünften Patienten auf.

Die Rate an postinterventionellen Blutungen nahm von über 50% 2008 auf 29% 2014 ab, auch die Rate an symptomatischen Blutungen verringerte sich in den Jahren. Auch der NIHSS-Wert bei Entlassung sank von 10 Punkten im Jahr 2008 auf 6 Punkte in den Jahren 2013 und 2014.

Außerdem besserte sich die Rate an einem guten längerfristigen Outcome: 2008 erreichten nur 20% der Patienten mRS Werte von 0 bis 2, ab 2010 erreichten dies mehr als 30%, mit

einem Bestwert 2014, in dem bei 51% der behandelten Patienten ein gutes klinisches Ergebnis erhoben wurde (siehe Abbildung 15).

Eine Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten Einfluss zwischen dem Behandlungsjahr und dem mRS-Wert. Je aktueller die Behandlung erfolgte, desto niedriger war der mRS-Wert bei Wiedervorstellung ($r=-.160$, $p=0.001$). Ein signifikanter Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis oder den NIHSS-Wert bei Entlassung wurde nicht gefunden.

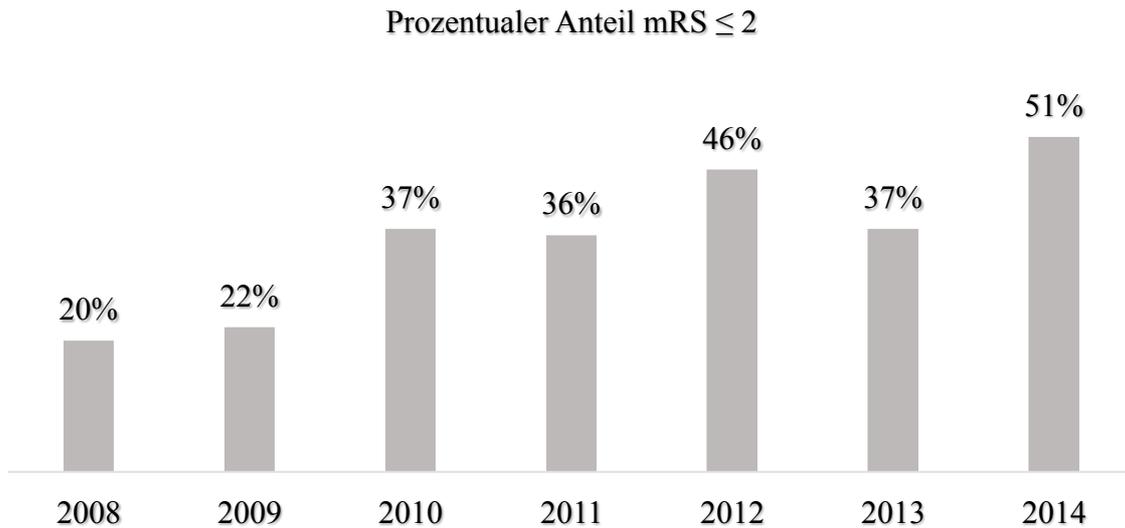


Abbildung 15. Prozentuale Entwicklung eines guten Outcomes (mRS ≤ 2) über die Jahre 2008-2014

5. Diskussion

In der Therapie des Schlaganfalls gab es über die letzten Jahre viele Neuerungen und Erkenntnisse. Seit Einführung der intravenösen Lysetherapie steht Patienten eine wichtige und größtenteils effektive Therapieoption zur Verfügung. In den letzten zehn Jahren rückten zudem zusätzliche Behandlungsmethoden, hier ist primär die mechanische Rekanalisation zu nennen, in den Fokus der Forschung und auch des klinischen Alltags. Im Jahr 2013 stellten jedoch mehrere groß angelegte, randomisierte und kontrollierte Studien den Nutzen der mechanischen Rekanalisation im Vergleich mit der konventionellen Lysetherapie infrage [25, 29, 64]. Ein großer Kritikpunkt an diesen Studien war, dass Stentretreiver als Vertreter einer der modernsten Methoden, in keiner dieser Studien eine größere Rolle spielten und hauptsächlich veraltete Therapiemethoden zum Einsatz kamen [100],

Berkhemer et al. bewiesen in der Anfang 2015 publizierte MR CLEAN Studie als erste die Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber der konventionellen Therapie [19]. Dies war auch die erste Studie in der größtenteils Stentretreiver eingesetzt wurden. Mehrere andere Studien wurden daraufhin vorzeitig eingestellt, da auch in ihnen in Zwischenanalysen eine deutliche Überlegenheit festgestellt wurde [23, 26, 43, 61, 82, 114]. Zu Recht wird ab 2015 von dem Anfang einer neuen Ära in der Schlaganfalltherapie gesprochen.

Da die Stentretreivertechnik einem ständigen Wandel unterworfen ist und in Studien immer bessere Ergebnisse erzielt werden, bot es sich an, die Erfahrungen, die mit Stentretreivern am Klinikum rechts der Isar gemacht wurden systematisch auszuwerten. Dazu wurden eine allgemeine Auswertung und mehrere Subgruppenanalysen vorgenommen, welche sich unter anderem auf das Rekanalisationsergebnis, das eingesetzte Device, das betroffene Gefäßterritorium und aufgetretene Komplikationen bezogen und als gemeinsamen Endpunkt das kurzfristige und vor allem das längerfristige funktionelle Ergebnis im Blick hatten. Außerdem sollten die Daten der vorliegenden Arbeit auf positive und negative Einflussfaktoren für ein gutes Outcome untersucht werden.

5.1 Ergebnisdiskussion

Bei Betrachtung der allgemeinen Auswertung ist zu erkennen, dass der Einsatz von Stentretreivern seit 2008 stark zugenommen hat. Das bisherige Maximum wurde im Jahr 2012 mit 119 behandelten Patienten erreicht. Im gleichen Maße war ein Wandel in den eingesetzten Geräten zu beobachten. In den Anfangsjahren war das Solitaire Device noch führend, wurde dann jedoch von anderen neueren Devices, hier ist vor allem das pREset Device zu nennen, abgelöst.

5.1.1 Zeitdauer von Symptombeginn bis Beginn der Therapie

In der vorliegenden Arbeit betrug die Zeitdauer von Symptombeginn bis Beginn des Eingriffs mit der Leistenpunktion im Durchschnitt 230 Minuten, am schnellsten wurde nach 65 Minuten behandelt, am langsamsten nach 715 Minuten.

Betrachtet man andere Stentretreiverstudien, kann man ähnliche Zeiten feststellen. So wurde zum Beispiel in der SYNTHESIS-Studie im Median nach 225 Minuten mit dem Eingriff begonnen [29] und Nogueira et al. oder Pereira et al. berichteten von 276 bzw. 251 Minuten [90, 96]. Der Leistenstich in der MR CLEAN-Studie erfolgte nach durchschnittlich 260 Minuten [19].

Im Vergleich mit älteren Thrombektomiestudien, in denen noch der Merci Retriever oder das Penumbra Device angewendet wurden, wurden in dieser Arbeit Patienten durchschnittlich schneller behandelt (siehe Tabellen 24 und 25 im Anhang). Dies kann daran liegen, dass diese Studien vor bis zu 9 Jahren erschienen und damals die Abläufe bis zur Einlieferung in die Klinik und auch die Abläufe innerhalb der Klinik eventuell noch nicht so reibungslos verliefen wie heute. Eine Analyse der Zeitdauer bis zum Beginn der Therapie seit Einführung der Stentretreiver am Klinikum rechts der Isar kann diese Vermutung unterstützen. So dauerte es 2008 mit 260 Minuten noch am längsten, wohingegen die Zeit in den folgenden Jahren immer unter diesem Wert lag. 2013 wurden die Patienten nach durchschnittlich 212 Minuten und somit 48 Minuten schneller behandelt. Die durch SOPs optimierten Aufnahmeabläufe eines Schlaganfallpatienten haben sicher zu einer Verringerung von Verzögerungen innerhalb der Klinik geführt. Auch könnte eine bessere Sensibilisierung der Bevölkerung für Schlaganfallsymptome, zum Beispiel durch Kampagnen oder die Schulung von Notfallpersonal, dazu beigetragen haben, dass Patienten schneller die Klinik erreichen [37].

Vergleicht man diese Zeitdauer innerhalb der 3 Stentretreivergruppen Solitaire, Trevo und pREset, fällt auf, dass in der Trevo Gruppe mit Abstand am schnellsten behandelt wurde. Dies kann daran liegen, dass ein Großteil der Patienten, die mit dem Trevo-Device behandelt wurden, Teil der multizentrischen TREVO-Studie waren, an der auch die neuroradiologische Abteilung des Klinikums rDI teilgenommen hat [59].

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit hinterem Verschluss signifikant mehr Zeit verstrich bis die Therapie begonnen wurde als bei Patienten mit vorderem Verschluss. Der spätere Behandlungsbeginn liegt vor allem an der unterschiedlichen Symptomatik der Basilaristhrombose. Es kommt nicht so häufig zu Lähmungen, wie zum Beispiel bei Verschlüssen der Arteria cerebri media, sondern meist zu

unspezifischeren Symptomen wie Übelkeit oder Schwindel [74]. Dies führt dazu, dass der Schlaganfall oft verkannt wird und eine Vorstellung im Zentrum verzögert erfolgt. Bei einer ausgeprägten Basilaristhrombose kann es außerdem auch zur Ausbildung eines Komas kommen, was wiederum die Vorstellung in der Klinik verzögert. Patienten mit Basilaristhrombose wurden im rechts der Isar häufig auch nach der sonst üblichen Zeitgrenze von 6 Stunden behandelt, da die Prognose ohne Behandlung beinahe infaust ist [51].

Die verstrichene Zeit bis zur Rekanalisation, wovon die Zeit bis zum Therapiebeginn sicherlich den größten Teil einnimmt, ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren für ein gutes funktionelles Outcome. Dies haben schon viele klinische Studien belegt [63, 79, 113] und steht in Analogie zu den Ergebnissen der großen i.v. Lyse-Studien. Eine Korrelationsanalyse mit den Daten dieser Arbeit bestätigte auch, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer bis Therapiebeginn und dem Outcome gibt: Je später die Therapie begonnen wurde, desto höher war der mRS-Wert. Ein signifikanter Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis konnte aber nicht nachgewiesen werden, es scheint also von der verstrichenen Zeit unabhängig zu sein.

5.1.2 Rekanalisation

5.1.2.1 Rekanalisationsergebnis

Bei den 495 Patienten dieser Arbeit wurde zu 81% ein gutes Rekanalisationsergebnis mit einem TICI-Wert von 2b oder 3 erreicht. Dies ist im Vergleich zu vielen der großen Thrombektomiestudien, in welchen Geräte der ersten Generation eingesetzt wurden, ein deutlich besseres Ergebnis. So wurde in den großen MERCI- oder Multi MERCI-Studienreihen nur zu 48% bzw. zu 68% eine ausreichende Rekanalisation erreicht [124, 125]. In diesen Studienreihen wurde außerdem noch die TIMI-Skala verwendet, in der die genauere Unterteilung der TICI-Skala fehlte. Es sind also auf der TICI-Skala noch schlechtere Ergebnisse zu erwarten [142]. Jedoch ist vor allem bei der Betrachtung der MERCI Studie zu beachten, dass nur Patienten mit Kontraindikationen für eine i.v. Lyse eingeschlossen wurden, wohingegen in dieser Arbeit 63% der Patienten im Vorfeld eine Lyse erhielten, was sich auch auf das Rekanalisationsergebnis auswirken kann.

Auch die großen Studien mit dem Penumbra-Aspirationskatheter verwendeten noch die TIMI-Skala und erreichten Rekanalisationsraten von 82 und 87% [95, 132]. Außerdem konnten in einer von Prothmann et al. durchgeführten Studie mit dem Phenox-Device nur Rekanalisationsraten von 62% erreicht werden [101].

Dass neuere Thrombektomiesysteme den Geräten der ersten Generation hinsichtlich des Rekanalisationserfolges überlegen sind, wurde auch von anderen Studien belegt [27, 30, 59, 69, 89, 96]. Gesondert sind hier noch zwei Studien zu nennen. Zum einen die SWIFT-Studie, in der im Vergleich mit dem Merci-Retriever mit dem Solitaire-Stentriever eine insgesamt fünffach höhere Chance bestand, eine erfolgreiche Rekanalisation zu erreichen [115]. Zum anderen die TREVO 2-Studie, in der eine vierfach höhere Chance angegeben wurde, mit dem Trevo-Retriever im Vergleich zum Merci-Retriever eine Rekanalisation TICI ≥ 2 zu erreichen [90].

Betrachtet man die Rekanalisationsraten für jeden der einzelnen Stentriever, fällt auf, dass mit dem Trevo-Retriever die besten Ergebnisse erreicht wurden. Hier muss man jedoch beachten, dass zum einen die Fallzahl in der Trevogruppe mit 34 Patienten am geringsten war und zum anderen das Patientenkollektiv durchschnittlich am jüngsten war. Dies liegt daran, dass Patienten älter als 85 im Rahmen der TREVO-Studie ausgeschlossen wurden [59]. Das Alter kann einen Einfluss auf die Rekanalisationsraten haben. Eine Vermutung ist, dass unter anderem die Häufigkeit von schwierigeren anatomischen Gefäßsituationen, die eine Rekanalisation oft unmöglich machen, mit dem Alter ansteigt [121]. Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Rekanalisationsergebnis konnte in dieser Arbeit jedoch nicht festgestellt werden.

Im Vergleich mit der Studienlage zu neueren Stentrievern zeigten sich ähnliche Rekanalisationsraten, welche sich meist zwischen 80 und 90% bewegten (siehe Tabelle 25 im Anhang) [27, 59, 69, 88, 96, 115]. Eine Ausnahme war hier die von Kurre et al. veröffentlichte Studie, welche sich mit dem pREset-Retriever beschäftigte und in der von einer 95-prozentigen Rekanalisationsrate berichtet wurde. Jedoch wurde dieses Ergebnis erst nach mehr als 3 Passagen erreicht, mit weniger als 3 Versuchen gelang bei nur 76% die Wiedereröffnung [69]. Auch im Hinblick auf die neuen Stentrieverstudien sind die Rekanalisationsraten dieser Arbeit durchaus zu vergleichen. Die besten TICI-Werte wurden von Saver et al. mit 88% erreicht [114], Berkhemer et al. verzeichneten lediglich eine 59-prozentige TICI 2b/3-Rate [19].

Einen wichtigen Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis scheint im Gegensatz zu intravenösen und intraarteriellen Lyseverfahren nicht nur die Thrombusgröße zu haben, sondern auch die Anatomie des betroffenen Gefäßabschnittes und somit die morphologische Beschaffenheit des Thrombus. Je gewundener der Thrombus ist, desto schlechter ist

letztendlich die Rekanalisationsrate [145]. Diese Vermutung wurde zum Beispiel bei Mediaverschlüssen und pREset-Einsatz untersucht und die gleichen Schlussfolgerungen gezogen [119]. Außerdem fiel in der vorliegenden Arbeit auf, dass auch die Thrombushärte eine wichtige Rolle spielt. So war in vielen Operationsprotokollen von Patienten, bei denen sich der Rekanalisationsversuch als frustriert herausstellte, von ungewöhnlich hart organisierten Thromben zu lesen. In einigen Fällen konnte man den Thrombus nicht einmal mit dem Mikrokatheter passieren. Somit war der Stentretreivereinsatz unmöglich.

Eine weitere interessante Beobachtung in der vorliegenden Arbeit ist, dass Patienten mit einem guten Rekanalisationsergebnis signifikant häufiger eine präinterventionelle Lysetherapie erhielten als Patienten mit einem schlechten Rekanalisationsergebnis. Dies könnte die Wichtigkeit des kombinierten Einsatzes von Lysetherapie mit der mechanischen Thrombektomie unterstreichen und somit das Bridging-Konzept unterstützen. Um dies jedoch endgültig zu klären sind weitere prospektive Studien nötig.

