

Diplomarbeit

**Stellenwert der transkraniellen Duplexsonografie in der Erfassung der
zerebralen Hämodynamik nach mechanischer Thrombektomie der
Arteria cerebri media**

eingereicht von

Julia Kraner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Dr. Markus J. Kneihsl

Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.04.2019

Julia Kraner eh

Danksagungen

Diese ersten Zeilen möchte ich nutzen um jenen Menschen zu danken, die durch ihre Unterstützung und ihr Engagement in den unterschiedlichsten Belangen die Erstellung dieser Arbeit möglich gemacht haben.

An oberster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer, Dr. Markus Kneihsl, in aller Herzlichkeit bedanken. Er hat sich immer Zeit für meine Anliegen genommen und konnte mich dank seiner herausragenden Expertise und menschlichen Kompetenz immer wieder in meiner Recherche und bei meinen Fragen unterstützen. Vielen Dank für die Zeit und Mühe, die Du in meine Arbeit investiert hast!

Ein großer Dank gilt auch meinem Betreuer Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer, der mir das Schreiben dieser Arbeit erst ermöglicht und mich durch seine konstruktive Kritik angeleitet hat.

Des Weiteren möchte ich mich für die Unterstützung, der gesamten Universitätsklinik für Neurologie und hier besonders bei Frau Michaela Schweiger für ihre Hilfe in administrativen Angelegenheiten bedanken.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie - sie hat mir den Rücken freigehalten, wann immer es nötig war und mir in allen Lebenslagen mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Meinen Freundinnen und Freunden danke ich für die vielen schönen Stunden abseits des Studiums und ihr Verständnis, wenn meine Zeit mal wieder knapp bemessen war.

Zu guter Letzt möchte ich von ganzem Herzen meinem Opa, Manfred Kappel, danken, der den Abschluss meines Studiums nicht mehr mit mir feiern kann. Sein grenzenloser Glaube in mich und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten werden mich zeitlebens begleiten, in schwierigen Situationen ermutigen und mir auf meinem weiteren Weg stets die richtige Richtung weisen.

Zusammenfassung

Einleitung

Die mechanische Thrombektomie stellt eine etablierte Therapieoption zur Behandlung eines akuten ischämischen Schlaganfalles durch einen zerebralen Großgefäßverschluss dar. Wenig ist über den Einfluss der zerebralen Hämodynamik in der frühen postinterventionellen Phase auf Komplikationen und die weitere klinische Prognose bekannt. Das Ziel dieser Studie war es daher, die sonografischen Strömungsprofile der Arteria Cerebri Media (ACM) bei SchlaganfallpatientInnen nach mechanischer Thrombektomie eines akuten zerebralen Großgefäßverschlusses zu untersuchen und den Einfluss von Veränderungen auf den weiteren klinischen Verlauf zu erfassen.

Methoden

Es wurden die Daten aller PatientInnen, welche aufgrund eines Großgefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation zwischen 2010 und 2018 mittels mechanischer Thrombektomie am Universitätsklinikum Graz behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Die Blutflussgeschwindigkeiten der ACM in der postinterventionellen transkraniellen Duplex (TCD) Sonografie (ermittelt innerhalb von 72h nach Intervention) wurden nach dem „Thrombolysis in Brain Ischemia“ (TIBI) Score quantifiziert. Normale (TIBI 5) und abnormale (TIBI 0-4) Flussgeschwindigkeiten wurden anschließend mit den Resultaten des angiografischen „Thrombolysis in Cerebral Infarction“ (TICI) Score (ermittelt unmittelbar nach mechanischer Thrombektomie) verglichen.

Ergebnisse

Von 215 PatientInnen zeigten 193 (90%) eine erfolgreiche angiografische Rekanalisation (TICI 2b-3). Von diesen wiesen nur 134 (62%) normale Blutflussgeschwindigkeiten (TIBI 5) in der TCD Sonografie nach mechanischer Thrombektomie auf (59 PatientInnen zeigten beschleunigte, 22 verminderte Strömungsgeschwindigkeiten). PatientInnen mit abnormen TIBI Scores (0-4) trotz angiografisch erfolgreicher Rekanalisation (TICI 2b-3) wiesen postinterventionell häufiger ipsilaterale (Re-) Stenosen/Okklusionen der Arteria Carotis Interna (ACI) oder der ACM (22 vs. 4%, $p < 0,001$), symptomatische intrazerebrale Blutungen (10

vs. 2%, $p=0,026$) und ein schlechteres Outcome nach 90 Tagen auf (modified Rankin Scale 3-6, 61 vs. 41%, $p=0,004$).

Diskussion

Die TCD Sonografie wies bei einem erheblichen Anteil angiographisch erfolgreich rekanalisierter PatientInnen auf Veränderungen der postinterventionellen zerebralen Hämodynamik nach Großgefäßverschlüssen der vorderen zerebralen Zirkulation hin. Lagen solche Veränderungen vor, zeigte sich eine höhere Rate an Komplikationen und eine schlechtere Prognose.

Abstract

Background and Purpose

Randomized clinical trials have established the efficacy of mechanical thrombectomy in acute stroke due to large vessel occlusion of the anterior cerebral circulation. However, early hemodynamic changes following the intervention could be associated with complications and might have an influence on patient's outcome. Therefore, the aim of this study was to investigate blood flow changes in the middle cerebral artery (MCA) in the early postinterventional period on transcranial duplex (TCD) sonography and to evaluate a possible impact on patient's clinical prognosis.