Ein letzter hier zu erwähnender Gedanke ist, dass das Rekanalisationsergebnis vermutlich auch mit der Erfahrung des behandelnden Neuroradiologen zusammenhängt [101]. Man kann sich vorstellen, dass die Sicherheit im Umgang mit dem entsprechenden Device mit der Eingriffszahl wächst und somit auch das Risiko für Komplikationen, zum Beispiel iatrogene Mikrodrahtperforationen oder Dissektionen, sinkt. Adamczyk et al. wiesen in einer Studie nach, dass das Outcome von Patienten, die in den USA bei einem Schlaganfall mechanisch rekanalisiert wurden, auch von der Gesamtanzahl der Eingriffe in der behandelnden Klinik abhängig ist: je mehr Patient insgesamt behandelt wurden, desto kleiner war letztendlich die Patientenmortalität. Sie führten diese Erkenntnis vor allem auf höhere Erfahrungswerte im technischen Umgang und reibungslosere Abläufe zurück [8]. Außerdem haben Studien zu anderen endovaskulären Verfahren nachgewiesen, dass mit steigender Erfahrung die Komplikationsrate sinkt und bessere Ergebnisse erreicht werden können [122, 137].

5.1.2.2 Passagenzahl

Mit einer durchschnittlichen Passagenzahl von 3 lag man in der vorliegenden Arbeit an der Obergrenze, die öfters als Optimum gesetzt wurde [75]. Es fiel auf, dass die Chancen, das Gefäß letztendlich wiederzueröffnen, umso geringer waren je mehr Passagen nötig waren. Diese Beobachtung wurde unter anderem von einer von Loh et al. durchgeführten Studie mit dem Merci Retriever bestätigt. Mit jeder Passage stieg zudem das Risiko für Komplikationen, vor allem für iatrogene Dissektionen [75].

Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei Eingriffen gemacht werden, bei denen mehrere Retriever eingesetzt wurden, was in dieser Arbeit bei 35% der Fall war. Es wurden durchschnittlich 2 Passagen mehr ausgeführt und es gelang bei fast 20% weniger Patienten ein gutes Rekanalisationsergebnis zu erreichen. Mehrere Devices wurden in dieser Arbeit meist eingesetzt, wenn nach mehreren Versuchen mit einem einzelnen Device keine ausreichenden Erfolge festgestellt wurden. Es handelte sich also eher um ein „Rescue“-Verfahren. So traf es häufiger Patienten, die eine schwierige Gefäßanatomie aufwiesen oder bei denen sich der Thrombus als härter oder anders organisiert zeigte und somit von vornherein schlechtere Rekanalisationschancen bestanden [145].

5.1.2.3 Eingriffsdauer

Der eigentliche Eingriff dauerte in dieser Arbeit durchschnittlich 69 Minuten. Der Vergleich mit anderen Stentretreiverstudien ergab ähnliche Zeiten, welche sich im Bereich von 50 bis 70 Minuten bewegten [27, 69, 90]. Einige Studien berichteten von schnelleren Eingriffsdauern von circa 40 Minuten. In diesen Studien wurde jedoch als Eingriffsbeginn das Platzieren des Führungskatheters definiert und nicht wie in dieser Arbeit und in vielen anderen Studien der Leistenstich [96, 115].

Bei Betrachtung der einzelnen eingesetzten Stentretreiver wurden die schnellsten Eingriffe mit dem pREset-Retriever in durchschnittlich 45 Minuten durchgeführt, mit dem Solitaire-Retriever dauerte es ca. 20 Minuten länger. Dies könnte daher rühren, dass das pREset-Gerät das modernste Gerät unter den eingesetzten Stentretreivern ist und im Sinne eines optimalen prozeduralen Einsatzes verbessert wurde.

Sobald mehrere Devices eingesetzt wurden verlängerte sich die Eingriffsdauer um durchschnittlich 30 Minuten. Auch die Rekanalisation mehrerer Verschlüsse benötigte verständlicherweise mehr Zeit.

In dieser Studie zeigte sich, dass die Chancen auf ein gutes Rekanalisationsergebnis umso schlechter waren, je länger der Eingriff dauerte. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Eingriffsdauer und einem schlechteren kurz- und längerfristigem Ergebnis. Mit der Dauer des Eingriffs stieg die Anzahl der Passagen und - wie bereits oben erwähnt - das Risiko der Komplikationen, was sich wiederum negativ auf die Rekanalisationsrate auswirkte. Jedoch darf der Effekt der Eingriffsdauer nicht überschätzt werden, da zumeist schwierige Untersuchungsbedingungen, wie eine anspruchsvolle Gefäßanatomie oder ausgeprägte

degenerative vaskuläre Veränderungen, zu längeren Eingriffsdauern führten, welche bereits als einzelne Faktoren für ein schlechtes Ergebnis verantwortlich sein können.

Die Jahresanalyse zeigte, dass in den letzten zwei Jahren, 2013 und 2014, die niedrigsten Eingriffsdauern erhoben wurden. Dies könnte mit der wachsenden Routine des Interventionsteams zusammenhängen, was sich nicht nur positiv auf die Eingriffsdauer sondern auch auf das Auftreten von Komplikationen und das Rekanalisationsergebnis auswirken könnte.

5.1.2.4 Prozedurale Komplikationen

Die Komplikationsrate von 17% in dieser Arbeit erscheint auf den ersten Blick im Vergleich zu anderen Studien hoch, in denen sich die Komplikationsraten bei älteren Thrombektomiesystemen zwischen 6 und 13% bewegten [24, 95, 101, 124, 125, 132] und auch bei neueren Geräten geringere Komplikationsraten zwischen 7 und 15% erhoben wurden [27, 59, 69, 90, 96, 115]. Ausgenommen davon ist die pREset-Studie von Kurre et al., in der von einer höheren prozeduralen Komplikationsrate von 20% berichtet wurde [69]. In den neuen Stentretreiverstudien wurde von Komplikationsraten zwischen 7 und maximal 47% berichtet [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114]. Die hohen Raten sind dadurch zu erklären, dass in den Studien von Berkhemer und Mocco auch andere ungewünschte Nebenwirkungen wie symptomatische Blutungen in die Auswertung miteinfließen und nicht separat, wie in dieser Arbeit, erfasst wurden [19, 82]. Auch wurden meist noch andere Nebenwirkungen wie Komplikationen an der Einstichstelle, periprozedurale Pneumonien oder Herzinfarkte berücksichtigt.

Bei genauerer Betrachtung fällt zudem auf, dass in einigen der zitierten Studien nur von sogenannten „serious adverse events“ [59, 96] gesprochen wird, also Komplikationen, welche negative Auswirkungen auf den Patienten haben und sich als klinisch symptomatisch zeigen. Wenn man diese Definition anwendet und nur klinisch symptomatische Komplikationen betrachtet, kann man auch in dieser Arbeit von einer sehr geringen Komplikationsrate von nur 1,8% sprechen. Es wurden jedoch nur prozedurale Komplikationen erfasst und hierbei Komplikationen an der Punktionsstelle, wie ausgeprägte Hämatome oder Pseudoaneurysmata, nicht berücksichtigt. Diese können jedoch Konsequenzen nach sich ziehen, zum Beispiel gefäßchirurgische Eingriffe, welche wiederum Einfluss auf das klinische Outcome haben können.

Die häufigsten Komplikationen in dieser Arbeit waren Dissektionen, Thrombusverschleppungen und Vasospasmen. Die Subgruppe der Patienten, bei denen eine

prozedurale Komplikation auftrat, hatte insgesamt ein signifikant schlechteres Rekanalisationsergebnis. Ein signifikanter Einfluss auf das kurz- und längerfristige Outcome wurde jedoch nicht erhoben. Dies kann die Vermutung unterstützen, dass ein Großteil der aufgetretenen prozeduralen Komplikationen keine große klinische Relevanz hat und zu keinen ausgeprägten Nachteilen bei den betroffenen Patienten führt. Diese Beobachtung wird auch durch die Ergebnisse der neuen Stentrieverstudien bestärkt [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

5.1.2.5 Postinterventionelle Blutungen

In dieser Arbeit traten bei 34% aller behandelten Patienten im weiteren Verlauf intrakranielle Blutungen auf. Dies scheint im Vergleich zu einer Vielzahl anderer Studien zunächst hoch. Es muss aber beachtet werden, dass dort meist von sogenannten symptomatischen intrakraniellen Hämorrhagien (SICH) gesprochen wurde. Außerdem wurden die Bilddaten in dieser Arbeit oft mit Hilfe von MRTs gewonnen, welche eine hohe Sensitivität haben und somit schon kleinste Blutungen erkennen lassen oder harmlose Kontrastmittelparavasate als Blutungen fehlinterpretiert wurden.

Wenn man die Blutungen dieser Arbeit danach einteilt, ob sie, anhand des NIHSS-Verlaufs bemessen, symptomatisch waren, kommt man auf insgesamt 5,3% symptomatische Blutungen. Beim Vergleich dieses Wertes mit Publikationen zu älteren Thrombektomiegeräten fällt auf, dass dort die Rate an SICH zum größten Teil höher war. So berichteten die Forscher des PPST von einer beinahe doppelt so hohen Rate mit 11% [95] und auch in den MERCI-Studien wurden höhere Raten zwischen 8 und 10% festgestellt [124, 125]. In den neusten großen Stentrieverstudien wird ebenso von symptomatischen Blutungsraten von minimal 0 bis 9,3% berichtet [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

Bei Betrachtung der einzelnen eingesetzten Devices fällt auf, dass die meisten Blutungen in der Preset-Gruppe auftraten. Wichtiger ist hierbei wiederum die Betrachtung der symptomatischen Blutungen. Bei 6,9% aller Solitaire-Patienten, 6,1% der Trevo-Patienten und nur 2,5% der pREset-Patienten kam es zu diesem Ereignis. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Ein wichtiges Argument ist, dass nicht alle Blutungen den gleichen Einfluss auf das Outcome haben und dass man eine dementsprechende Einteilung vornehmen sollte. Dies wurde in dieser Arbeit anhand der ECASS-Klassifikation gemacht. In einer Vielzahl von Studien wurde nachgewiesen, dass nur die ausgeprägteste Blutungsform, nämlich parenchymale Hämatome (PH) vom Typ 2 mit raumforderndem Charakter, einen negativen Einfluss auf das

neurologische Outcome haben. Bei Hämorrhagischen Infarzierungen (HI) konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden [18, 39].

In dieser Arbeit hatte ein Großteil der Patienten mit Blutung eine hämorrhagische Infarzierung wohingegen nur ein kleiner Teil parenchymale Hämatome aufwies. Dass vor allem parenchymale Hämatome vom Typ 2 mit einem schlechten Outcome in Verbindung stehen kann durch die Erkenntnis unterstützt werden, dass in dieser Arbeit nur ein einziger Patient mit einem PH 2 ein gutes kurzfristiges und längerfristiges Ergebnis erreichte. Dabei handelte es sich um eine damals 67 jährige Patientin, die sich außerhalb des Lysezeitfensters mit einem M2 Verschluss vorstellte und mit dem Trevo-Device erfolgreich rekanalisiert wurde. Bei Entlassung wurde ein NIHSS-Wert von 20 erhoben, in der telefonischen Nacherhebung berichtete die Patientin nur noch von leichten funktionellen Einschränkungen, sodass ein mRS-Wert von 1 Punkt erteilt wurde. Der Großteil der von PH 2 betroffenen Patienten verstarb jedoch noch während des Krankenhausaufenthaltes.

Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten mit einer hämorrhagischen Infarzierung oder mit einem parenchymalen Hämatom vom Typ 1 bessere kurzfristige und längerfristige Ergebnisse verzeichnet, welche sich im Rahmen der Ergebnisse von Patienten ohne Blutung bewegten.

Eine Korrelationsanalyse zeigte außerdem einen negativen Zusammenhang zwischen der Blutungsausprägung und dem kurz- und längerfristigen funktionellen Ergebnis. Ein signifikanter Einfluss von hämorrhagischen Infarzierungen auf das Outcome konnte nicht festgestellt werden.

Es wurde vielfach vermutet, dass die Wiedereröffnung des Gefäßes einen negativen Einfluss auf die hämorrhagische Transformation des Infarktareals haben könnte [83]. Der Vergleich zwischen rekanalisierten und nicht rekanalisierten Patienten dieser Arbeit widerlegt jedoch diese Annahme, da keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten von Blutungen festgestellt werden konnten. In einer Metaanalyse kamen Rha und Saver zu dem selben Ergebnis [103].

Da schon mit der Lysetherapie die Gefahr für eine intrakranielle Blutung steigt [48], ist es interessant zu untersuchen, ob eine zusätzliche mechanische Thrombektomie dieses Risiko weiter erhöht. Dieser Frage wurde unter anderem in der IMS III Studie nachgegangen. Es wurden in der Thrombektomiegruppe zwar mehr Blutungen nachgewiesen, diese stellten sich aber zum größten Teil als asymptomatisch dar. Schwerwiegendere Blutungen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (Thrombektomiegruppe 6,0%, Lysegruppe 6,3%, $p=0.90$) [25]. In dieser Arbeit entwickelten Patienten, die mit Stentretreivern und einer Lysetherapie behandelt

wurden, signifikant häufiger eine Blutung als Patienten, die nur eine Therapie mit Stentretreibern erhielten. Eine Korrelationsanalyse wies zudem einen, wenn auch nur geringen Zusammenhang zwischen einer zusätzlichen Lysetherapie und einer später auftretenden Blutung nach. Jedoch wurde kein Einfluss auf die Ausbildung einer symptomatischen Blutung festgestellt.

5.1.3 Outcome

In vielen Studien zu neuen Stentretreibern beziehungsweise neuen Behandlungsmethoden werden oft die immer besseren Rekanalisationsraten hervorgehoben. Jedoch ist das funktionelle längerfristige Outcome von Schlaganfallpatienten, welches Behinderung und eventuell entstandene Pflegebedürftigkeit und somit den Nutzen des Eingriffes für den Patienten abbildet, einer der wichtigsten Parameter, um die Effektivität einer Behandlungsmethode zu beschreiben.

In dieser Arbeit haben 37% aller Patienten ein gutes Ergebnis mit einem mRS-Wert kleiner gleich 2 erreicht. Über den gesamten Betrachtungszeitraum hin starben 27% der behandelten Patienten. Im Vergleich zu Studien zu Thrombektomie-Geräten der ersten Generation konnten in dieser Arbeit meist bessere mRS-Werte erreicht werden (siehe Tabelle 24 im Anhang). Nur Tarr et al., welche den Penumbra-Katheter einsetzten, wiesen mit 41% einen besseren Wert nach. Hier war das Patientenkollektiv im Durchschnitt aber auch um fast vier Jahre jünger [132]. Auch verstarben in all diesen Studien, mit Ausnahme jener von Tarr et al., mehr Patienten. In der MERCI-Studie verstarben sogar 43,5% aller Studienpatienten [92]. Dass Stentretreiver den älteren Thrombektomiegeräten nicht nur im Hinblick auf die Rekanalisationsraten sondern auch im Hinblick auf das längerfristige Ergebnis überlegen sind, wurde wiederum durch die SWIFT- und die TREVO 2-Studien belegt. Hier wurde von einer 2- bis 3-fach höheren Chance gesprochen, ein gutes neurologisches Ergebnis zu erreichen [90, 115]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich mit derer der MR CLEAN Studie, in der 32% der Patienten ein gutes Outcome erreichten. Im Vergleich mit der iv-Lyse-Kontrollgruppe wurde von Berkhemer et al. eine Odds-Ratio von 2,16 errechnet und somit deutlich bessere Chancen für ein gutes Ergebnis nachgewiesen [19]. Ein genauerer Vergleich mit den Daten der neuen Stentretreiverstudien erfolgt im nächsten Kapitel.

Im Hinblick auf die einzelnen Stentretreiver fiel auf, dass in dieser Arbeit mit dem Trevo-Device die besten Werte erreicht wurden. Das ist insofern nicht überraschend, da mit dem Trevo-Device, wie bereits erwähnt, die besten Rekanalisationsraten erzielt wurden und auf

Grund der Einschlusskriterien sowohl das niedrigste Alter als auch die insgesamt kürzeste Zeit von Symptombeginn bis Rekanalisation bestand. Jedoch muss hier limitierend die geringe Fallzahl der Trevo-Gruppe genannt werden, welche die Aussagekraft dieser Beobachtungen einschränkt. Wenn man die einzelnen Stentretreiver mit bisher publizierten Studien vergleicht, fällt auf, dass mit dem Trevo- und dem pREset-Device bessere Ergebnisse erreicht wurden als in den bisherigen Studien (siehe Tabelle 25 im Anhang). Das Patientenkollektiv, welches in dieser Arbeit mit dem Solitaire-Device behandelt wurde, schnitt jedoch deutlich schlechter ab als in bisherigen Studien. Dies ist jedoch nicht zwingend auf den Therapieeffekt zurückzuführen, sondern liegt auch an der unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientenkollektivs, welches unter anderem das höchste Durchschnittsalter aufwies.