Methods

All ischemic stroke patients, who had undergone mechanical thrombectomy for large vessel occlusion of the anterior cerebral circulation between 2010 and 2018 at the university hospital of Graz, were retrospectively identified. Postinterventional MCA blood flow was analyzed on TCD sonography using the "Thrombolysis in Brain Ischemia" (TIBI) score. Normal (TIBI 5) and abnormal (TIBI 0-4) blood flow velocities were then compared with the angiographic "Thrombolysis in Cerebral Infarction" (TICI) reperfusion status.

Results

Of 215 acute ischemic stroke patients treated for large vessel occlusion in the anterior cerebral circulation, 193 patients (90%) showed a good angiographic recanalization status (TICI 2b-3). Of those, postinterventional TCD sonography (performed at median 8 hours after mechanical thrombectomy) detected normal MCA blood flow (TIBI 5) in 134 (62%) patients. 59 patients had increased (TIBI 4) and 22 had decreased sonographic blood flow velocities after successful angiographic recanalization. Compared to normal TIBI 5, abnormal sonographic TIBI scores of 0-4 were associated with higher rates of symptomatic intracerebral hemorrhage (10 vs. 2%, $p=0.026$), postinterventional ipsilateral internal carotid artery or MCA (re-) stenosis/occlusions (22 vs. 4%, $p<0.001$), and a worse outcome at 90 days (modified Rankin Scale 3-6, 61 vs. 41%, $p=0.004$).

Conclusions

TCD sonography identified abnormal cerebral hemodynamics in a relevant proportion of patients, who underwent successful mechanical thrombectomy for anterior circulation vessel occlusion. Such changes were associated with a higher rate of complications as well as with poor short-term outcome.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
1.1 Ziele der Studie	13
2 Allgemeiner Teil	14
2.1 Der Ischämische Schlaganfall	14
2.1.1 Definition	14
2.1.2 Anatomie – Überblick über die arterielle Gefäßversorgung des Gehirns	14
2.1.3 Epidemiologie	15
2.1.4 Ätiologie, Pathophysiologie und Subtypen des Ischämischen Schlaganfalls	17
2.1.5 Risikofaktoren und Prävention des ischämischen Schlaganfalls	20
2.2 Akut - Management bei SchlaganfallpatientInnen	23
2.2.1 Der Notfall Schlaganfall	23
2.2.2 Primärdiagnostik in der Akutphase des Schlaganfalls	24
2.2.3 Stroke Units	25
2.3 Bildgebende Verfahren	26
2.3.1 Computertomografie (CT)	28
2.3.2 Magnetresonanztomografie (MRT)	30
2.3.3 Angiografie	33
2.3.4 Neurosonografie in der Akut und Verlaufsdiagnostik ischämischer Schlaganfälle	33
2.4 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls	42
2.4.1 Allgemeine Maßnahmen und Basistherapie	42
2.4.2 Spezifische Rekanalisationstherapie	44
2.4.3 Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall	49

2.4.4 Frühe Sekundärprophylaxe	51
2.4.5 Prognose nach ischämischem Schlaganfall	52
3 Material und Methoden.....	54
3.1 Studiendesign und Datenerhebung.....	54
3.2 Transkranielle Duplexsonografie.....	57
3.2.1 Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) Score.....	59
3.3 Komplikationen & Prognose nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie.....	60
3.4 Ein-und Ausschlusskriterien	62
3.5 Statistische Methoden.....	63
4 Ergebnisse	64
4.1 Eigenschaften des Studienkollektives	64
4.2 Aufnahme und initiale Bildgebung.....	65
4.3 Ätiologie	65
4.4 Therapie und Rekanalisation	66
4.5 TCD Sonografie	69
4.6 Erfolgreiche Rekanalisation, TCD Sonografie und Prognose.....	72
4.7 Erfolglose endovaskuläre Therapie und TCD Sonografie	74
4.8 Fallbeispiel	76
5 Diskussion.....	78
Literaturverzeichnis	86

Glossar und Abkürzungen

A./Aa.	Arterie / Arterien
ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACI	Arteria Carotis Interna
ACM	Arteria Cerebri Media
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association
A-S-C-O	Atherosclerosis-Small vessel disease-Cardiac source-Other cause
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
BIQF	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness Mode
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CAS	Carotisstenting
CAW	Circulus Arteriosus Willisii
CBF	Cerebral Blood Flow
CCS	Causative Classification System
cCT	Cranial Computed Tomography
CEA	Carotisendarteriektomie
CE- MRA	Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography
CHS	Cerebral Hyperperfusion Syndrome
CPP	Cerebral Perfusion Pressure
CTA	Computertomografische Angiografie
CT	Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECST	European Carotid Surgery Trial
EKG	Elektrokardiografie
FDA	Food and Drug Administration
FIO	Functionally Independent Outcome
ICH	Intracranial Hemorrhage
INR	International Normalized Ratio
i.v.	Intravenös
KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.B.H.
KG	Körpergewicht
LDL	Low Density Lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
LVO	Large Vessel Occlusion

MBFV	Mean Blood Flow Velocity
MEDOCS	Medical Documentation and Communications System
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
MFV	Mean Flow Velocity/ mittlere Flussgeschwindigkeit
MRA	Magnetresonanztomographie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ÖGSF	Österreichische Schlaganfallgesellschaft
PI	Pulsatilitätsindex
PET	Positronenemissions Tomografie
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PWI	Perfusion Weighted Imaging
RDA	Research, Documentation and Analysis
RR	Blutdruck
rtPA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
TCD	Transcranial Duplex (Sonography)
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TIBI	Thrombolysis In Brain Ischemia
TICI	Thrombolysis In Cerebral Ischemia
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TOF	Time of Flight (Angiografie)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Circulus Arteriosus Willisii	15
Abbildung 2 - Konzept der Penumbra	27
Abbildung 3 - Beurteilte Hirnregionen zur Ermittlung des ASPECT Score	29
Abbildung 4 - Schallfenster für die TCD Sonografie	34
Abbildung 5 - Schematische Darstellung des Flussprofils der A. cerebri media...	36
Abbildung 6 - Klassifizierung der Karotisstenose nach NASCET und ECST	39
Abbildung 7 - Stenosegrade der A. carotis interna nach ECST und NASCET	40
Abbildung 8 - Solitaire (B) und Trevo (C) Stent Retriever.....	47
Abbildung 9 - Screenshot aus der Datenbank "Research, Documentation and Analysis (RDA)"	54
Abbildung 10 - Darstellung des sonografischen Bildmaterials mit "EchoPac" und Ermittlung der Flussparameter	58
Abbildung 11 - Flussprofile und zugeordneter TIBI score.....	60
Abbildung 12 - Heidelberg Bleeding Classification	61
Abbildung 13 - Ein-und Ausschlusskriterien	62
Abbildung 14 - Schlaganfallätiologie	66
Abbildung 15 - Lokalisation des Gefäßverschlusses	67
Abbildung 16 - DSA – Rekanalisationsgrad gemäß dem TICl Score	68
Abbildung 17 - Angiografische Darstellung vor und nach mechanischer Thrombektomie bei ACM Verschluss (M2-Segment).	68
Abbildung 18 - Sonografische MCA Strömungsverhältnisse < 72h nach mechanischer Thrombektomie gemäß dem TIBI Score	69
Abbildung 19 - Infarktgröße/Komplikationen nach mechanischer Thrombektomie	70
Abbildung 20 - mRS 0- 2 nach 90 Tagen	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - <i>Burden of Stroke in Europe Report</i> : Schlaganfall in Österreich	16
Tabelle 2 - Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls ...	21
Tabelle 3 - Zeitvorgaben für die klinikinternen Abläufe bei ischämischem Schlaganfall	25
Tabelle 4 - Überblick über Vor-und Nachteile der Neurosonografie	42
Tabelle 5 - Basischarakteristika & Aufnahme	55
Tabelle 6 - Diagnostik	55
Tabelle 7 - Mechanische Thrombektomie	56
Tabelle 8 - Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) Score	56
Tabelle 9 - TIBI Score nach Demchuk et al.	59
Tabelle 10 - Modified Rankin Scale (mRS)	61
Tabelle 11 - Basischarakteristika des Studienkollektivs	64
Tabelle 12 - Strömungsverhältnisse in Bezug zu Ergebnissen der Angiografie und Sonografie	70
Tabelle 13 - Outcome Variablen und TCD Sonografie	71
Tabelle 14 - Vergleich zwischen PatientInnen nach erfolgreicher Thrombektomie (TICI 2b-3) und TIBI 5 bzw. 0-4 in der Sonografie	73
Tabelle 15 - Vergleich zwischen PatientInnen nach erfolgloser Thrombektomie (TICI 0-2a) und TIBI 5 bzw 0-4 in der Sonografie	75

1 Einleitung

1.1 Ziele der Studie

Die endovaskuläre Rekanalisationstherapie mittels mechanischer Thrombektomie, einer Methode zur minimal-invasiven Entfernung von Blutgerinnseln aus dem Gefäßsystem, ist der Goldstandard zur Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses beim akuten ischämischen Schlaganfall durch einen intrakraniellen Großgefäßverschluss (1). Der Rekanalisationsgrad ist neben dem klinischen Schlaganfallschweregrad und der finalen Infarktgröße einer der Hauptfaktoren für den weiteren klinischen Verlauf der PatientInnen (2). Wenig ist bisher über den Einfluss der postinterventionellen zerebralen Hämodynamik auf das Auftreten von Komplikationen bzw. die weitere Prognose bekannt.

Es konnte jedoch in früheren Studien gezeigt werden, dass die transkraniale Duplex (TCD) Sonografie eine hilfreiche Methode zur Erkennung des Rekanalisationsgrades nach medikamentöser blutgerinnselauflösender Therapie (Thrombolyse) intrakranieller Gefäßverschlüsse ist, und zudem eine zuverlässige Abschätzung der klinischen Prognose ermöglicht (3, 4).

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Stellenwert der TCD Sonografie für die Untersuchung der zerebralen Hämodynamik in der Arteria Cerebri Media (ACM) nach mechanischer Thrombektomie aufgrund eines Großgefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation zu erfassen. Des Weiteren soll untersucht werden, inwiefern unterschiedliche sonografische Strömungsverhältnisse, gemessen durch die „Thrombolysis in Brain Ischemia“ (TIBI) Skala, mit der Prognose dieser PatientInnen assoziiert sind.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Der Ischämische Schlaganfall

2.1.1 Definition

Die Bezeichnung „Schlaganfall“ beschreibt das plötzliche Auftreten eines fokalen zentralnervösen Defizits (5). In Abhängigkeit von der betroffenen Hirnregion liegen sehr variable neurologische Symptome vor. Zu etwa 85% werden diese durch ein ischämisches und zu 15% durch ein hämorrhagisches Ereignis verursacht (6). Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es zur Minderperfusion eines Hirnareals, woraus eine unzureichende Versorgung mit Sauerstoff resultiert. In weiterer Folge kommt es dadurch zum Funktionsverlust und zum Untergang des betroffenen Hirngewebes (7).