Weitere wichtige Aspekte ergeben sich bei der Gegenüberstellung von Patienten mit einem guten längerfristigen Ergebnis und Patienten, die ein schlechtes Ergebnis aufwiesen. Hier fällt als erstes auf, dass Patienten mit einem guten Outcome bei Behandlungsbeginn signifikant im Mittel um 10 Jahre jünger waren. Ein steigendes Alter hatte in dieser Arbeit zwar keinen Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis, war dafür umso stärker mit einem schlechteren längerfristigen klinischen Ergebnis assoziiert. In mehreren Studien kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass Alter ein wichtiger unabhängiger Einflussfaktor auf das Outcome bei mechanischer Thrombektomie ist [11, 17, 80, 89, 128]. Meyers et al. sprachen von einer Altersgrenze von 70 Jahren, ab der die Chancen auf ein gutes Outcome sinken [80]. Singer et al. stellten in ihrer ENDSTROKE-Studie fest, dass auch bei Ausschluss von Patienten mit einem mRS-Wert größer 2 vor dem Schlaganfall und Patienten mit einer hämorrhagischen Komplikation immer noch ein signifikanter Einfluss von zunehmendem Alter auf das Endergebnis zu beobachten war [121]. Dass das Alter nicht nur bei der mechanischen Thrombektomie, sondern auch bei einem normalen Schlaganfallverlauf ein negativer Einflussfaktor ist, wurde unter anderem von Nakayama et al. belegt. Sie führten diesen Einfluss auf schon im Vorfeld schlechtere funktionelle Werte und die geringeren Kompensationsmöglichkeiten im Alter zurück [85]. Auch darf nicht vergessen werden, dass mit steigendem Alter die Rate an Komorbidität steigt und Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus zusätzlich das Outcome beeinflussen können. Erhöhte Blutzuckerwerte bei Aufnahme wurden unter anderem von Alvarez-Sabin et al. mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht, obwohl eine Rekanalisation geglückt war [13].

Zweitens fiel auf, dass Patienten mit einem letztendlich schlechten Outcome die Klinik schon mit einem schwereren Schlaganfall erreichten. So war in dieser Patientengruppe der NIHSS-Wert bei Aufnahme im Median um 4 Punkte höher. Auf alle Patienten bezogen korrelierte der Basis NIHSS-Wert mit einem schlechteren Outcome. Dieser Zusammenhang wurde auch in einer Vielzahl anderer Studien nachgewiesen [17, 89, 103, 128].

Drittens unterschied sich die Passagenzahl signifikant in den beiden Gruppen. Eine erhöhte Passagenzahl war mit schlechteren Rekanalisationsraten assoziiert und war in dieser Arbeit auch signifikant mit einem höheren NIHSS-Wert bei Entlassung und einem höheren mRS-Wert verbunden. Wahrscheinlich haben weitere Störfaktoren, wie eine längere Eingriffsdauer oder häufigere Komplikationen, einen wichtigen Einfluss auf diese Beobachtung. In einer Metanalyse von Shi et al. wurde der Zusammenhang zwischen Passagenzahl und Outcome nicht gesehen [120], wohingegen Loh et al. vor allem einen Einfluss auf das Rekanalisationsergebnis feststellten [75].

Viertens fiel auf, dass die Rate an intrakraniellen Blutungen und symptomatischen Blutungen bei Patienten mit einem schlechten Outcome signifikant erhöht war. Dass nicht alle Blutungen den gleichen Einfluss auf das Outcome haben wurde schon eingehend besprochen. Nur parenchymale Hämatoome vom Typ 2 führen zu signifikant erhöhter Mortalität [18, 39]. In dieser Arbeit konnten ähnliche Schlussfolgerungen erhoben werden. Dieser Zusammenhang ist jedoch nicht überzubewerten, da es Störfaktoren gibt, von denen vor allem das Infarktvolume zu nennen ist. Bei einem ausgeprägten Infarkt mit einem Volumen von über 33% steigt die Wahrscheinlichkeit für ein PH 2 stark an [18]. Denn je größer das Infarktvolume ist, desto größer ist auch die Schädigung der zerebrovaskulären Basalmembran und somit das Blutungsrisiko [53]. Nichtsdestotrotz fanden Berger et al. auch unter Berücksichtigung dieses Faktors einen signifikanten Einfluss von PH2 auf die Mortalität nach 90 Tagen [18].

Fünftens sind die unterschiedlichen Zeitdauern zu nennen. Es konnten zwar keine Unterschiede im Hinblick auf die Zeitdauer von Symptombeginn bis Eingriff gefunden werden, die Eingriffsdauer unterschied sich jedoch signifikant. Diese Beobachtung führt zu einem der wichtigsten Punkte, wenn man über das Outcome nach rekanalisierenden Verfahren spricht: dem Zeitfaktor. Schon Hacke et al. bewiesen in den ECASS-Studienreihen, dass die Chance auf ein gutes Outcome stark abnimmt, je länger die Zeit bis zum Beginn der i.v. Lyse fortschreitet [48]. Eine von Khatri et al. durchgeführte Analyse der IMS I und II-Studien ergab, dass auch bei erfolgreicher Rekanalisation die Chance auf ein gutes Outcome stark zeitabhängig ist. Je weiter die Zeit fortschreitet, desto geringer werden diese Chancen, so dass

sie sich nach ungefähr 7 Stunden trotz erfolgter Rekanalisation den Chancen von frustran rekanalisierten Patienten angleichen [63]. Eine von Shi et al. durchgeführte Metaanalyse mehrerer großer Stentretreiverstudien kam zu den gleichen Ergebnissen. Schon eine Verzögerung von 30 Minuten von Symptomauftritt bis Therapiebeginn führte trotz erfolgreicher Rekanalisation zu einem 11-prozentigen Anstieg des Risikos als Patient im weiteren Verlauf pflegebedürftig zu sein. Außerdem setzten sie eine Grenze von 5 Stunden, ab der die Chancen auf ein gutes Ergebnis signifikant abnahmen [120]. Hier sollte man auch das Problem von Sekundärverlegungen erwähnen, im Rahmen derer Patienten aus Häusern ohne interventionelle Therapiemöglichkeiten in spezialisierte Häuser zur mechanischen Thrombektomie verlegt werden. So wurde von Prothmann et al. festgestellt, dass die Chance auf ein gutes Outcome bei zuverlegten Patienten nur halb so hoch ist wie bei direkt aufgenommenen Patienten. Hierfür wurde hauptsächlich die Zeitverzögerung bis zum Beginn des Eingriffs verantwortlich gemacht [102].

Eine sechste und letzte Beobachtung war die unterschiedliche Rate eines guten Rekanalisationsergebnisses in den beiden Patientengruppen. In der Patientengruppe mit gutem Outcome wurde bei ca. 20% mehr Patienten ein TICI-Wert von 2b oder 3 erhoben. Auch überlebten signifikant mehr erfolgreich rekanalisierte Patienten als frustran rekanalisierte Patienten und die Chancen auf ein gutes Outcome stiegen in deutlichem Maße mit einer erfolgten Rekanalisation. Ein mRS-Wert von 0, was keinem residuellen Defizit entspricht, konnte nur bei erfolgreich rekanalisierten Patienten nachgewiesen werden. Dies kann nicht nur der unterschiedlichen Komplikationsrate oder den unterschiedlichen Eingriffszeiten geschuldet sein. In dieser Arbeit wurde außerdem ein hochsignifikanter Einfluss eines guten Rekanalisationsergebnisses auf das kurz- und längerfristige Outcome festgestellt. All diese Feststellungen unterstreichen die Wichtigkeit eines wiederhergestellten Blutflusses, der schon beinahe eine Grundvoraussetzung für das Erreichen eines guten funktionellen Ergebnisses ist. Dies unterstützend wird in einer Vielzahl an Studien eine erfolgte Rekanalisation als einer der wichtigsten Faktoren für ein gutes Outcome gesehen [17, 80, 89, 120, 130]. Rha et al sprachen von einer vier- bis fünffach erhöhten Chance auf ein gutes klinisches Ergebnis und einer gleichermaßen niedrigeren Mortalität [103]. Stead et al. berichteten im Vergleich mit einer historischen Kohorte, die keine Therapie erhielt und möglichen Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und NIHSS-Wert bei Aufnahme angepasst war, sogar von 15-fach besseren Chancen [128].

Interessant ist hierbei auch die Betrachtung der einzelnen Gefäßabschnitte, um zu sehen, welcher Gefäßverschluss am meisten von einer erfolgreichen Rekanalisation profitierte. Bei

Basilarisverschlüssen wies nur jeder fünfte Patient einen guten mRS-Wert auf und über die Hälfte der Betroffenen verstarb im weiteren Verlauf, obwohl im hinteren Stromgebiet die besten Rekanalisationsraten erreicht wurden. Nichtsdestotrotz konnten gute Ergebnisse nur bei erfolgter Rekanalisation verzeichnet werden, sie war dort beinahe eine „conditio sine qua non“. Alle Patienten, bei denen die Thrombektomieversuche scheiterten, starben im weiteren Verlauf. Dieser Zusammenhang ist dadurch zu erklären, dass Basilarisverschlüsse eine im Vergleich zu anderen Verschlussstypen von vornherein schlechte Prognose haben: ohne Therapie versterben bis zu 90% der Patienten und die Chancen auf ein gutes Outcome sind verschwindend gering [74].

Ähnlich verhielt es sich mit Patienten mit einem Verschluss im Carotis T: nur Patienten mit einer erfolgreichen Rekanalisation erreichten mRS-Werte zwischen 0 und 2. Mit alleinigem Einsatz der i.v. Lyse erreicht man laut Saqqur et al. nur Rekanalisationsraten von circa 6-10% und die Mortalität beträgt circa 50% [110]. In dieser Arbeit verstarb ungefähr jeder dritte Patient mit einem Verschluss des Carotis T. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen von Smith et al., die einen Verschluss der A. basilaris oder des Carotis T als einen unabhängigen Prädiktor für ein schlechtes Outcome sahen. Die besten Ergebnisse erreicht man in M2 Verschlüssen. Je distaler das Gefäß also ist, desto geringer das korrespondierende Infarktvolume und somit auch die Mortalität [123].

Außer den erwähnten Einflussfaktoren gibt es noch weitere, die in dieser Arbeit nicht aus den Subgruppenanalysen ersichtlich waren. So kann die Art der Anästhesie einen Einfluss auf das Outcome haben. John et al. verglichen Patienten, die bei der endovaskulären Intervention eine Intubationsnarkose erhielten mit Patienten, bei denen eine Analgosedierung vorgenommen wurde. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Analgosedierung der Intubationsnarkose vorzuziehen sei, da es bei der Allgemeinnarkose zu einer weiteren Zeitverzögerung kommt und die Hämodynamik zudem stärker beeinflusst wird [60]. In dieser Arbeit wurde der Großteil der Patienten unter Intubationsnarkose behandelt. Die Fallzahl der analgosedierten Patienten war außerdem zu gering, um signifikante Schlüsse daraus zu ziehen.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte das verabreichte Kontrastmittel sein, welches zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Loh et al. sprachen in ihrer Studie aber von einem insgesamt sehr geringen Risiko für ein Nierenversagen, welches weit unter dem Risiko von Herzkatheterpatienten lag [76].

Auch wurden in dieser Arbeit allgemeine Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, wie Pneumonien, Nierenversagen oder kardiovaskuläre Ereignisse

nicht berücksichtigt. Die haben jedoch sicherlich einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf das Outcome des Patienten.

Ein letzter zu erwähnender Gedanke ist, dass – wie weiter oben schon beschrieben – nicht nur das Rekanalisationsergebnis von der Erfahrung und Routine des behandelnden Arztes abhängt, sondern letztendlich auch das Outcome [8]. Auch in dieser Arbeit konnte beobachtet werden, dass die Mortalität über die Jahre abnahm. Dies könnte für reibungslosere präinterventionelle und prozedurale Abläufe sprechen.

5.1.4. Vergleich mit neuen Stentretreiverstudien

Zuletzt sollte noch einmal gesondert ein Vergleich mit den großen 2013 und 2015 erschienenen Stentretreiverstudien gezogen werden.

Die Tabelle 26 im Anhang zeigt einen Vergleich mit den IMS III-, SYNTHESIS- und MR RESCUE-Studien. In den IMS- und SYNTHESIS-Studien wurden ähnliche Outcomedaten erhoben, lediglich Broderick et al. berichteten in der MR RESCUE-Studie von einem deutlich schlechteren Outcome (mRS 0-2 21%) [25, 29, 64]. Aus bereits berichteten Gründen, wie einer geringen Patientenzahl, dem Einsatz von veralteten Thrombektomiegeräten oder der fehlenden Bridgingtherapie mit i.v. Alteplase sind die Daten jedoch nicht ausreichend mit den Daten der vorliegenden Arbeit zu vergleichen [100].

Außerdem sollte aufgrund der Aktualität und der Relevanz, der Schwerpunkt auf den Vergleich mit den neuen Stentretreiverstudien von 2015 gelegt werden (siehe Tabelle 27 im Anhang) [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

In dieser Arbeit wurden mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren ältere Patienten behandelt. So wurde zum Beispiel in der SWIFT-PRIME das geringste Alter von 65 Jahren angegeben [114], das älteste mit 70 Jahren in der ESCAPE Studie von Goyal et al. [43]. Der Einfluss des Alters auf das Outcome ist noch nicht gänzlich geklärt, es wurde in mehreren Studien jedoch mit schlechteren funktionellen Ergebnissen in Verbindung gebracht [11, 17, 80, 89, 128]. Das Alter allein sollte aber kein Ausschlusskriterium für eine mechanische Thrombektomie sein, da bewiesen wurde, dass auch ältere Patienten von der Behandlung profitieren [33]. In Subgruppenanalysen konnten in der SWIFT-PRIME-Studie keine Nachteile bei Patienten über 70 nachgewiesen werden, in der ESCAPE-Studie sogar bei Patienten über 80 [43, 114].

Am rechts der Isar wurden insgesamt Patienten mit einem geringeren neurologischen Defizit behandelt. So wurde in beinahe allen Studien ein NIHSS-Wert von 17 bei Aufnahme erhoben [19, 23, 26, 61, 82, 114], was 2 Punkte über dem NIHSS-Wert dieser Arbeit liegt. Wichtiger ist jedoch zu erwähnen, dass in der vorliegenden Arbeit mit 81% TICI 2b/3 ähnliche Rekanalisationsraten erreicht wurden. Die besten Ergebnisse beschrieben Saver et al. in der SWIFT-PRIME-Studie mit 86% [114], die geringsten Rekanalisationsraten gelangen den Forschern in der MR CLEAN-Studienreihe mit 59% [19]. Auch das Auftreten von Komplikationen oder symptomatischen intrazerebralen Blutungen ist durchaus vergleichbar. Saver und Campbell berichteten in der Thrombektomiegruppe von keinen symptomatischen Blutungen, limitierend ist hier jedoch die geringe Fallzahl von 98 respektive 35 zu erwähnen [26, 114].

Im Hinblick auf das längerfristige Outcome schnitten Patienten in dieser Arbeit mit einem mRS-Wert von 0-2 bei 37% und einer Todesrate von 27% jedoch schlechter ab. Lediglich Berkhemer et al. beschrieben schlechtere Werte [19]. Patienten, die in der EXTEND IA Studie eingeschlossen waren, schnitten beinahe doppelt so gut ab und erreichten zu 71% einen guten mRS-Wert [26]. Dies hat jedoch mehrere Gründe. In keiner der Studien wurden Patienten mit einem Verschluss im hinteren Kreislauf eingeschlossen. Diese machen in dieser Arbeit zwar nur einen geringen Teil aus, wiesen jedoch im Vergleich ein deutlich schlechteres Outcome auf. Auch wurden in der vorliegenden Arbeit bereits Patienten ab 2008 mit Stentretrievern behandelt. In den anderen Studien frühestens ab dem Jahr 2010 (MR CLEAN, [19]). Wie man in Abbildung 14 erkennen konnte, nahm der Anteil eines guten Outcomes über die Jahre hinweg deutlich zu und erreichte im Jahr 2014 mit 51% durchaus vergleichbare Werte. Ein letzter und wichtigster Punkt sind die unterschiedlichen Selektionskriterien der einzelnen Studien. So erreichte Campbell in der vergleichsweise kleinen EXTEND IA-Studie die besten Outcomedaten, es wurden jedoch auch die strengsten Kriterien angelegt. So wurden nur Patienten mit einem proximalen M1- oder Carotis T-Verschluss eingeschlossen. Es war auch die einzige Studie, die eine Bildgebungssoftware zur Penumbraabestimmung einsetzte [26].