2.1.2 Anatomie – Überblick über die arterielle Gefäßversorgung des Gehirns

An der Hirnbasis verlaufen die hirnversorgenden Gefäße, welche im Subarachnoidalraum einen geschlossenen Kreislauf bilden. Dieser gewährleistet die konstante Blutversorgung aller Gehirnabschnitte und wird nach seinem Beschreiber Circulus Arteriosus Willisii (CAW) genannt. Es können dabei drei Gefäße des Großhirns beschrieben werden: Arteria Cerebri Anterior (ACA), Arteria Cerebri Media (ACM) und Arteria Cerebri Posterior (ACP) (8). Die ACM und die ACA gehen aus der Arteria Carotis Interna (ACI) hervor, die durch den Canalis Caroticus in die Schädelbasis eintritt. Diese beiden Gefäße bilden den vorderen Kreislauf. Der hintere Kreislauf wird durch das vertebrobasiläre Stromgebiet gebildet, und umfasst die ACP der linken und rechten Seite, die beide aus der Arteria Basilaris hervorgehen. Diese wiederum entsteht aus der Vereinigung der Aa. Vertebrales und sie versorgt mit ihren Ästen das Rückenmarks, den Hirnstamms und das Kleinhirns (8).

Es gibt zwei Verbindungsarterien, die den Kreislauf des CAW schließen. Zum einen wird das Karotisstromgebiet mit dem vertebrobasilären Stromgebiet durch die paarig vorliegende Arteria Communicans Posterior verbunden. Andererseits stehen die Arteriae Cerebri Anteriores der linken und rechten Gehirnhälfte durch die unpaarige Arteria Communicans Anterior miteinander in Verbindung (8).

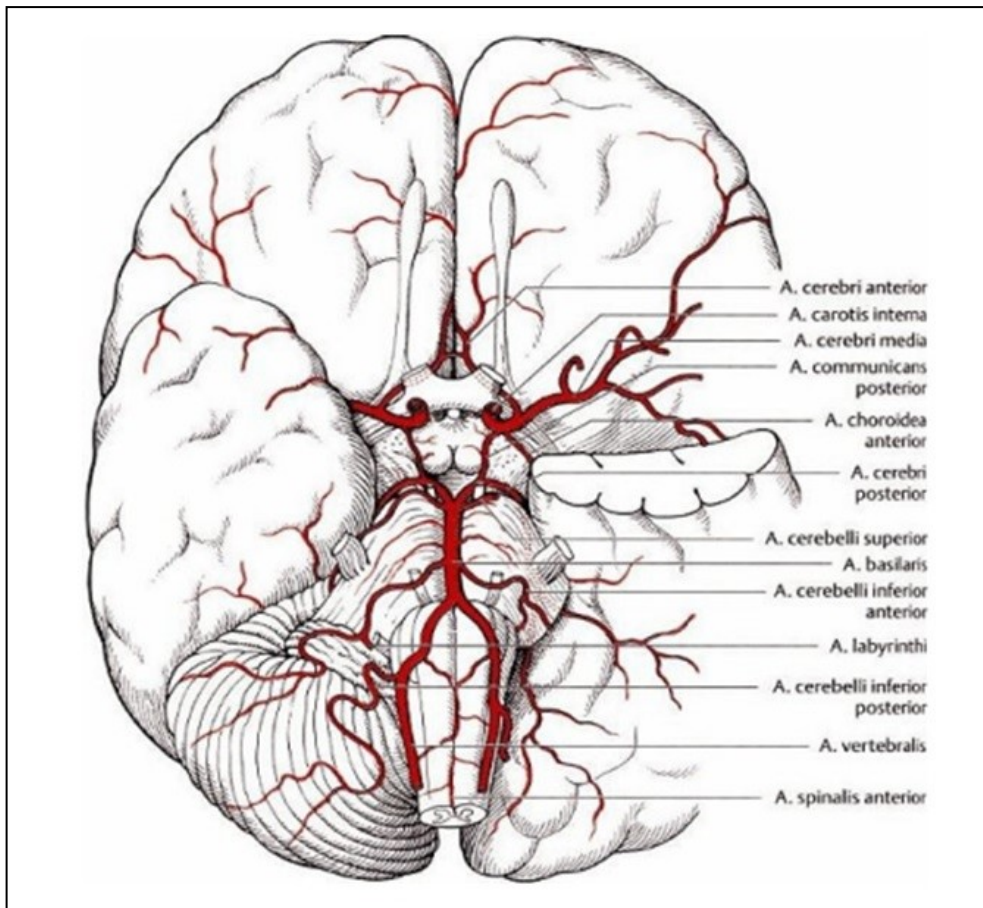


Abbildung 1- Circulus Arteriosus Willisii (9)

2.1.3 Epidemiologie

Mit 6,24 Millionen Todesfällen im Jahr 2015 liegt der Schlaganfall nach den ischämischen Herzerkrankungen auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen weltweit. Er machte damit rund 11 % aller Todesfälle (56,4 Millionen) in diesem Jahr aus (10, 11).

In Österreich starben im Jahr 2015 5.178 Personen an den Folgen zerebrovaskulärer Erkrankungen (ICD-10 I60-I69), was ca. 6% aller Todesfälle entsprach. 896 Todesfälle infolge zerebrovaskulärer Erkrankungen ereigneten sich 2015 in der Steiermark (12).

Die Österreichische Schlaganfall - Gesellschaft geht derzeit von rund 24.000 jährlichen Schlaganfall - Ereignissen hierzulande aus, wobei die Mortalität im gesamten deutschsprachigen Raum rund 10-15% beträgt (13).