Zuletzt sollte man einen Blick auf die Lyse-Kontrollgruppen der Studien werfen, in denen ein gutes Outcome von minimal 19% bis maximal 42% verzeichnet wurde, welches meist deutlich unter den Werten dieser Arbeit lag.

In Zusammenschau der verschiedenen Parameter lassen sich die Daten dieser Arbeit am besten mit der MR CLEAN Studie vergleichen, da ähnliche Einschlusskriterien aufgestellt wurden und keine große präinterventionelle Selektion vorgenommen wurde.

5.2 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit ist einigen Limitationen unterworfen. Als retrospektive Auswertung ohne eine Kontrollgruppe kann sie nur zur Generierung von Hypothesen dienen oder zur Stärkung von Hypothesen beitragen. Kausalzusammenhänge können wegen möglichem Bias und Confoundern nicht belegt werden [36]. Auch muss man die gewonnenen Korrelationen kritisch betrachten, da sie ebenfalls ohne eine entsprechende Kontrollgruppe gewonnen wurden. So kann man nicht ausschließen, dass Patienten, die keine mechanische Rekanalisation erhielten, nicht dieselben Zusammenhänge aufgewiesen hätten. Die optimale Kontrollgruppe wäre ein Patientenkollektiv, das einen ischämischen Schlaganfall erlitten hat, aber keine Therapie bekam und somit den natürlichen Verlauf eines Schlaganfalls darstellen würde. Dies ist jedoch aus ethischen Gründen nicht umsetzbar, da mit der Lysetherapie bereits ein effektives Therapieverfahren zur Verfügung steht, das keinem Betroffenen vorenthalten werden kann und darf.

Die Auswertung alter Unterlagen ist immer anfällig für Fehler, da die Daten oft unvollständig sind oder mögliche Dokumentationsfehler unterlaufen sind. Möglicherweise wurden auch Fehler bei der Anamneseerhebung und der weiteren medizinischen Diagnostik begangen. Zusätzlich können inkomplette Daten das Ergebnis beeinflussen.

Eine weitere Limitation ist, dass es kein einheitliches Nachuntersuchungsprozedere der Patienten gab. So wurde erst im Oktober 2012 begonnen, die Patienten nach 90 Tagen wieder in die Klinik einzubestellen und standardisiert eine Nachuntersuchung durchzuführen. Davor wurde das Outcome mit Hilfe von telefonischen und schriftlichen Interviews gewonnen. Hier konnte man keinen einheitlichen Zeitrahmen erreichen, da Patienten oft erst nach mehrmaligen Kontaktversuchen antworteten. Außerdem können die oft fremdanamnestisch gewonnenen Informationen durch den Befragten beeinflusst worden sein. So könnte möglicherweise in einigen Fällen das tatsächliche funktionelle Outcome falsch eingeschätzt worden sein. Konnten keine Daten mit diesen Methoden gewonnen werden, wurde das Outcome aus den Entlassbriefen der betreffenden Rehakliniken rekonstruiert. Diese waren zwar meist detailliert und objektiv, jedoch fehlte erneut der Vorteil, sich persönlich und standardisiert ein Bild von dem jeweiligen Patienten zu machen. Da der Erhebungszeitpunkt einer großen Varianz unterworfen war, lässt sich eigentlich nicht von einem wirklichen 90

Tage Outcome sprechen. Deswegen wurde in dieser Arbeit von einem längerfristigen Outcome gesprochen.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit war, dass der Eingriff nicht standardisiert war. So wurden oft mehrere Devices kombiniert, teilweise auch mit älteren Thrombektomiesystemen. Es galten außerdem keine einheitlichen Abbruchkriterien. So kam es zu teilweise langen Rekanalisationszeiten und hohen Passagenzahlen. Auch im Hinblick auf das Alter gab es keine Ausschlusskriterien: der jüngste Patient war in dieser Arbeit 18 Jahre alt, der älteste 96. Diese Faktoren haben möglicherweise zu der Diskrepanz zwischen Rekanalisationserfolg und Outcome beigetragen.

Klinisch relevante Komplikationen waren in dieser Arbeit insgesamt selten. Es kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass es weitere mit der mechanischen Thrombektomie in Verbindung stehende Faktoren gibt, die sich negativ auf das Outcome auswirken. So wurden zum Beispiel Komplikationen und Blutungen als klinisch relevant gewertet, wenn der NIHSS-Wert zwischen Aufnahme und Entlassung um mindestens vier Punkte anstieg. Es wird somit jedoch nicht der direkte Einfluss von Komplikationen auf die Symptomatik des Patienten abgebildet, da der NIHSS-Wert nicht direkt vor und nach Auftreten der Komplikation erhoben wurde. So könnten symptomatische Komplikationen dadurch verdeckt worden sein, dass es nur einen geringen Abfall oder Anstieg des NIHSS-Werts gab. Vielleicht hätte ohne die Komplikation ein besserer Wert erreicht werden können. Genauso könnten aber auch Komplikationen als symptomatisch gewertet worden sein, obwohl andere Faktoren, welche nicht erfasst werden konnten, die Verschlechterung des NIHSS-Werts bedingten. Auch könnte die Verschlechterung durch den normalen Verlauf bei einem ausgeprägten Schlaganfall erklärt werden. Außerdem wurde der funktionelle Zustand der Patienten vor dem Schlaganfall nicht in diese Arbeit miteinbezogen. Somit könnten Patienten, die bereits vor Schlaganfall pflegebedürftig waren oder an vielen Vorerkrankungen litten, das längerfristige Outcome verschlechtern.

5.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

5.3.1 Gegensatz zwischen gutem Rekanalisationsergebnis und schlechtem Outcome

In dieser Arbeit wurden hohe Rekanalisationsraten und nur geringe Raten an symptomatischen Komplikationen erhoben. Dies unterstreicht die Einsetzbarkeit und Sicherheit dieses Verfahrens. Außerdem scheint der Stentretreiver eine geeignete Methode zu sein, schnell und effektiv einen Gefäßverschluss zu rekanalisieren.

Es fiel aber auf, dass trotz der guten Rekanalisationsraten von durchschnittlich 81% nur in 37% der Fälle ein gutes Outcome erreicht wurde. Lange Zeit wurde auf Grund dieses Gegensatzes die mechanische Thrombektomie zurückhaltend eingesetzt, auch gab es keine Studien, die eine Überlegenheit im Vergleich mit der Lysetherapie bestätigten. Erst mit dem Erscheinen der großen Stentretreiverstudien im Jahr 2015 wendete sich das Blatt und es wurde eindeutige Evidenz geschaffen. Dort zeigten sich gute Rekanalisationsergebnisse mit einem guten Outcome in 32 bis 71% [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

Wie kann aber es trotz erfolgreicher Rekanalisation zu verhältnismäßig schlechten längerfristigen Ergebnissen kommen? Neben dem mehrfach erwähnten Zeitfaktor gibt es auch noch andere wichtige Einflussfaktoren [79]. So spielen das Alter des Patienten, die Komorbidität, die vorhandene Kollateralfäßversorgung und der Infarktkern eine wichtige Rolle [40, 120, 121].

Es gibt also Patienten, die auch mit einer erfolgreichen Rekanalisation kein gutes Ergebnis aufweisen, aber ebenso Patienten, die sehr wohl davon profitieren. Weitere Forschung sollte als Ziel haben, die entscheidenden Faktoren zu identifizieren. Dieser wichtige Punkt wird auch durch die Ergebnisse der EXTEND-IA-Studie bekräftigt. Den Forschern gelang mit einem guten funktionellen Outcome bei 71% der behandelten Patienten das bisher beste Ergebnis und somit mutmaßlich die beste Selektion. Es gilt jedoch zu erwähnen, dass auch die strengsten Selektionskriterien angelegt wurden und unter anderem Verschlüsse der hinteren Strombahn nicht berücksichtigt wurden. So wurden insgesamt nur 1% der gescreenten Patienten in die Studie eingeschlossen [26].

Nicht zu vergessen ist jedoch, dass die mechanische Thrombektomie die einzige Therapieoption für Patienten ist, die eine Kontraindikation für eine intravenöse Lyse aufweisen. In dieser Arbeit waren dies beinahe 40% aller behandelten Patienten. Diese Patientengruppe hätte ohne den Einsatz von Stentretreivern nur geringe Chancen auf ein gutes funktionelles Ergebnis.

Außerdem ist es eine der wichtigsten Therapieoptionen für Patienten, die einen Verschluss der größeren Gefäße wie der Arteria carotis interna oder des Carotis T erleiden. In diesen

Fällen ist die Lysetherapie auf Grund der hohen Thrombuslast und der Thrombuslänge nicht effektiv [105]. In dieser Arbeit konnte man mit dem Stentretreivereinsatz auch in diesen Gefäßabschnitten sehr gute Rekanalisationsraten erreichen. Auch für Patienten mit einem Verschluss des hinteren Kreislaufs ist der Stentretreivereinsatz oft die letzte Option, da sie oft außerhalb des Lysezeitfensters die Klinik erreichen.

5.3.2 Selektionskriterien und Scoring-Systeme

Viele Studien beschäftigen sich mit der Erforschung geeigneter Selektionskriterien. Besonders wichtig ist hierbei eine ausreichende präinterventionelle Bildgebung, um Patienten, die bereits einen großen Hirngewebeverlust aufweisen, von der Behandlung auszuschließen. Dieses Kollektiv würde sehr wahrscheinlich nicht davon profitieren und das Komplikationsrisiko könnte somit den potentiellen Nutzen überwiegen. Hierfür wäre es zum Beispiel vor allem bei Patienten, die einen Wake Up-Stroke erlitten und somit ein unklares Zeitfenster aufweisen, sinnvoll, eine MRT DWI-FLAIR Bildgebung durchzuführen. Man kann somit das Mismatch zwischen diesen Sequenzen bestimmen und dadurch das Gewebe ausmachen, das nur eine Diffusionsstörung aufweist und eventuell noch zu retten ist [106, 134]. Hier ist jedoch auch die durch den höheren Aufwand der Untersuchung entstehende Zeitverzögerung zu berücksichtigen.

Die MR RESCUE Studie hat keinen Unterschied zwischen im Vorfeld bildgebungstechnisch selektierten Patienten mit günstigem Penumbra muster und ungünstigem Penumbra muster feststellen können [64], es ist jedoch wieder einerseits die geringe Fallzahl und andererseits der Einsatz veralteter Thrombektomie systeme zu erwähnen, was das Ergebnis sicherlich beeinflusst hat. In der EXTEND-IA Studie konnte bewiesen werden, dass durch eine gute automatisierte Penumbra darstellung, welche Campbell et al. mittels der sogenannten RAPID-Software gelang, sehr gute Outcomewerte erreicht werden können [26].

Um die Selektion zu erleichtern wurden bereits mehrere Beurteilungssysteme entwickelt. Hinsichtlich der Prognoseabschätzung kann zum Beispiel der ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT) Score verwendet werden. Er beruht auf einer CT-technischen Auswertung von insgesamt 10 Gehirnregionen, die auf ischämische Veränderungen untersucht werden. Er soll dadurch eine beobachterunabhängige Methode sein, die Prognose einzuschätzen. Patienten mit einem ASPECT Score ≤ 7 weisen laut Pexman et al. eine signifikante Verschlechterung des Outcomes und höhere Todesraten auf [97]. Der ASPECT Score wurde eigentlich für die i.v. Lyse entwickelt, kann jedoch auch für die mechanische Thrombektomie

angewendet werden. Goyal et al. untersuchten das Patientenkollektiv der PPST-Studie und konnten feststellen, dass Patienten mit einem ASPECT Score < 4 nicht von einer Rekanalisation profitierten. Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten mit einem ASPECT Score > 7 erreicht [44]. In den aktuellen Leitlinien wird jedoch dazu geraten, Patienten mit einem ASPECT Score < 5 nicht grundsätzlich von einer mechanischen Thrombektomie auszuschließen. Hier sollte vor allem auf relevantes, rettbares Hirngewebe in der Perfusionsbildgebung geachtet werden [33].

Bei der Auswahl von Patienten für eine intraarterielle Therapie kann außerdem der HIAT (Houston Intra-Arterial Therapy)-Score helfen. Es können insgesamt 3 Punkte vergeben werden: 1 Punkt für ein Alter > 75 , 1 Punkt für einen NIHSS-Wert > 18 und 1 Punkt für eine Hyperglykämie > 150 mg/dl. Bei drei Punkten ist die Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Ergebnis 100%, aber auch bei 0 Punkten beträgt sie bereits 44% [52]. Seit 2013 gibt es mit dem HIAT 2-Score eine Überarbeitung, die klinische und bildgebende Variablen vereint und dem herkömmlichen HIAT Score an Vorhersagekraft überlegen ist [112].

Eine weitere zu erwähnende Möglichkeit ist der Einsatz des THRIVE (Total Health Risks in Vascular Events)-Scores, welcher anhand 10 klinischer Kriterien das Risiko bewertet [40]. Er soll vor allem auch dafür geeignet sein, das Risiko für hämorrhagische Komplikationen nach erfolgter Lysetherapie abzuschätzen [41].

Solche Bewertungssysteme fanden während der Erhebung der vorliegenden Daten am Klinikum rechts der Isar keinen erwähnenswerten Einsatz. Eine strenge Patientenselektion ist zu diesem Zeitpunkt auch noch sehr kritisch zu sehen und sollte nur im Rahmen von durch Ethikkommissionen genehmigten Studien erfolgen. Bisher kann man noch nicht genau wissen, ob man durch Selektion Patienten eine wirksame Therapie vorenthält und ihnen somit Schaden zufügt. Deswegen sind die hausinternen Leitlinien des Klinikums rechts der Isar noch sehr allgemein gefasst. Auch wird in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unter anderem festgelegt, dass hohes Alter keine Kontraindikation für eine Thrombektomie sein sollte. Außerdem sollte Patienten, die außerhalb des empfohlenen Zeitrahmens von 6 Stunden eintreffen, bei günstigen Bildgebungsparametern ein Therapieversuch nicht vorenthalten werden [33]. Jedoch kann erst weitere Forschungsarbeiten hier eindeutige Evidenz erbringen.

5.3.3 Zu erwartende Entwicklungen in der Schlaganfalltherapie

Es ist anzunehmen, dass auch in der Schlaganfallbildgebung weitere Fortschritte gemacht werden und unter anderem die Penumbra besser vom Infarktkern abgegrenzt werden kann. Hierzu könnte zum Beispiel ein internationales Verzeichnis beitragen, in dem CT und MRT

Bilddaten gesammelt und nach einheitlichen Kriterien ausgewertet werden. Dies wird etwa von der Stroke Imaging Research (STIR)-Gruppe umgesetzt, welche mit den gewonnenen Daten auch an der Kalibrierung von Bildgebungssoftware arbeiten, um die Penumbra-Darstellung zu verfeinern [139, 140].

Sehr wahrscheinlich ist auch, dass die Stentretreivertechnologie fortlaufend weiterentwickelt wird. Somit könnten eventuell bald Devices zur Verfügung stehen, die besser an bestimmte Gefäßsituationen oder auch an die Thrombusbeschaffenheit angepasst sind. Dadurch könnte man einerseits die Komplikationsraten und durch geringe Passagezahlen andererseits die Eingriffsdauern weiter reduzieren. Ein gutes Beispiel ist hier das neu entwickelte pREset LITE Device, welches mit einem geringeren Durchmesser für kleinere und distaler gelegene Gefäßabschnitte geeignet ist, welche zuvor nur mit einem erhöhten Komplikationsrisiko zugänglich waren [7].

Die Technik mag noch so ausgereift sein, wichtig ist vor allem das schnelle Erkennen der Schlaganfallsymptomatik, das entsprechende Handeln und der zeitnahe Beginn einer kausalen Therapie in einem spezialisierten Zentrum. Eine Verzögerung von nur 30 Minuten führt bereits zu einer 10% geringeren Chance auf ein gutes Outcome [87]. Es sollte daran gearbeitet werden, weniger Zeit zwischen der Gabe der Lyse und dem Beginn des Eingriffs verstreichen zu lassen. Der Stentretreivereinsatz sollte hierbei nicht als Rescueverfahren bei fehlgeschlagener intravenöser Lyse eingesetzt werden, sondern so schnell wie möglich auf diese folgen [33, 79]. Auch sollte daran gearbeitet werden, schwer betroffene Patienten frühzeitig, am besten durch den Notarzt, zu selektieren und sie primär in Kliniken zu bringen, die eine mechanische Thrombektomie mittels Stentretreivern bereithalten. Sekundärverlegungen sollten möglichst selten erfolgen. Wie bereits erwähnt, sind durch die deutliche Zeitverzögerung die Chancen auf ein gutes Outcome bei verlegten Patienten signifikant geringer [102].