2011 wurden in Österreich rund 20.000 Schlaganfälle dokumentiert, die infolge einer Ischämie auftraten. Männer sind in allen Altersgruppen häufiger und in jüngeren Jahren von ischämische Schlaganfällen betroffen im Vergleich zu Frauen. Rund 1.200 Todesfälle ließen sich 2011 auf ischämische Schlaganfälle zurückführen, wobei Männer eine 1,4 - fach höhere Sterberate aufwiesen als Frauen und rund 70% der Ereignisse Personen über 79 Jahre betrafen (14).

Basierend unter anderem auf Daten des *Global burden of disease 2015 Reports* wurde von der *Stroke Alliance of Europe* im Mai 2017 in Brüssel der *Burden of Stroke in Europe Report* vorgestellt (15). Folgende Daten wurden für Österreich präsentiert:

Schlaganfall in Österreich	
Geschätzte Inzidenz	8243
Inzidenz pro 100.000 jährlich (angepasst an Alter und Geschlecht)	53,3
Geschätzte Prävalenz	55263
Prävalenz pro 100.000 jährlich (angepasst an Alter und Geschlecht)	390,1
Mortalität pro Jahr	6094
Mortalität pro 100.000 jährlich (angepasst an Alter und Geschlecht)	32,9

Tabelle 1 – *Burden of Stroke in Europe Report*: Schlaganfall in Österreich (15)

Der Schlaganfall ist neben der zweithäufigsten Todesursache (16) auch der häufigste Grund für bleibende Behinderung im Erwachsenenalter (17).

Obwohl die Häufigkeit des Schlaganfalls und auch jene der dadurch verursachten Todesfälle bezogen auf das Alter in Europa während der letzten beiden Jahrzehnte abgenommen hat, nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der engen Korrelation von Alter und Schlaganfallinzidenz die absolute Anzahl der Schlaganfallereignisse weiter zu (18). Für Europa wird eine Zunahme von 34% bis 2035 für die Gesamtzahl an Schlaganfallereignissen prognostiziert, in Österreich soll die Inzidenz um 42% und der Prävalenz um 35% bis zu diesem Zeitpunkt steigen (15, 18). Des Weiteren wird von einer Zunahme der Todesfälle um 53% ausgegangen. Daraus werden in Zukunft auch ein erhöhter Bedarf an

Rehabilitation und spezialisierter Betreuung sowie eine höhere Belastung für Angehörige, die Gesellschaft und das Gesundheitssystem resultieren (18).

2.1.4 Ätiologie, Pathophysiologie und Subtypen des Ischämischen Schlaganfalls

Ein ischämischer Schlaganfall beruht auf inadäquater Blut- und damit Sauerstoffversorgung eines zerebralen Areals. Die wesentlichen Mechanismen, durch die die besagte Mangelversorgung entstehen kann, sind:

- Thrombotisch
- Embolisch
- Hämodynamisch (19)

Ein thrombotisch bedingter Infarkt entsteht durch Superposition eines Thrombus (=Gerinnsel) auf eine atherosklerotische Plaque im betroffenen Gefäß. Bei einem Embolus handelt es sich dagegen um von einem proximal gelegenen Ausgangspunkt verschlepptes Material, welches zu einem nachfolgenden distalen Gefäßverschluss führt.

Hämodynamisch bedingte Schlaganfälle entstehen durch Minderperfusion, welche zum einen durch eine hochgradige Verengung des versorgenden Gefäßes, zum anderen durch ein globales zerebrales Perfusionsdefizit bedingt sein kann (z.B.: durch verminderte kardiale Pumpleistung) (19).

Für die Klassifikation und Subtypisierung des Schlaganfalls wurden im Laufe der Zeit diverse Graduierungssysteme entwickelt. Zu diesen gehören unter anderem die „Stroke Data Bank“, die „Lausanne Stroke Registry“, die „GÉNIC“- sowie die „TOAST“ (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)- Klassifikation (20). Auch neuere Klassifikationssysteme wie das „CCS“ (Causative Classification System) und der „A-S-C-O“ (Atherosclerosis - Small vessel disease - Cardiac source - Other cause)-Score wurden entwickelt (21).

Angesichts der etwa 150 verschiedenen bekannten Ursachen für den ischämischen Schlaganfall und der Tatsache, dass in Studien für 25-39% der Fälle keine eindeutige Ursache ermittelt werden konnte, haben all diese

Klassifikationssystem Stärken und Schwächen, die dem Anwender/ der Anwenderin bewusst sein müssen (20). Für die Einteilung des ischämischen Schlaganfalls, hat sich die TOAST – Klassifikation weitestgehend etabliert, weshalb sie im Folgenden näher beschrieben werden soll.

1. Atherosklerose großer Gefäße

Eine Stenose >50%, der Verschluss eines intra-oder extrakraniellen Gefäßes oder eines Gefäßastes durch Atherosklerose liegen vor. Ausgeschlossen werden muss die kardiale Embolie (20, 22).