5.3.4 Derzeit laufende und zukünftige Studien

Mit dem Erscheinen der großen, positiv ausgefallenen, Studien ist bereits Level Ia Evidenz für den Einsatz von Stentretreivern zur mechanischen Thrombektomie erreicht [19, 23, 26, 43, 61, 82, 114].

Man sollte bei der Konzeption künftiger Studien auf eine geeignete Patientenrekrutierung achten. Es sollten nur Patienten eingeschlossen werden, die keinen zu geringen oder zu hohen NIHSS-Wert bei Aufnahme aufweisen. Außerdem sollten sie einen mittels CT-Angio oder MR-Angio gesicherten Verschluss haben. Eine weitere Vorauswahl sollte nicht getroffen

werden, da dies zu einer geringeren Rekrutierung und somit zu einem größeren Bias führen könnte [100].

Es sind zudem weiterhin Studien nötig, um den Einsatz außerhalb des 6 Stundenzeitrahmens zu bewerten. Bisher sollte dies noch eine Einzelfallentscheidung bleiben. Vor allem der Einsatz der mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit unklarem Zeitfenster bzw. bei Patienten, die einen „wake up stroke“ erlitten, ist ein wichtiger Forschungsansatz. Diesem Thema widmet sich die DAWN-Studie von Nogueira et al., in der der Einsatz des Trevo-Devices innerhalb von 6 bis 24 Stunden untersucht wird [86].

Außerdem sollten an weiteren geeigneten Selektionskriterien geforscht werden. Die amerikanische SELECT-Studie untersucht und vergleicht die derzeitigen Selektionsmethoden im Hinblick auf das 90 Tage Outcome und hat zum Ziel, die optimale Methode herauszufiltern und eine Formel zu entwickeln, das Outcome der Patienten vorherzusagen [111].

Auch der Einsatz im hinteren Kreislauf sollte weiter untersucht werden. Wichtige Erkenntnisse werden von der multizentrischen Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS)-Studie erwartet. Dort wird der alleinige Einsatz von i.v. Lyse mit i.v. Lyse und darauffolgender mechanischer Thrombektomie verglichen. Aktuell läuft noch die Rekrutierung und Randomisierung erster Patienten [117].

Die Anästhesieart hat, wie bereits erwähnt, möglicherweise auch Einfluss auf das Outcome. Einige Studien, z.B. die schwedische ANSTROKE-Studie oder die deutsche SIESTA-Studie, vergleichen Intubationsnarkose mit Analgosedierung und deren Einfluss auf das 90 Tage Outcome [22, 104].

6. Zusammenfassung

Die intravenöse Lyse mit rt-PA hatte als lange Zeit einzig zugelassene Standardtherapie des ischämischen Schlaganfalls viele Kontraindikationen und kommt nur einem geringen Anteil Betroffener zu Gute [2, 48, 110]. Die mechanische Rekanalisation ist hierbei eine vielversprechende Option. Anfang 2015 wurden sieben groß angelegte Studien veröffentlicht, die einen signifikanten Vorteil des Stentretreiverinsatzes gegenüber der alleinigen intravenösen Lysetherapie bestätigten und letztlich dazu führten, dass die mechanische Thrombektomie mittels Stentretreivern in die Leitlinien aufgenommen wurde [19, 23, 26, 33, 43, 61, 82, 114].

So bot es sich an alle 495 von 2008 bis 2014 am Klinikum rechts der Isar mit den drei häufigsten Stentretreivern der zweiten Generation (Solitaire, Trevo, pREset) behandelten Patienten retrospektiv zu betrachten und vor allem die Effektivität, prozedurale Sicherheit und das kurz- und längerfristige Outcome zu analysieren.

Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug $68,7 \pm 14,5$ Jahre, 54% der Patienten waren weiblich. 83% wiesen einen Eingefäßverschluss auf, wovon den größten Teil M1-Verschlüsse ausmachten. Insgesamt verstrichen im Mittel $230,5 \pm 104,5$ Minuten von Symptombeginn bis zum Leistenstich, welcher den Anfang des Eingriffs markierte. Der durchschnittliche Eingriff dauerte $68,5 \pm 46,7$ Minuten, nach durchschnittlich $3 \pm 2,2$ Passagen war das Gefäß rekanalisiert. 81,2% der Patienten wurden mit einem postinterventionellen TICI-Wert von 2b/3 erfolgreich rekanalisiert. Komplikationen traten bei 17% der Eingriffe auf, als häufigste ist hier die Dissektion zu nennen. Wichtiger ist jedoch der Blick auf symptomatische Komplikationen, welche zu einer klinischen Verschlechterung der Patienten geführt haben. Diese Rate betrug 1,8%. Auch die postinterventionell aufgetretenen intrazerebralen Blutungen, welche bei 33,5% aller Patienten zu verzeichnen waren, sollten differenziert betrachtet werden. Nach ECASS waren 63,2% dieser Blutungen hämorrhagische Infarzierungen, welche auch laut Studienlage keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome haben [18, 38]. Nur 11,0% der Blutungen waren parenchymale Hämatome Typ 2, welche zu einem Großteil klinisch symptomatisch waren und zu schlechteren mRS Werten führten.

Bei 36,8% aller Patienten wurde ein gutes längerfristiges funktionelles Ergebnis mit einem mRS-Wert ≤ 2 erhoben. 27,0% verstarben während des gesamten Beobachtungszeitraums. In der vorliegenden Arbeit wurden die besten Ergebnisse mit dem Trevo-Device erreicht. Die im

Vergleich mit den anderen Devices geringere Fallzahl mindert jedoch die Signifikanz dieser Beobachtung.

Im Vergleich mit Studien, in denen ältere Thrombektomie-Devices, wie Merci, Penumbra oder Phenox eingesetzt wurden, schnitten Patienten in dieser Arbeit deutlich besser ab. Es wurden vor allem höhere Rekanalisationsraten und bessere, sowohl kurzfristige wie auch längerfristige Outcomewerte erreicht [95, 101, 125]. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich auch durchaus mit den Ergebnissen der sieben großen Stentrieverstudien vergleichen. Vor allem im Vergleich mit der MR CLEAN Studie von Berkhemer et al. wurden ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des längerfristigen Outcomes und der Todesrate unter geringerer Komplikationsrate erreicht. Dies war auch die Studie mit der größten Fallzahl und den breitesten Einschlusskriterien [19]. In den anderen Studien wurde ein besseres Outcome erreicht, es wurden jedoch auch deutlich strengere Selektionskriterien angelegt [23, 26, 43, 61, 82, 114], was eventuell dazu führte, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die trotzdem von einer mechanischen Rekanalisation profitiert hätten.

Als einer der wichtigsten Einflussfaktoren für ein gutes Outcome wurde eine erfolgreiche Rekanalisation ausgemacht. Vor allem im hinteren Stromgebiet war eine erfolgreiche Rekanalisation beinahe eine *conditio sine qua non*: alle Patienten mit misslungener Rekanalisation starben im weiteren Verlauf und nur Patienten mit einem eröffneten Gefäß erreichten funktionelle Beschwerdefreiheit. Ähnliches war bei Carotis T- Verschlüssen zu beobachten.

Ein weiterer wichtiger Faktor war die verstrichene Zeit: je länger ein Eingriff dauerte, desto schlechter waren die Chancen auf ein gutes Outcome. Auch nach erfolgreicher Rekanalisation verschlechtert sich nach Studienlage das längerfristige Ergebnis je mehr Zeit insgesamt benötigt wurde [62]. Als weitere unabhängige Faktoren sind zudem das Alter oder Begleiterkrankungen zu nennen. Die Rolle der Anästhesie oder des verabreichten Kontrastmittels bleibt noch zu klären. Vor allem die Intubationsnarkose, welche in dieser Arbeit vorwiegend eingesetzt wurde, scheint mit einem schlechteren Outcome in Verbindung zu stehen [60].

Limitationen dieser Arbeit sind einerseits die verschiedenen Erhebungsmethoden der Outcomedaten, welche teils telefonisch, aus Entlassbriefen oder im Rahmen von Nachuntersuchungen erhoben wurden. Andererseits ist auch der unterschiedliche Beobachtungszeitraum zu erwähnen, sodass kein einheitliches 90 Tage Outcome bestand.

In Zusammenschau der Ergebnisse ist der Einsatz von Stentrievern der zweiten Generation bei ischämischem Schlaganfall eine effektive und sichere Therapie. Gerade auch für Patienten

mit Kontraindikationen für eine intravenöse Lyse oder Verschlüssen im hinteren Kreislauf ist es eine äußerst wertvolle Option.

Wichtige Ansatzpunkte für weitere Forschung sind unter anderem die schnelle und einfache Selektion von geeigneten Patienten, sowie die Optimierung der eingesetzten Devices, um sich an schwierige anatomische Verhältnisse anpassen zu können. Auch muss der Einsatz außerhalb des empfohlenen Zeitrahmens von sechs Stunden weiter untersucht werden. Eine strenge Patientenselektion sollte jedoch nur im Rahmen von Studien erfolgen, da vielen Patienten sonst eine wertvolle und sichere Therapieoption vorenthalten wird.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Entwicklung der Stentretreivereinsätze über die Jahre 2008-2014.....	39
Abbildung 2. Rekanalisationserfolg nach der TICI Skala.....	43
Abbildung 3. NIHSS Outcome in Form eines Balkendiagramms	47
Abbildung 4. mRS Outcome in Form eines Balkendiagramms	48
Abbildung 5. Boxplotdarstellung der Zeitdauer von Symptombeginn bis Beginn des Eingriffs im vorderen und hinteren Kreislauf	51
Abbildung 6. TICI-, mRS-, Tod-Verteilung nach Gefäßterritorium: ICA (Arteria carotis in- terna), Carotis T, MCA (Arteria cerebri media), Basilaris (A. basilaris).....	52
Abbildung 7. Balkendiagramm mit mRS Outcome des gesamten Patientenkollektivs in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b-3 (n=348) und TICI 0-2a (n=72).....	55
Abbildung 8. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss im vorderen Kreislauf in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=285) und TICI 0-2a (n=63)	57
Abbildung 9. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit einem Verschluss im hinteren Kreislauf in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=63) und TICI 0-2a (n=9)	57
Abbildung 10. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit einem Verschluss der Arteria cerebri media in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=174) und TICI 0-2a (n=33)	58
Abbildung 11. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss des Carotis T in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=50) und TICI 0- 2a (n=13)	59
Abbildung 12. Balkendiagramm mit mRS Outcome von Patienten mit Verschluss der A. basilaris in Absolutzahlen aufgeteilt nach Rekanalisationserfolg: TICI 2b/3 (n=46) und TICI 0-2a (n=6)	59

Abbildung 13. Balkendiagramm der NIHSS-Werte in Absolutzahlen aufgeteilt nach der ECASS-Klassifikation von intrazerebralen Blutungen im Vergleich mit Werten von Patienten ohne Blutung	68
Abbildung 14. Balkendiagramm des mRS Outcomes in Absolutzahlen aufgeteilt nach der ECASS-Klassifikation von intrazerebralen Blutungen im Vergleich mit den Werten von Patienten ohne Blutung	68
Abbildung 15. Prozentuale Entwicklung eines guten Outcomes (mRS ≤ 2) über die Jahre 2008-2014.....	71

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht über die Basistherapie eines Schlaganfalls [14]	11
Tabelle 2. Kontraindikationen der systemischen Lysetherapie [2, 32, 50]	12
Tabelle 3. Übersicht über neue Stentretreiverstudien	26
Tabelle 4. Schwere des Schlaganfalls anhand des NIHSS-Werts	29
Tabelle 5. TICI Score (nach Higashida et al.) [55]	33
Tabelle 6. Einteilung von intracerebralen Blutungen nach ECASS.....	34
Tabelle 7. Modifizierte Rankin Skala nach van Swieten [136].....	35
Tabelle 8. Baselinekriterien des Patientenkollektivs.....	40
Tabelle 9. Gefäßverschlüsse im vorderen Kreislauf	41
Tabelle 10. Gefäßverschlüsse im hinteren Kreislauf	41
Tabelle 11. Eingesetzte Stentretreiver.....	42
Tabelle 12. Prozedurale Komplikationen.....	44
Tabelle 13. Hämorrhagische Imbibierungen und postinterventionelle intrazerebrale Blutungen nach ECASS-Klassifikation (n=144)	46
Tabelle 14. Korrelationsanalysen.....	49
Tabelle 15. Vergleich Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf vs. hinteren Kreislauf.....	50
Tabelle 16. Vergleich Einzelgefäßverschluss vs. Mehrgefäßverschluss.....	53
Tabelle 17. Vergleich TICI 2b/3 vs. TICI 0-2a.....	54
Tabelle 18. Vergleich Solitaire vs. pREset vs. Trevo	61
Tabelle 19. Vergleich Ein Device vs. mehrere Devices.....	62
Tabelle 20. Vergleich keine prozedurale Komplikation vs. prozedurale Komplikation.....	64
Tabelle 21. Vergleich keine postinterventionelle Blutung vs. postinterventionelle Blutung...	66
Tabelle 22. Vergleich von Patienten mit mRS ≤ 2 vs. Patienten mit mRS >2	69

Tabelle 23. Entwicklung des Stentretreiereinsatzes über die Jahre 2008-2014	120
Tabelle 24. Überblick über Studien mit Thrombektomie devices der ersten Generation	121
Tabelle 25. Überblick über Studien zu den Stentretreibern dieser Arbeit: Solitaire, Trevo und pREset	122
Tabelle 26. Überblick über die Stentretreiverstudien IMS III, SYNTHESIS und MR RESCUE	123
Tabelle 27. Überblick über die Stentretreiverstudien MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT, THRACE und THERAPY	124

9. Literaturverzeichnis

1. *Solitaire Produktbroschüre.* [zitiert 2015 25.10.2015]; Verfügbar auf: <http://www.ev3.net/assets/008/5935.pdf>.
2. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.* N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
3. *How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. Stroke Unit Trialists Collaboration.* Stroke, 1997. **28**(11): p. 2139-44.
4. *Early Prediction of Irreversible Brain Damage after Ischemic Stroke at CT.* Radiology, 2001. **219**(1): p. 95-100.
5. *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study.* Stroke, 2004. **35**(4): p. 904-11.
6. *The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease.* Stroke, 2009. **40**(8): p. 2761-8.
7. *Produktflyer pREset Thrombectomy Device.* 2015 [zitiert 2015 22.11.2015]; Verfügbar auf: http://www.phenox.net/fileadmin/uploads/produkt_pdf/KIF-0005D_Produktflyer_pREset.pdf.
8. Adamczyk, P., Attenello, F., Wen, G., He, S., Russin, J., Sanossian, N., Amar, A.P., und Mack, W.J., *Mechanical thrombectomy in acute stroke: utilization variances and impact of procedural volume on inpatient mortality.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(8): p. 1263-9.
9. Adams, H.P., Jr., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., und Marsh, E.E., 3rd, *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.* Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
10. Adams, H.P., Jr., del Zoppo, G., Alberts, M.J., Bhatt, D.L., Brass, L., Furlan, A., Grubb, R.L., Higashida, R.T., Jauch, E.C., Kidwell, C., Lyden, P.D., Morgenstern, L.B., Qureshi, A.I., Rosenwasser, R.H., Scott, P.A., Wijndicks, E.F., American Heart Association/American Stroke Association Stroke, C., American Heart Association/American Stroke Association Clinical Cardiology, C., American Heart Association/American Stroke Association Cardiovascular, R., Intervention, C.,

- Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working, G., und Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working, G., *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. *Circulation*, 2007. **115**(20): p. e478-534.
11. Almekhlafi, M.A., Davalos, A., Bonafe, A., Chapot, R., Gralla, J., Pereira, V.M., Goyal, M., und Investigators, S.R., *Impact of age and baseline NIHSS scores on clinical outcomes in the mechanical thrombectomy using solitaire FR in acute ischemic stroke study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014. **35**(7): p. 1337-40.
 12. Alsheklee, A., Pandya, D.J., English, J., Zaidat, O.O., Mueller, N., Gupta, R., und Nogueira, R.G., *Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: Literature review*. *Neurology*, 2012. **79**(13 Suppl 1): p. S126-34.
 13. Alvarez-Sabin, J., Molina, C.A., Montaner, J., Arenillas, J.F., Huertas, R., Ribo, M., Codina, A., und Quintana, M., *Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients*. *Stroke*, 2003. **34**(5): p. 1235-41.
 14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S1 Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. 2012 [zitiert 2014 31.8.2014]; Verfügbar auf: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-046l_S1_Akuttherapie_des_ischmischen_Schlaganfalls_2012_1.pdf.
 15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3 Leitlinie: Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults*. 2012 [zitiert 2014 31.08.2014]; Verfügbar auf: http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_23_2012_sekundaerprophylaxe_des_i_schaemischen_insults.pdf.
 16. Astrup, J., Siesjo, B.K., und Symon, L., *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. *Stroke*, 1981. **12**(6): p. 723-5.
 17. Baker, W.L., Colby, J.A., Tongbram, V., Talati, R., Silverman, I.E., White, C.M., Kluger, J., und Coleman, C.I., *Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of the evidence*. *Ann Intern Med*, 2011. **154**(4): p. 243-52.