Atherosklerose kann durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zum Schlaganfall führen. Einerseits resultiert aus dem progressiven Verschluss des versorgenden Gefäßes eine Blutstagnation, wodurch es zur Koagulation des Blutes und zur Bildung eines Thrombus kommt. Dieser verschließt das Gefäß endgültig und führt so zur Ischämie. Zum anderen kann es durch embolische Verschleppung eines Thrombus oder einer Plaque zwischen Gefäßen („artery-to-artery“) kommen, was wiederum zum Verschluss eines distalen Gefäßsegmentes führt (19, 23). Davon betroffen sind die intra-und extrakraniellen Hirngefäße sowie die Aorta. Immerhin 23% aller ischämischen Schlaganfälle sind durch Atherosklerose der A. Carotis verursacht (23). Liegt eine hochgradige Stenose in einer Grenzzone der arteriellen zerebralen Gefäßversorgung (=Endstromgebiet) vor, kann aufgrund von Minderperfusion in diesem Bereich der „letzten Wiesen“ ein Infarkt auftreten. Der Blutfluss ist aufgrund der Gefäßverengung nicht ausreichend, um diese Regionen adäquat mit Sauerstoff zu versorgen. Dies kann in einem solchen Grenzbereich eines vaskulären Versorgungsgebietes zu sogenannten „Wasserscheide-Infarkten“ führen (24).

2. Kardioembolie

Sie ist als zerebraler Gefäßverschluss aufgrund einer kardialen Emboliequelle (mindestens eine potentielle Quelle muss identifiziert werden) definiert. Der Verdacht auf eine kardiale Emboliequelle wird verstärkt durch ischämisch-zerebrale Schädigung in mehr als einem vaskulären Versorgungsgebiet (embolisches Muster). Mögliche zugrundeliegende atherosklerotische Veränderungen der großen Gefäße müssen ausgeschlossen werden (20, 22).

Es gibt viele potentielle kardiale Ursachen für den Schlaganfall, die TOAST Klassifikation unterscheidet zwischen:

- „high-risk“ (z.B.: Vorhofflimmern, mechanischer Klappenersatz, Myokardinfarkt < 4 Wochen, infektiöse Endokarditis,...)
- und
- „medium-risk“ (z.B.: Aneurysma des Vorhofseptums, Mitralklappenprolaps,...)
- (22)

Kardiale Embolien sind für 25% aller Schlaganfälle verantwortlich. Die Infarkte sind meist ausgedehnter als solche, die durch andere Ursachen entstehen. Sie gehen mit schlechterer Prognose und stärkerer Behinderung einher. Vor allem der Anteil der über 75-jährigen ist mit ca. 40% besonders hoch (25). Vorhofflimmern bedingt ein um das 3-5-fache erhöhtes Schlaganfallrisiko (26) und ist mit höherer Mortalität und stärkerer Behinderung assoziiert (27).

3. Erkrankung der kleinen Gefäße (Lakunär)

Diese PatientInnen weisen eine ischämische zerebrale Läsion <2,0 cm im Durchmesser subkortikal oder im Hirnstamm gelegen auf. Diabetes oder Hypertonus in der Krankengeschichte sind unterstützende Hinweise. Kardiale Ursachen sowie Stenosen der extra- oder intrakraniellen Gefäße >50 Prozent müssen ausgeschlossen werden (20, 22).

Hier sind kleine perforierende Hirnarterien betroffen, welche die tiefgelegene weiße und graue Substanz der Hemisphären und den Hirnstamm versorgen (zB. Aa. Lenticulostriatae). Es gibt kaum kollaterale Versorgung, weshalb ein Verschluss eines solchen Gefäßes durch einen Thrombus, Embolus oder eine andere Gefäßerkrankung zum Infarkt führt. Der Begriff „Lakunär“ rührt von der Entstehung sogenannter Lakunen (lateinisch „lacuna“ = Vertiefung, Höhle, Bucht) her, welche in vielen Fällen im Verlauf durch Transformierung des infarzierten Gewebes entstehen (19).

4. Andere klare Infarktätologie

Als Auslöser für den Infarkt liegt hier eine gesicherte seltene Ursache wie z.B. eine nicht-arteriosklerotische Vaskulopathie, Hyperkoagulabilität oder hämatologische Erkrankungen vor (22).

5. Unbekannte Ursache

In dieser letzten Kategorie werden bei den PatientInnen mehr als zwei mögliche oder keine Ursachen festgestellt (22).

2.1.5 Risikofaktoren und Prävention des ischämischen Schlaganfalls

Das Auftreten des ischämischen Schlaganfalls ist mit mehreren Risikofaktoren assoziiert. Die Kenntnis über diese Einflüsse ist essentiell, um gefährdete Personen zu identifizieren und präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Es können zwei Gruppen von Risikofaktoren unterschieden werden:

1. Nicht- modifizierbare Risikofaktoren
2. Modifizierbare Risikofaktoren (28)

Nicht modifizierbare Risikofaktoren

Alter

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung, die im höheren Lebensalter häufiger auftritt (28, 29). Ab einem Alter von 55 Jahren verdoppelt sich das Risiko für einen Schlaganfall mit jeder weiteren Lebensdekade (30, 31).

Geschlecht

Männer weisen allgemein betrachtet ein höheres Schlaganfallrisiko auf als Frauen (31). Die *Oxford Vascular Study* zeigte eine geringere Inzidenz für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls für Frauen zwischen 55–74 Jahren gegenüber jener von Männern, jedoch eine höhere für Frauen über 85 Jahren (32). Dies erscheint primär infolge der höheren Lebenserwartung von Frauen begründet (33).

Ethnie

Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist unter der dunkelhäutigen Bevölkerung und unter „Hispanics“ höher als jenes von KaukasierInnen (34). Ursachen hierfür sind nicht eindeutig belegt, bzw. kontrovers diskutiert. Eine Ursache scheint ein stärker ausgeprägtes Risikoprofil unter diesen Ethnien zu sein (z.B.: höherer Anteil an HypertonikerInnen, DiabetikerInnen, RaucherInnen, etc.) (34).

Niedriges Geburtsgewicht

Ein Geburtsgewicht von <2.500g ist mit einer höheren Schlaganfallinzidenz assoziiert, genauso wie mit einem höheren Risiko für die Entwicklung anderer kardiovaskulärer Erkrankungen (35).

Genetische Faktoren

In der AHA/ASA Guideline zur Prävention von ischämischen Schlaganfällen, wird der komplexe Einfluss von genetischen Faktoren auf die Schlaganfallentstehung zusammengefasst. Demnach werden zum einen die Veranlagung für Risikofaktoren wie Hypertonus oder Diabetes vererbt. Zum anderen gibt es seltenere Erkrankungen wie CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) oder Koagulopathien die einen Einfluss auf das Entstehen eines Hirninfarktes haben können (28).

Modifizierbare Risikofaktoren

In Hinsicht auf präventive Maßnahmen spielen vor allem die modifizierbaren Risikofaktoren eine Rolle. Nach Erkenntnissen der *INTERSTROKE Study* ist zumindest einer der folgenden neun Einflussfaktoren, die in **Tabelle 2** dargestellt sind, in 90% aller ischämischen Schlaganfälle zu finden (36).

Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls
Arterieller Hypertonus
Rauchen
Übergewicht
Fett-/Zuckerreiche Ernährung
Geringe körperliche Aktivität
Diabetes Mellitus
Alkoholkonsum
Psychosoziale Faktoren
Hyperlipidämie

Tabelle 2 - Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls (36)

Der stärkste Risikofaktor für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls, ist der arterielle Hypertonus (36). Trotz der hohen Prävalenz und der starken Kausalität von Bluthochdruck und Schlaganfall, ist die Therapie und damit auch die Prävention mangelhaft (18). In Österreich sind nur 41% der BluthochdruckpatientInnen unter Therapie und adhärent, wobei dieser Prozentsatz nicht die Anzahl der tatsächlich suffizient therapierten PatientInnen darstellt (18). Durch die adäquate Behandlung eines arteriellen Hypertonus könnte die Schlaganfallinzidenz um 35-44% reduziert werden (37).

Nikotinabusus führt ebenfalls zur Erhöhung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall (28) und korreliert mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (36). Das Risiko wird durch Abstinenz rasch reduziert und ist somit ein weiterer wichtiger Ansatz in der Prävention (28).

Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Alkoholkonsum, Übergewicht, körperliche Aktivität und psychosozialer Stress spielen ebenfalls eine Rolle. Bei der Ernährung wird eine geringe Natrium und Kalium Aufnahme empfohlen (28); Früchte und Fischkonsum reduzieren das Schlaganfallrisiko, wohingegen übermäßiger Konsum von Fleisch, Frittiertem, salzhaltigen Snacks, etc. das Risiko erhöht (36). Körperliche Aktivität reduziert, psychosozialer Stress erhöht das Schlaganfallrisiko (36).

In der *INTERSTROKE Study* wurde auch ein Zusammenhang mit erhöhter „Waist-to-Hip- Ratio“ gefunden, nicht aber mit erhöhtem BMI (36).

Weitere Faktoren, die für die Entstehung eines Schlaganfalls eine Rolle spielen, wurden im Abschnitt 2.1.4. beschrieben.

In Europa ist das Wissen um die beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung des Schlaganfalls laut der *Stroke Alliance of Europe* nicht ausreichend vorhanden und es besteht sowohl ein Bedarf für weitere Aufklärung in der Bevölkerung als auch im professionell medizinischen Bereich (18).

2.2 Akut - Management bei SchlaganfallpatientInnen

2.2.1 Der Notfall Schlaganfall

Ein Notfall ist definiert als ein Ereignis mit plötzlichem Auftreten von Symptomen und erfordert möglichst rasche Interventionen (38). Das Auftreten eines akuten Schlaganfalls stellt einen der häufigsten medizinischen Notfälle dar (13). Bei Verdacht auf Vorliegen eines akuten Schlaganfalls soll mit der gleichen Dringlichkeit wie bei akutem Myokardinfarkt oder schwerem Trauma vorgegangen werden (39). Typische Symptome sind:

- Hemiparesen (50%)
- Par-/ Hypästhesien (35%)
- Sehstörungen (Amaurose, Gesichtsfelddefekte) (23%)
- Sprech-und Sprachstörungen (18%) (5)

Jede Minute, in der keine Behandlung erfolgt, gehen etwa 1,9 Millionen Neuronen unwiederbringlich verloren – das entspricht in einer Stunde einem ebenso großen Verlust, wie er innerhalb eines normalen Alterungsprozesses von 3,6 Jahren entsteht (2).

Die Mortalität und der Anteil an Personen mit bleibender Behinderung sind sehr hoch und nur innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn besteht Aussicht auf eine kurative Behandlung (7).

Das Konzept „Time is Brain“, welches den Faktor Zeit als wichtigsten Parameter für das Management von SchlaganfallpatientInnen hervorhebt, sollte deshalb immer im Vordergrund stehen (2, 7). Des Weiteren zählt der Schlaganfall zu jenen lebensbedrohlichen Erkrankungen, welche am Häufigsten nicht richtig diagnostiziert werden. Deshalb muss die Diagnose so früh wie möglich durch einen Neurologen oder eine Neurologin gestellt werden, um zeitnah die geeignetste Therapie einleiten und das Outcome positiv beeinflussen zu können (13).

Zusammenfassend sind die frühzeitige Erkennung der Symptome, die Durchführung diagnostischer Schritte und Einleitung von Therapiemaßnahmen essentiell, um auf den weiteren Verlauf positiv einzuwirken (2, 6, 7).