18. Berger, C., Fiorelli, M., Steiner, T., Schabitz, W.R., Bozzao, L., Bluhmki, E., Hacke, W., und von Kummer, R., *Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue : Asymptomatic or Symptomatic?* Stroke, 2001. **32**(6): p. 1330-1335.
19. 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., und Investigators, M.C., *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke.* N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 11-20.
20. Boehringer Ingelheim, *Boehringer Ingelheim erhält für die meisten EU-Länder* die Zulassung zur Nutzung von Actilyse® innerhalb des erweiterten Zeitfensters von 4,5 Stunden bei akutem ischämischem Schlaganfall.* 2011: Ingelheim.
21. Bose, A., Henkes, H., Alfke, K., Reith, W., Mayer, T.E., Berlis, A., Branca, V., und Sit, S.P., *The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism.* AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(7): p. 1409-13.
22. Bösel, J. *Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA).* 2016 28.02.2016 [zitiert 2016 16.03.2016]; Verfügbar auf: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02126085>.
23. Bracard, S., Ducrocq, X., Mas, J.L., Soudant, M., Oppenheim, C., Moulin, T., und Guillemin, F., *THRACE: Trial and cost effectiveness evaluation of intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke.* European stroke organisation (ESO) conference, 2015. **Abstract 180.**
24. Brandt, T., von Kummer, R., Muller-Kupperts, M., und Hacke, W., *Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome.* Stroke, 1996. **27**(5): p. 875-81.
25. 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., und Interventional Management of Stroke, I.I.I.I., *Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 893-903.
26. Campbell, B.C.V., 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., und Davis, S.M., *Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(11): p. 1009-1018.
 27. Castaño, C., Dorado, L., Guerrero, C., Millán, M., Gomis, M., Perez de la Ossa, N., Castellanos, M., García, M.R., Domenech, S., und Dávalos, A., *Mechanical Thrombectomy With the Solitaire AB Device in Large Artery Occlusions of the Anterior Circulation*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1836-1840.
 28. Chaudhary, N., Pandey, A.S., und Gemmete, J.J., *Intervention in acute cerebral ischaemic stroke: a review of the role of pharmacological therapies and intra-arterial mechanical thrombectomy devices*. Postgrad Med J, 2011. **87**(1032): p. 714-23.
 29. Ciccone, A., Valvassori, L., Nichelatti, M., Sgoifo, A., Ponzio, M., Sterzi, R., Boccardi, E., und Investigators, S.E., *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 904-13.
 30. Dávalos, A., Pereira, V.M., Chapot, R., Bonafe, A., Andersson, T., Gralla, J., und Solitaire, G., *Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke*. Stroke, 2012. **43**(10): p. 2699-705.
 31. del Zoppo, G.J., Higashida, R.T., Furlan, A.J., Pessin, M.S., Rowley, H.A., und Gent, M., *PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke*. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 4-11.
 32. Del Zoppo, G.J., Saver, J.L., Jauch, E.C., und Adams, H.P., Jr., *Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen*

- activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2009. 40(8): p. 2945-8.*
33. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015)*. 2015 [zitiert 2016 10.8.2016]; Verfügbar auf: <http://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>.
 34. Eckert, B., Koch, C., Thomalla, G., Roether, J., und Zeumer, H., *Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. Stroke, 2002. 33(5): p. 1424-7.*
 35. Emberson, J., Lees, K.R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., Grotta, J., Howard, G., Kaste, M., Koga, M., von Kummer, R., Lansberg, M., Lindley, R.I., Murray, G., Olivot, J.M., Parsons, M., Tilley, B., Toni, D., Toyoda, K., Wahlgren, N., Wardlaw, J., Whiteley, W., del Zoppo, G.J., Baigent, C., Sandercock, P., und Hacke, W., *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. The Lancet. 384(9958): p. 1929 - 1935.*
 36. Euser, A.M., Zoccali, C., Jager, K.J., und Dekker, F.W., *Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clin Pract, 2009. 113(3): p. c214-7.*
 37. Fassbender, K., Balucani, C., Walter, S., Levine, S.R., Haass, A., und Grotta, J., *Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. Lancet Neurol, 2013. 12(6): p. 585-96.*
 38. Fiebich, J.B., Schellinger, P.D., Jansen, O., Meyer, M., Wilde, P., Bender, J., Schramm, P., Juttler, E., Oehler, J., Hartmann, M., Hahnel, S., Knauth, M., Hacke, W., und Sartor, K., *CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. Stroke, 2002. 33(9): p. 2206-10.*
 39. Fiorelli, M., Bastianello, S., von Kummer, R., del Zoppo, G.J., Larrue, V., Lesaffre, E., Ringleb, A.P., Lorenzano, S., Manelfe, C., und Bozzao, L., *Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. Stroke, 1999. 30(11): p. 2280-4.*

40. Flint, A.C., Cullen, S.P., Faigeles, B.S., und Rao, V.A., *Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(7): p. 1192-6.
41. Flint, A.C., Faigeles, B.S., Cullen, S.P., Kamel, H., Rao, V.A., Gupta, R., Smith, W.S., Bath, P.M., und Donnan, G.A., *THRIVE score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in VISTA*. Stroke, 2013. **44**(12): p. 3365-9.
42. Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., Pessin, M., Ahuja, A., Callahan, F., Clark, W.M., Silver, F., und Rivera, F., *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. JAMA, 1999. **282**(21): p. 2003-11.
43. 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., und Hill, M.D., *Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(11): p. 1019-1030.
44. Goyal, M., Menon, B.K., Coutts, S.B., Hill, M.D., und Demchuk, A.M., *Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes*. Stroke, 2011. **42**(1): p. 93-7.
45. Gralla, J., Schroth, G., Remonda, L., Nedeltchev, K., Slotboom, J., und Brekenfeld, C., *Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo*. Stroke, 2006. **37**(12): p. 3019-24.
46. Grunwald, I.Q., Walter, S., Papanagiotou, P., Krick, C., Hartmann, K., Dautermann, A., Fassbender, K., Haass, A., Bolar, L.J., Reith, W., und Roth, C., *Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience*. Eur J Neurol, 2009. **16**(11): p. 1210-6.
47. Gupta, R., Connolly, E.S., Mayer, S., und Elkind, M.S., *Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 539-43.

48. Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J.P., Brott, T., Frankel, M., Grotta, J.C., Haley, E.C., Jr., Kwiatkowski, T., Levine, S.R., Lewandowski, C., Lu, M., Lyden, P., Marler, J.R., Patel, S., Tilley, B.C., Albers, G., Bluhmki, E., Wilhelm, M., und Hamilton, S., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. Lancet, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
49. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Davalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K.R., Medeghri, Z., Machnig, T., Schneider, D., von Kummer, R., Wahlgren, N., und Toni, D., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
50. Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., Larrue, V., Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., Schneider, D., Diez-Tejedor, E., und Trouillas, P., *Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)*. The Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1245-1251.
51. Hacke, W., Zeumer, H., Ferbert, A., Bruckmann, H., und del Zoppo, G.J., *Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease*. Stroke, 1988. **19**(10): p. 1216-22.
52. Hallevi, H., Barreto, A.D., Liebeskind, D.S., Morales, M.M., Martin-Schild, S.B., Abraham, A.T., Gadia, J., Saver, J.L., Investigators, t.U.I.-A.T., Grotta, J.C., und Savitz, S.I., *Identifying Patients at High Risk for Poor Outcome After Intra-Arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke*. Stroke, 2009. **40**(5): p. 1780-1785.
53. Hamann, G.F., Okada, Y., und del Zoppo, G.J., *Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion*. J Cereb Blood Flow Metab, 1996. **16**(6): p. 1373-8.
54. Henkes, H., Reinartz, J., Lowens, S., Miloslavski, E., Roth, C., Reith, W., und Kuhne, D., *A device for fast mechanical clot retrieval from intracranial arteries (Phenox clot retriever)*. Neurocrit Care, 2006. **5**(2): p. 134-40.
55. Higashida, R.T., Furlan, A.J., Roberts, H., Tomsick, T., Connors, B., Barr, J., Dillon, W., Warach, S., Broderick, J., Tilley, B., und Sacks, D., *Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke*. Stroke, 2003. **34**(8): p. e109-37.
56. Hill, M.D., Lye, T., Moss, H., Barber, P.A., Demchuk, A.M., Newcommon, N.J., Green, T.L., Kenney, C., Cole-Haskayne, A., und Buchan, A.M., *Hemi-oro-lingual*

- angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke*. *Neurology*, 2003. **60**(9): p. 1525-7.
57. Hjort, N., Butcher, K., Davis, S.M., Kidwell, C.S., Koroshetz, W.J., Rother, J., Schellinger, P.D., Warach, S., Ostergaard, L., und Investigators, U.T., *Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct*. *Stroke*, 2005. **36**(2): p. 388-97.
 58. Jankowitz, B., Aghaebrahim, A., Zirra, A., Spataru, O., Zaidi, S., Jumaa, M., Ruiz-Ares, G., Horowitz, M., und Jovin, T.G., *Manual aspiration thrombectomy: adjunctive endovascular recanalization technique in acute stroke interventions*. *Stroke*, 2012. **43**(5): p. 1408-11.
 59. Jansen, O., Macho, J.M., Killer-Oberpfalzer, M., Liebeskind, D., Wahlgren, N., und Group, T.S., *Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **36**(3): p. 218-25.
 60. John, N., Mitchell, P., Dowling, R., und Yan, B., *Is general anaesthesia preferable to conscious sedation in the treatment of acute ischaemic stroke with intra-arterial mechanical thrombectomy? A review of the literature*. *Neuroradiology*, 2013. **55**(1): p. 93-100.
 61. Jovin, T.G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M.A., Molina, C.A., Rovira, A., Román, L.S., Serena, J., Abilleira, S., Ribó, M., Millán, M., Urra, X., Cardona, P., López-Cancio, E., Tomasello, A., Castaño, C., Blasco, J., Aja, L., Dorado, L., Quesada, H., Rubiera, M., Hernandez-Pérez, M., Goyal, M., Demchuk, A.M., von Kummer, R., Gallofré, M., und Dávalos, A., *Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(24): p. 2296-2306.
 62. Kang, D.H., Hwang, Y.H., Kim, Y.S., Park, J., Kwon, O., und Jung, C., *Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system: forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. **32**(2): p. 283-7.
 63. Khatri, P., Abruzzo, T., Yeatts, S.D., Nichols, C., Broderick, J.P., Tomsick, T.A., Ims, I., und Investigators, I.I., *Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent*. *Neurology*, 2009. **73**(13): p. 1066-72.
 64. 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., und Investigators,

- M.R., *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 914-23.
65. Koenig, M., Kraus, M., Theek, C., Klotz, E., Gehlen, W., und Heuser, L., *Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT*. Stroke, 2001. **32**(2): p. 431-7.
 66. Kolominsky-Rabas, P.L., Heuschmann, P.U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundorfer, B., Schoffski, O., und Krobot, K.J., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
 67. Kolominsky-Rabas, P.L., Sarti, C., Heuschmann, P.U., Graf, C., Siemonsen, S., Neundoerfer, B., Katalinic, A., Lang, E., Gassmann, K.G., und von Stockert, T.R., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
 68. Kolominsky-Rabas, P.L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., und Heuschmann, P.U., *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study*. Stroke, 2001. **32**(12): p. 2735-40.
 69. Kurre, W., Aguilar-Perez, M., Schmid, E., Sperber, W., Bazner, H., und Henkes, H., *Clinical experience with the pREset stent retriever for the treatment of acute ischemic stroke--a review of 271 consecutive cases*. Neuroradiology, 2014. **56**(5): p. 397-403.
 70. Lansberg, M.G., Schrooten, M., Bluhmki, E., Thijs, V.N., und Saver, J.L., *Treatment Time-Specific Number Needed to Treat Estimates for Tissue Plasminogen Activator Therapy in Acute Stroke Based on Shifts Over the Entire Range of the Modified Rankin Scale*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2079-2084.
 71. Lees, K.R., Bluhmki, E., von Kummer, R., Brott, T.G., Toni, D., Grotta, J.C., Albers, G.W., Kaste, M., Marler, J.R., Hamilton, S.A., Tilley, B.C., Davis, S.M., Donnan, G.A., Hacke, W., Allen, K., Mau, J., Meier, D., del Zoppo, G., De Silva, D.A., Butcher, K.S., Parsons, M.W., Barber, P.A., Levi, C., Bladin, C., und Byrnes, G., *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. Lancet, 2010. **375**(9727): p. 1695-703.
 72. Levy, E.I., Siddiqui, A.H., Crumlish, A., Snyder, K.V., Hauck, E.F., Fiorella, D.J., Hopkins, L.N., und Mocco, J., *First Food and Drug Administration-approved*

- prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke)*. Stroke, 2009. **40**(11): p. 3552-6.
73. Lewandowski, C.A., Frankel, M., Tomsick, T.A., Broderick, J., Frey, J., Clark, W., Starkman, S., Grotta, J., Spilker, J., Khoury, J., and Brott, T., *Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2598-605.
74. Lindsberg, P.J. und Mattle, H.P., *Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis*. Stroke, 2006. **37**(3): p. 922-8.
75. Loh, Y., Jahan, R., McArthur, D.L., Shi, Z.S., Gonzalez, N.R., Duckwiler, G.R., Vespa, P.M., Starkman, S., Saver, J.L., Tateshima, S., Liebeskind, D.S., und Vinuela, F., *Recanalization rates decrease with increasing thrombectomy attempts*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(5): p. 935-9.
76. Loh, Y., McArthur, D.L., Vespa, P., Shi, Z.S., Liebeskind, D.S., Jahan, R., Gonzalez, N.R., Starkman, S., Saver, J.L., Tateshima, S., Duckwiler, G.R., und Vinuela, F., *The risk of acute radiocontrast-mediated kidney injury following endovascular therapy for acute ischemic stroke is low*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(9): p. 1584-7.
77. Machi, P., Costalat, V., Lobotesis, K., Maldonado, I.L., Vendrell, J.F., Riquelme, C., und Bonafe, A., *Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients*. J Neurointerv Surg, 2012. **4**(1): p. 62-6.
78. Mahon, B.R., Nesbit, G.M., Barnwell, S.L., Clark, W., Marotta, T.R., Weill, A., Teal, P.A., und Qureshi, A.I., *North American clinical experience with the EKOS MicroLysUS infusion catheter for the treatment of embolic stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(3): p. 534-8.
79. Mazighi, M., Chaudhry, S.A., Ribo, M., Khatri, P., Skoloudik, D., Mokin, M., Labreuche, J., Meseguer, E., Yeatts, S.D., Siddiqui, A.H., Broderick, J., Molina, C.A., Qureshi, A.I., und Amarenco, P., *Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis*. Circulation, 2013. **127**(19): p. 1980-5.
80. Meyers, P.M., Schumacher, H.C., Connolly, E.S., Heyer, E.J., Gray, W.A., und Higashida, R.T., *Current Status of Endovascular Stroke Treatment*. Circulation, 2011. **123**(22): p. 2591-2601.
81. Miteff, F., Faulder, K.C., Goh, A.C., Steinfurt, B.S., Sue, C., und Harrington, T.J., *Mechanical thrombectomy with a self-expanding retrievable intracranial stent*

- (Solitaire AB): experience in 26 patients with acute cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. **32**(6): p. 1078-81.
82. Mocco, J., *Results of the therapy trial: a prospective, randomized trial to define the role of mechanical thrombectomy as adjunctive treatment to IV rtPA in acute ischemic stroke [abstract ESOC-1614]*. *Int. J. Stroke*, 2015. **10** (Suppl. 2): p. 10.
 83. Molina, C.A., Montaner, J., Abilleira, S., Ibarra, B., Romero, F., Arenillas, J.F., and Alvarez-Sabin, J., *Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke*. *Stroke*, 2001. **32**(5): p. 1079-84.
 84. Mordasini, P., Brekenfeld, C., Byrne, J.V., Fischer, U., Arnold, M., Jung, S., Schroth, G., und Gralla, J., *Experimental Evaluation of Immediate Recanalization Effect and Recanalization Efficacy of a New Thrombus Retriever for Acute Stroke Treatment In Vivo*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012.
 85. Nakayama, H., Jorgensen, H.S., Raaschou, H.O., und Olsen, T.S., *The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study*. *Stroke*, 1994. **25**(4): p. 808-13.
 86. Nogueira, R. und Jovin, T. *Trevo and Medical Management Versus Medical Management Alone in Wake Up and Late Presenting Strokes (DAWN) 2016* 04.02.2016 [zitiert 2016 16.03.2016]; Verfügbar auf: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142283?term=wake+up&rank=10>.
 87. Nogueira, R.G., Gupta, R., und Davalos, A., *IMS-III and SYNTHESIS Expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve?* *Stroke*, 2013. **44**(11): p. 3272-4.
 88. Nogueira, R.G., Levy, E.I., Gounis, M., und Siddiqui, A.H., *The Trevo device: preclinical data of a novel stroke thrombectomy device in two different animal models of arterial thrombo-occlusive disease*. *J Neurointerv Surg*, 2012. **4**(4): p. 295-300.
 89. Nogueira, R.G., Liebeskind, D.S., Sung, G., Duckwiler, G., Smith, W.S., Merci, und Multi, M.W.C., *Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials*. *Stroke*, 2009. **40**(12): p. 3777-83.
 90. Nogueira, R.G., Lutsep, H.L., Gupta, R., Jovin, T.G., Albers, G.W., Walker, G.A., Liebeskind, D.S., und Smith, W.S., *Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial*. *The Lancet*, 2012. **380**(9849): p. 1231-1240.

91. Nogueira, R.G., Schwamm, L.H., und Hirsch, J.A., *Endovascular approaches to acute stroke, part 1: Drugs, devices, and data*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(4): p. 649-61.
92. Nogueira, R.G., Smith, W.S., Merci, und Multi, M.W.C., *Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 516-22.
93. Pancioli, A., Brott, T., Donaldson, V., und Miller, R., *Asymmetric angioneurotic edema associated with thrombolysis for acute stroke*. Ann Emerg Med, 1997. **30**(2): p. 227-9.
94. Panel, Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, J.P., Dyken, M., Easton, J.D., Feinberg, W.M., Goldstein, L.B., Gorelick, P.B., Howard, G., Kittner, S.J., Manolio, T.A., Whisnant, J.P., und Wolf, P.A., *Risk Factors*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1507-1517.
95. Penumbra Pivotal Stroke Trial, I., *The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease*. Stroke, 2009. **40**(8): p. 2761-8.
96. Pereira, V.M., Gralla, J., Davalos, A., Bonafe, A., Castano, C., Chapot, R., Liebeskind, D.S., Nogueira, R.G., Arnold, M., Sztajzel, R., Liebig, T., Goyal, M., Besselmann, M., Moreno, A., und Schroth, G., *Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke*. Stroke, 2013. **44**(10): p. 2802-7.
97. Pexman, J.H., Barber, P.A., Hill, M.D., Sevick, R.J., Demchuk, A.M., Hudon, M.E., Hu, W.Y., und Buchan, A.M., *Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1534-42.
98. Pfefferkorn, T., Holtmannspotter, M., Schmidt, C., Bender, A., Pfister, H.W., Straube, A., Mayer, T.E., Bruckmann, H., Dichgans, M., und Fesl, G., *Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion*. Stroke, 2010. **41**(4): p. 722-6.
99. Phatouros, C.C., Higashida, R.T., Malek, A.M., Smith, W.S., Mully, T.W., DeArmond, S.J., Dowd, C.F., und Halbach, V.V., *Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery: technical case report and review of the literature*. Neurosurgery, 1999. **44**(3): p. 667-73.
100. Pierot, L., Soderman, M., Bendszus, M., White, P., Muto, M., Turjman, F., Mangiafico, S., Gralla, J., Fiehler, J., Szikora, I., und Cognard, C., *Statement of*

- ESMINT and ESNR regarding recent trials evaluating the endovascular treatment at the acute stage of ischemic stroke.* *Neuroradiology*, 2013. **55**(11): p. 1313-8.
101. Prothmann, S., Lockau, H., Dorn, F., Poppert, H., Forschler, A., Zimmer, C., und Liebig, T., *The phenox clot retriever as part of a multimodal mechanical thrombectomy approach in acute ischemic stroke: single center experience in 56 patients.* *ScientificWorldJournal*, 2012. **2012**: p. 190763.
 102. Prothmann, S., Schwaiger, B.J., Gersing, A.S., Reith, W., Niederstadt, T., Felber, A., und Kurre, W., *Acute Recanalization of Thrombo-Embolic Ischemic Stroke with pREset (ARTESp): The impact of occlusion time on clinical outcome of directly admitted and transferred patients.* *Journal of NeuroInterventional Surgery*, in press, 2016.
 103. Rha, J.H. und Saver, J.L., *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis.* *Stroke*, 2007. **38**(3): p. 967-73.
 104. Ricksten, S.-E. *Sedation Versus General Anesthesia for Endovascular Therapy in Acute Stroke - Impact on Neurological Outcome (ANSTROKE)* 2016 02.06.2015 [zitiert 2016 16.03.2016]; Verfügbar auf: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872884?term=anstroke&rank=1>.
 105. Riedel, C.H., Zimmermann, P., Jensen-Kondering, U., Stingele, R., Deuschl, G., und Jansen, O., *The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length.* *Stroke*, 2011. **42**(6): p. 1775-7.
 106. Rimmele, D.L. und Thomalla, G., *Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update.* *Front Neurol*, 2014. **5**: p. 35.
 107. Roth, C., Papanagiotou, P., Behnke, S., Walter, S., Haass, A., Becker, C., Fassbender, K., Politi, M., Korner, H., Romann, M.S., und Reith, W., *Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions.* *Stroke*, 2010. **41**(11): p. 2559-67.
 108. Rudolf, J., Grond, M., Schmulling, S., Neveling, M., und Heiss, W., *Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase.* *Neurology*, 2000. **55**(4): p. 599-600.
 109. Samaniego, E.A., Dabus, G., und Linfante, I., *Stenting in the treatment of acute ischemic stroke: literature review.* *Front Neurol*, 2011. **2**: p. 76.
 110. Saqqur, M., Uchino, K., Demchuk, A.M., Molina, C.A., Garami, Z., Calleja, S., Akhtar, N., Orouk, F.O., Salam, A., Shuaib, A., und Alexandrov, A.V., *Site of arterial*

- occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke.* Stroke, 2007. **38**(3): p. 948-54.
111. Sarraj, A. *Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT).* 2016 09.02.2016 [zitiert 2016 16.03.2016]; Verfügbar auf: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446587?term=select&rank=2>.
 112. Sarraj, A., Albright, K., Barreto, A.D., Boehme, A.K., Sitton, C.W., Choi, J., Lutzker, S.L., Sun, C.H., Bibars, W., Nguyen, C.B., Mir, O., Vahidy, F., Wu, T.C., Lopez, G.A., Gonzales, N.R., Edgell, R., Martin-Schild, S., Halleivi, H., Chen, P.R., Dannenbaum, M., Saver, J.L., Liebeskind, D.S., Nogueira, R.G., Gupta, R., Grotta, J.C., und Savitz, S.I., *Optimizing prediction scores for poor outcome after intra-arterial therapy in anterior circulation acute ischemic stroke.* Stroke, 2013. **44**(12): p. 3324-30.
 113. Saver, J.L., *Time is brain--quantified.* Stroke, 2006. **37**(1): p. 263-6.
 114. 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., de Rochemont, R.d.M., Singer, O.C., und Jahan, R., *Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(24): p. 2285-2295.
 115. Saver, J.L., Jahan, R., Levy, E.I., Jovin, T.G., Baxter, B., Nogueira, R.G., Clark, W., Budzik, R., und Zaidat, O.O., *Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial.* Lancet, 2012. **380**(9849): p. 1241-1249.
 116. Schlaug, G., Benfield, A., Baird, A.E., Siewert, B., Lovblad, K.O., Parker, R.A., Edelman, R.R., und Warach, S., *The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI.* Neurology, 1999. **53**(7): p. 1528-37.
 117. Schonewille, W.J. *Basilar artery International Cooperation Study (BASICS) trial.* 2016 12.01.2016 [zitiert 2016 16.03.2016]; Verfügbar auf: http://www.basicstrial.com/Trial_Summary.html.
 118. Schulte-Altedorneburg, G., Hamann, G.F., Mull, M., Kuhne, D., Liebetrau, M., Weber, W., Bruckmann, H., und Mayer, T.E., *Outcome of acute vertebrobasilar occlusions treated with intra-arterial fibrinolysis in 180 patients.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(10): p. 2042-7.

119. Schwaiger, B.J., Kober, F., Gersing, A.S., Kleine, J.F., Wunderlich, S., Zimmer, C., Poppert, H., und Prothmann, S., *The pREset Stent Retriever for Endovascular Treatment of Stroke Caused by MCA Occlusion: Safety and Clinical Outcome*. *Clinical Neuroradiology*, 2014: p. 1-9.
120. Shi, Z.S., Liebeskind, D.S., Xiang, B., Ge, S.G., Feng, L., Albers, G.W., Budzik, R., Devlin, T., Gupta, R., Jansen, O., Jovin, T.G., Killer-Oberpfalzer, M., Lutsep, H.L., Macho, J., Nogueira, R.G., Rymer, M., Smith, W.S., Wahlgren, N., Duckwiler, G.R., Multi Merci, T., und Investigators, T., *Predictors of functional dependence despite successful revascularization in large-vessel occlusion strokes*. *Stroke*, 2014. **45**(7): p. 1977-84.
121. Singer, O.C., Haring, H.P., Trenkler, J., Nolte, C.H., Bohner, G., Reich, A., Wiesmann, M., Bussmeyer, M., Mpotsaris, A., Neumann-Haefelin, T., Hohmann, C., Niederkorn, K., Deutschmann, H., Stoll, A., Bormann, A., Jander, S., Turowski, B., Brenck, J., Schlamann, M.U., Petzold, G.C., Urbach, H., Liebeskind, D.S., und Berkefeld, J., *Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study*. *Cerebrovasc Dis*, 2013. **36**(5-6): p. 437-45.
122. Singh, V., Gress, D.R., Higashida, R.T., Dowd, C.F., Halbach, V.V., und Johnston, S.C., *The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002. **23**(5): p. 768-71.
123. Smith, W.S., Lev, M.H., English, J.D., Camargo, E.C., Chou, M., Johnston, S.C., Gonzalez, G., Schaefer, P.W., Dillon, W.P., Koroshetz, W.J., und Furie, K.L., *Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA*. *Stroke*, 2009. **40**(12): p. 3834-40.
124. Smith, W.S., Sung, G., Saver, J., Budzik, R., Duckwiler, G., Liebeskind, D.S., Lutsep, H.L., Rymer, M.M., Higashida, R.T., Starkman, S., Gobin, Y.P., Frei, D., Grobelny, T., Hellinger, F., Huddle, D., Kidwell, C., Koroshetz, W., Marks, M., Nesbit, G., und Silverman, I.E., *Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial*. *Stroke*, 2008. **39**(4): p. 1205-12.
125. Smith, W.S., Sung, G., Starkman, S., Saver, J.L., Kidwell, C.S., Gobin, Y.P., Lutsep, H.L., Nesbit, G.M., Grobelny, T., Rymer, M.M., Silverman, I.E., Higashida, R.T., Budzik, R.F., und Marks, M.P., *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial*. *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1432-8.
126. Statistisches Bundesamt. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 für die 10/20/50/100 häufigsten Diagnosen (Fälle, Verweildauer, Anteile)*.

- Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauerklassen, ICD10.* 2014 [zitiert 2014 13.08.2014]; Verfügbar auf: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=XWD_6&OPINDEX=1&HANDLER=XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=XWD_34&D.001=1000001&D.002=1000002&D.003=1000004&D.972=1000619&D.007=9212&D.022=9991.
127. Statistisches Bundesamt. *Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10.* 2014 [zitiert 2014 13.08.2014]; Verfügbar auf: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=84838428&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=28425916.
128. Stead, L.G., Gilmore, R.M., Bellolio, M.F., Rabinstein, A.A., und Decker, W.W., *Percutaneous clot removal devices in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis.* Arch Neurol, 2008. **65**(8): p. 1024-30.
129. Stroke Unit Trialists, C., *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD000197.
130. Suh, D.C., Kim, J.K., Choi, C.G., Kim, S.J., Pyun, H.W., Ahn, C., Yang, D.H., Lim, K.S., Leem, J.G., Hahm, K.D., Lee, J.H., Kwon, S.U., und Kim, J.S., *Prognostic factors for neurologic outcome after endovascular revascularization of acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(6): p. 1167-71.
131. Sussman, B.J. und Fitch, T.P., *Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion.* Journal of the American Medical Association, 1958. **167**(14): p. 1705-1709.
132. Tarr, R., Hsu, D., Kulcsar, Z., Bonvin, C., Rufenacht, D., Alfke, K., Stingele, R., Jansen, O., Frei, D., Bellon, R., Madison, M., Struffert, T., Dorfler, A., Grunwald, I.Q., Reith, W., und Haass, A., *The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe.* J Neurointerv Surg, 2010. **2**(4): p. 341-4.
133. Teasell, R.W. und Kalra, L., *What's new in stroke rehabilitation: back to basics.* Stroke, 2005. **36**(2): p. 215-7.

134. Thomalla, G., Cheng, B., Ebinger, M., Hao, Q., Tourdias, T., Wu, O., Kim, J.S., Breuer, L., Singer, O.C., Warach, S., Christensen, S., Treszl, A., Forkert, N.D., Galinovic, I., Rosenkranz, M., Engelhorn, T., Kohrmann, M., Endres, M., Kang, D.W., Dousset, V., Sorensen, A.G., Liebeskind, D.S., Fiebach, J.B., Fiehler, J., Gerloff, C., Stir, und Investigators, V.I., *DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study*. *Lancet Neurol*, 2011. **10**(11): p. 978-86.
135. Tomsick, T., Broderick, J., Carrozella, J., Khatri, P., Hill, M., Palesch, Y., Khoury, J., und Interventional Management of Stroke, I.I.I., *Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. **29**(3): p. 582-7.
136. van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., Schouten, H.J., und van Gijn, J., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. *Stroke*, 1988. **19**(5): p. 604-7.
137. Verzini, F., Cao, P., De Rango, P., Parlani, G., Maselli, A., Romano, L., Norgiolini, L., und Giordano, G., *Appropriateness of learning curve for carotid artery stenting: an analysis of periprocedural complications*. *J Vasc Surg*, 2006. **44**(6): p. 1205-11; discussion 1211-2.
138. Wahlgren, N., Ahmed, N., Dávalos, A., Ford, G.A., Grond, M., Hacke, W., Hennerici, M.G., Kaste, M., Kuelkens, S., Larrue, V., Lees, K.R., Roine, R.O., Soenne, L., Toni, D., und Vanhooren, G., *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study*. *The Lancet*. **369**(9558): p. 275-282.
139. Wintermark, M., Albers, G.W., Broderick, J.P., Demchuk, A.M., Fiebach, J.B., Fiehler, J., Grotta, J.C., Houser, G., Jovin, T.G., Lees, K.R., Lev, M.H., Liebeskind, D.S., Luby, M., Muir, K.W., Parsons, M.W., von Kummer, R., Wardlaw, J.M., Wu, O., Yoo, A.J., Alexandrov, A.V., Alger, J.R., Aviv, R.I., Bammer, R., Baron, J.C., Calamante, F., Campbell, B.C., Carpenter, T.C., Christensen, S., Copen, W.A., Derdeyn, C.P., Haley, E.C., Jr., Khatri, P., Kudo, K., Lansberg, M.G., Latour, L.L., Lee, T.Y., Leigh, R., Lin, W., Lyden, P., Mair, G., Menon, B.K., Michel, P., Mikulik, R., Nogueira, R.G., Ostergaard, L., Pedraza, S., Riedel, C.H., Rowley, H.A., Sanelli, P.C., Sasaki, M., Saver, J.L., Schaefer, P.W., Schellinger, P.D., Tsivgoulis, G., Wechsler, L.R., White, P.M., Zaharchuk, G., Zaidat, O.O., Davis, S.M., Donnan, G.A., Furlan, A.J., Hacke, W., Kang, D.W., Kidwell, C., Thijs, V.N., Thomalla, G.,

- Warach, S.J., Stroke Imaging, R., und Virtual International Stroke Trials Archive - Imaging, I., *Acute Stroke Imaging Research Roadmap II*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2628-39.
140. Wintermark, M., Flanders, A.E., Velthuis, B., Meuli, R., van Leeuwen, M., Goldsher, D., Pineda, C., Serena, J., van der Schaaf, I., Waaijer, A., Anderson, J., Nesbit, G., Gabriely, I., Medina, V., Quiles, A., Pohlman, S., Quist, M., Schnyder, P., Bogousslavsky, J., Dillon, W.P., und Pedraza, S., *Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke*. Stroke, 2006. **37**(4): p. 979-85.
141. Wolpert, S.M., Bruckmann, H., Greenlee, R., Wechsler, L., Pessin, M.S., und del Zoppo, G.J., *Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group*. AJNR Am J Neuroradiol, 1993. **14**(1): p. 3-13.
142. Yoo, A.J., Simonsen, C.Z., Prabhakaran, S., Chaudhry, Z.A., Issa, M.A., Fugate, J.E., Linfante, I., Liebeskind, D.S., Khatri, P., Jovin, T.G., Kallmes, D.F., Dabus, G., Zaidat, O.O., und Cerebral Angiographic Revascularization Grading, C., *Refining angiographic biomarkers of revascularization: improving outcome prediction after intra-arterial therapy*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2509-12.
143. Zeumer, H., Hacke, W., und Ringelstein, E.B., *Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease*. AJNR Am J Neuroradiol, 1983. **4**(3): p. 401-4.
144. Zhang, Y., Chapman, A.M., Plested, M., Jackson, D., und Purroy, F., *The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review*. Stroke Res Treat, 2012. **2012**: p. 436125.
145. Zhu, L., Liebeskind, D.S., Jahan, R., Starkman, S., Salamon, N., Duckwiler, G., Vinuela, F., Tateshima, S., Gonzalez, N., Villablanca, P., Ali, L.K., Kim, D., Ovbiagele, B., Froehler, M., Tenser, M., und Saver, J.L., *Thrombus branching and vessel curvature are important determinants of middle cerebral artery trunk recanalization with Merci thrombectomy devices*. Stroke, 2012. **43**(3): p. 787-92.

10. Anhang

Tabelle 23. Entwicklung des Stentretreivereinsatzes über die Jahre 2008-2014

Parameter	2008 (n=15)	2009 (n=70)	2010 (n=71)	2011 (n=82)	2012 (n=119)	2013 (n=70)	2014 (n=68)
Alter ¹	63,0 ± 13,5	69,5 ± 14,9	69,4 ± 13,8	68,4 ± 16,3	70,4 ± 12,5	67,2 ± 15,0	67,5 ± 15,3
NIHSS Aufnahme ² bei	16,5 (4-25)	16,0 (2-27)	15,5 (0-25)	14,0 (0-25)	14,5 (1-31)	15,0 (2-24)	15,0 (3-30)
Devices							
- Solitaire ³	3/15 (20,0%)	40/70 (57,1%)	44/71 (61,2%)	37/82 (45,1%)	17/119 (14,3%)	7/70 (10,0%)	15/68 (22,1%)
- Trevo ³	0/15	0/70	12/71 (16,9%)	12/82 (14,6%)	5/119 (4,2%)	2/70 (2,9%)	3/68 (4,4%)
- Preset ³	0/15	0/70	0/71	4/82 (4,9%)	57/119 (47,9%)	36/70 (51,4%)	24/68 (35,3%)
- Mehrere ³	12/15 (80,0%)	30/70 (42,3%)	15/71 (21,1%)	29/82 (35,4%)	40/119 (33,6%)	24/70 (34,3%)	42/68 (61,8%)
Passagenzahl ¹	2,0 ± 0,8	3,3 ± 3,3	2,8 ± 1,3	4,0 ± 3,0	2,7 ± 2,1	2,8 ± 1,7	2,8 ± 1,8
Dauer							
- Symptom-Punktions ¹	259,7 ± 171,3	219,2 ± 111,1	207,5 ± 103,7	238,6 ± 118,6	248,9 ± 108,3	211,59 ± 108,2	231,7 ± 76,7
- Eingriff ¹	62,7 ± 48,7	79,9 ± 63,5	78,0 ± 44,9	83,3 ± 55,6	59,6 ± 35,0	55,9 ± 33,4	54,0 ± 31,5
TICI							
- 0-2a ³	5/15 (33,3%)	9/70 (12,9%)	13/71 (18,3%)	13/82 (15,9%)	27/119 (22,7%)	11/70 (15,7%)	12/68 (17,6%)
- 2b-3 ³	10/15 (66,7%)	61/70 (87,1%)	58/71 (81,7%)	69/82 (84,1%)	92/119 (77,3%)	59/70 (84,3%)	56/68 (82,4%)
Komplikation ³	3/15 (20,0%)	16/70 (22,9%)	10/71 (14,1%)	13/82 (15,9%)	21/119 (17,6%)	13/70 (18,6%)	7/68 (10,3%)
ICH ³	9/15 (60,0%)	20/68 (29,4%)	17/71 (23,9%)	24/78 (30,8%)	36/116 (30,3%)	25/70 (35,7%)	20/68 (29,4%)
SICH ³	2/15 (13,3%)	5/68 (7,4%)	6/71 (8,5%)	6/78 (7,7%)	1/116 (0,9%)	4/70 (5,7%)	1/68 (1,5%)
NIHSS Entlassung ² bei	10,0 (1-20)	7,5 (0-22)	4,0 (0-20)	5,0 (0-23)	6,5 (0-24)	6,0 (0-25)	6,0 (0-21)
mRS	(15/15)	(68/70)	(71/71)	(78/82)	(79/119)	(52/70)	57/68
- 0-2 ³	3/15 (20,0%)	15/68 (22,1%)	26/71 (36,7%)	28/78 (35,9%)	36/79 (45,6%)	19/52 (36,5%)	29/57 (50,9%)
- 3 ³	3/15 (20,0%)	12/68 (17,6%)	7/71 (9,9%)	10/78 (12,8%)	13/79 (16,5%)	3/52 (5,8%)	4/57 (7,0%)
- 4-5 ³	5/15 (33,3%)	14/68 (20,6%)	15/71 (21,1%)	18/78 (23,1%)	14/79 (17,7%)	17/52 (32,7%)	17/57 (29,8%)
Tod ³	4/15 (26,7%)	27/68 (39,7%)	23/71 (32,4%)	22/78 (28,2%)	16/79 (20,3%)	13/52 (25,0%)	7/57 (12,3%)

¹ Mittelwert ± SD, ² Median (range), ³ n/n (%)

Tabelle 24. Überblick über Studien mit Thrombektomie devices der ersten Generation

Studien	n	Alter	NIHSS prä	Zeit bis Eingriff	Variablen		SICH	mRS ≤2	Tod
					TICI 2b/3a	Komplikationen			
<i>Retrospektive Analyse der Daten am rdl</i>	495	69 ± 15	15 (0-35)	231 ± 105	81%	17%	5%	37%	27%
<i>MERCI</i>									
Smith et al, 2005 ^[125]	141	67 ± 16	20 ± 7 ¹	258 ± 102	48% ²	13%	8%	28%	44%
Smith et al, 2008 ^[124]	164	68 ± 16	19 (15-23)	258 (192-318)	68% ²	10%	10%	36%	34%
<i>PENUMBRA</i>									
PPST, 2009 ^[95]	125	64 ± 14	18 ± 5 ¹	258 ± 96	82% ²	13%	11%	27%	33%
Tarr et al., 2010 ^[132]	157	65 ± 15	16 ± 6 ¹	270	87% ²	8%	6%	41%	20%
<i>PHENOX</i>									
Prothmann et al, 2012 ^[101]	56	69	17 ¹	//	62%	6%	6%	//	30% ³

Zum besseren Überblick wurde auf ganze Zahlen gerundet

¹ In Studie wurde Mittelwert anstatt Median verwendet

² In Studie wurde nach TIMI eingeteilt und TIMI II/III als erfolgreiche Rekanalisation gewertet

³ In Studie wurde nur Krankenhausmortalität erhoben

// Daten nicht erhoben

Tabelle 25. Überblick über Studien zu den Stentretreibern dieser Arbeit: Solitaire, Trevo und pREset

Studien	n	Alter	NIHSS prä	TICI 2b/3a	Variablen		Kompli- kationen	SICH	mRS ≤ 2	Tod
					Dauer S – E ⁴	Dauer E ⁴				
<i>SOLITAIRE</i>										
- Retrospektive rdI Analyse	163	69± 16	15 (0-25)	88%	233 ± 112	69 ± 44	20%	7%	33%	36%
- Castaño et al., 2010 ^[27]	20	66 ± 12	19 (15-23)	90%	352 ¹	70 ¹	//	10%	50%	20%
- Saver et al., 2012 ^[115]	58	67 ± 12	18 (9-28)	83%	302 ± 71	36 ^{1,2}	14%	2%	58%	17%
- Pereira et al., 2013 ^[96]	202	68 ± 13	17 (8-26)	80%	251 ± 99	29 ± 27 ²	7%	2%	58%	7%
<i>TREVO</i>										
- Retrospektive rdI Analyse	34	63 ± 14	14 (2-30)	94%	199 ± 102	63 ± 44	6%	6%	59%	7%
- Noguiera et al., 2012 ^[90]	88	67 ± 14	19 (14-21)	68%	276 ± 90	48 ± 44	15%	4%	40%	33%
- Jansen et al., 2013 ^[59]	60	65 ± 13	18 (8-28)	78%	234 ± 84 ³	³	8%	5%	46%	20%
<i>PRESET</i>										
- Retrospektive rdI Analyse	121	69 ± 14	15 (1-27)	91%	255 ± 107	45 ± 25	17%	3%	51%	16%
- Kurre et al., 2014 ^[69]	271	71 (19-93)	15 (0-30)	95%	265 ¹	67 ¹	20%	//	40%	25%

Zum besseren Überblick wurde auf ganze Zahlen gerundet

¹ Median statt Mittelwert

² Als Eingriffsbeginn wurde Platzierung des Führungskatheters definiert, nicht der Zeitpunkt der Leistenpunktion

³ In Studie wurde nur die kombinierte Zeit von Symptombeginn bis erste Passage mit dem Trevo-Device erhoben

⁴ S=Symptomauftritt E=Eingriff

// Daten nicht erhoben

Tabelle 26. Überblick über die Stentretreiverstudien IMS III, SYNTHESIS und MR RESCUE

Studien	n	Alter	NIHSS prä	Zeit Symptom-Eingriff in h	Variablen				
					TICI 2b/3	Komplikationen	SICH	mRS ≤ 2	Tod
<i>Retrospektive Analyse der Daten am rdI</i>	495	69 ± 15	15 (0-35)	3:50 ± 1:45	81%	17%	5%	37%	27%
Broderick et al., 2013 ^[25] (IMS III)									
- EVT ¹	434	69 (23-89)	17 (7-40)	2:02 ± 0:34 ⁴	41%*	16%	6%	41%	19%
- IV-Lyse	222	68 (23-84)	16 (8-30)	2:01 ± 0:34 ⁴	//	//	6%	40%	22%
Cicccone et al., 2013 ^[29] (SYNTHESIS)									
- EVT ¹	181	66 ± 11	13 (9-17)	3:45 (3:14-4:20)	//	//	//	42%	14%
- IV-Lyse	181	67 ± 11	13 (9-18)	2:45 (2:20-3:20)	//	//	//	46%	10%
Kidwell et al., 2013 ^[64] (MR RESCUE) ²									
- EVT ¹	34	66 ± 13	16 (12-18)	5:20 ± 1:40	67% ³	//	9%	21%	18%
- IV-Lyse	34	66 ± 14	16 (11-18)	5:48 ± 1:00	93% ³	//	6%	26%	21%

Zum besseren Überblick wurde auf ganze Zahlen gerundet

¹ EVT= Endovaskuläre Therapie

² Für MR RESCUE Trial wurden Ergebnisse der Gruppen mit günstigem Penumbra-muster genommen

³ Beinhaltet TICI 2a

⁴ Es wurde nur Zeitpunkt bis zur Initiation der i.v. Lyse gemessen

* Daten nicht komplett // Daten nicht erhoben

Tabelle 27. Überblick über die Stentretreiverstudien MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT-PRIME, REVASCAT, THRACE und THERAPY

Studien	n	Alter ^a	NIHSS prä	Zeit Symptom-Eingriff in h ^b	Variablen				
					TICI 2b/3	Komplikationen	SICH	mRS ≤ 2	Tod
<i>Retrospektive Analyse der Daten am rdl</i>	495	69 ± 15	15 (0-35)	3:50 ± 1:45	81%	17% ¹	5%	37%	27%
Berkhemer et al., 2015 ^[19] (<i>MR CLEAN</i>)									
- EVT ²	233	66 (55-76)	17 (14-21)	4:20 (3:30-5:13)	59%	47%	8%	32%	21%
- Lyse	267	68 (56-76)	18 (14-22)	//	//	42%	6%	19%	22%
Goyal et al., 2015 ^[43] (<i>ESCAPE</i>)									
- EVT ²	165	71 (60-81)	16 (13-20)	3:05	72%	11% ¹	4%	53%	10%
- Lyse	150	70 (60-81)	17 (12-20)	//	//	//	3%	29%	19%
Campbell et al, 2015 ^[26] (<i>EXTEND IA</i>)									
- EVT ²	35	69 ± 12	17 (13-20)	3:30 (2:30-4:11)	86%	11% ¹	0%	71%	9%
- Lyse	35	70 ± 12	13 (9-19)	//	//	//	6%	40%	20%
Saver et al., 2015 ^[114] (<i>SWIFT-PRIME</i>)									
- EVT ²	98	65 ± 13	17 (13-20)	3:44 (2:45-4:35)	88%	7% ¹	0%	60%	9%
- Lyse	98	65 ± 11	17 (13-19)	//	//	//	3%	35%	12%
Jovin et al., 2015 ^[61] (<i>REVASCAT</i>)									
- EVT ²	103	66 ± 11	17 (14-20)	4:29 (3:21-5:40)	66%	30%	2%	44%	18%
- Lyse	103	67 ± 10	17 (12-19)	//	//	//	2%	28%	16%
Bracard et al., 2015 ^[23] (<i>THRACE</i>)									
- EVT ²	190			4:15	*	27%	*	54%	13%
- Lyse	195	62 ³	17 ³	//	//	30%	*	42%	13%

	n	Alter^a	NIHSS prä	Zeit Symptom- Eingriff in h^b	TICI 2b/3	Komplika- -tionen	SIC H	mRS ≤ 2	Tod
Mocco et al., 2015 [82] (<i>THERAPY</i>)									
- EVT ²	55	67 ± 11	17 (13-22)	3:46 (3:04-4:23)	70%	42%	9%	42%	12%
- Lyse	53	70 ± 10	18 (14-22)	//	//	48%	10%	29%	24%

Zum besseren Überblick wurde auf ganze Zahlen gerundet

// Daten nicht erhoben * Daten nicht komplett

^a Alter nach Publikation entweder als Median mit Spanne oder Mittelwert ± SD

^b Zeitdauer im Median in Stunden aus Publikationen extrapoliert

¹ Reine Device-assoziierte Komplikationen

² EVT= Endovaskulärer Therapiearm

³ nur für das Gesamtkollektiv erfasst

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Sascha Prothmann für die gute Betreuung über die Jahre bedanken. Vielen Dank für die vielen Stunden, die wir gemeinsam vor Bildschirmen verbracht haben und das offene Ohr.

Mein Dank gilt zudem meinem Doktorvater Prof. Dr. Claus Zimmer für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung vor Abschluss der Arbeit.

Zuletzt auch noch einen herzlichen Dank an das ganze Team der Neuroradiologie und Herrn PD Dr. Holger Poppert, Frau Dr. Silke Wunderlich und Herrn Dr. Sebastian Graf der neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar für die konstruktiven Treffen.