2.2.2 Primärdiagnostik in der Akutphase des Schlaganfalls

Folgende Maßnahmen und Untersuchungen müssen nach aktuellen Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) bei Verdacht auf einen Schlaganfall durchgeführt werden:

- Sicherung der Vitalfunktionen
- Symptomzentrierte Anamnese und Befunderhebung
- EKG, Basis-Labordiagnostik
- zerebrale Bildgebung, Darstellung der hirnersorgenden Gefäße (6)

Zur adäquaten Diagnostik und Therapie soll aufgrund des kleinen therapeutischen Zeitfensters der unverzügliche Transport in eine spezialisierte neurologische Akutaufnahme erfolgen (6).

Bei der Anamneseerhebung ist vor allem der Beginn der Symptomatik von großer Relevanz und es muss versucht werden, diesen zu eruieren (39). Des Weiteren sollen Risikofaktoren für Gefäß- oder Herzerkrankungen, Drogenabusus, vorbekannte Erkrankungen wie Migräne, Epilepsie oder Infekte, ein rezentes Trauma oder eine vorliegende Schwangerschaft ermittelt werden (39).

In der körperlichen Untersuchung ist auf mögliche Faktoren zu achten, die einen ischämischen Schlaganfall verursacht haben oder das Management beeinflussen könnten. Auch Hinweise darauf, dass eine andere Erkrankung der Ursprung der Symptome sein könnte, dürfen nicht übersehen werden (39).

Empfohlen wird die Verwendung einer formalen Schlaganfall-Skala, bevorzugt der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS), welche den klinischen Schweregrad repräsentiert (6, 39).

Bei etwa 25% der PatientInnen, welche präklinisch mit einem Schlaganfall diagnostiziert wurden, erhalten nach Abklärung eine andere Diagnose. Diese Differentialdiagnosen werden als „stroke mimics“ bezeichnet. Dazu gehören beispielsweise postiktale Ausfälle oder iktuale Zustände bei Epilepsie, metabolische Störungen und zerebral entzündlichen Erkrankungen (5).

Nach Sicherung der Vitalfunktionen soll ein unverzüglicher Transport in eine spezialisierte Einrichtung zur Behandlung erfolgen.

Die Abläufe sollten so optimiert werden, dass die in **Tabelle 3** aufgelisteten Zeitlimits nicht überschritten werden (7).

Maßnahme	Zeit
Kontakt mit einem Arzt/ einer Ärztin nach Eintreffen in die Klinik	< 10 min
Durchführung einer zerebralen Bildgebung	< 25 min
Einleitung der Behandlung („door-to-needle-time“)	< 60 min
Monitorüberwachung	< 180 min

Tabelle 3 - Zeitvorgaben für die klinikinternen Abläufe bei ischämischem Schlaganfall (7)

2.2.3 Stroke Units

Nachweislich profitieren SchlaganfallpatientInnen in hohem Maße von spezialisierter, fokussierter und maximal effizienter Versorgung in Spezialeinrichtungen, sogenannten „Stroke Units“ (40). Dies gilt für alle PatientInnen unabhängig von Infarkt-Ätiologie, Alter und Geschlecht. Stroke Units müssen nach Empfehlung der *European Stroke Organisation* folgende drei Kriterien erfüllen:

Spezialisierte Einheit

Die Behandlung akuter SchlaganfallpatientInnen in einer dafür ausgestatteten Einheit ermöglicht ein spezialisiertes und individuell zugeschnittenes diagnostisch-therapeutisches Management (41).

Multiprofessionelles Team

Die Zusammenarbeit von qualifizierten ÄrztInnen, Krankenpflegepersonal, PhysiotherapeutInnen, LogopädInnen, ErgotherapeutInnen, NeuropsychologInnen und SozialarbeiterInnen soll zur Steigerung der Behandlungsqualität beitragen (41).

Erweiterte Stroke Unit Versorgung

Dies bezeichnet den nahtlosen Übergang und das Zusammenspiel von Akutmanagement, Diagnostik, Therapie, frühzeitiger Mobilisation, Rehabilitation und sekundär präventiven Maßnahmen (41).

Die Behandlung auf einer für SchlaganfallpatientInnen spezialisierten Station, ist im Vergleich zu Allgemeinstationen, sehr effektiv. Die Mortalität kann so um 18–46% reduziert werden, das Risiko einer späteren funktionellen Abhängigkeit sinkt um 29%. In weiterer Folge kann dadurch auch der Anteil jener PatientInnen, welche in einem Pflegeheim oder im häuslichen Bereich weiter gepflegt werden müssen, um ein Viertel reduziert werden (7).

In Österreich gibt es derzeit (2017) 38 Stroke Units, in denen rund zwei Drittel aller SchlaganfallpatientInnen behandelt werden (15). Im Jahr 2002 wurde das Österreichische Schlaganfall-Register („Austrian Stroke Registry“) als Kooperation der Stroke Units, der *Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft* (ÖGSF) und des Bundesinstituts für Qualität im Gesundheitswesen ins Leben gerufen. Hierfür werden seit 2003 in einer internetbasierten Datenbank alle PatientInnen mit Schlaganfall und TIA dokumentiert. Es dient damit der Dokumentation, der Versorgungsqualität sowie als Instrument für klinische Forschung (5).

Während in Österreich Stroke Units mittlerweile in der Schlaganfallbehandlung einen hohen Stellenwert haben, wird angenommen, dass derzeit nur etwa 30% aller SchlaganfallpatientInnen in Europa in Stroke Units versorgt werden (42).

2.3 Bildgebende Verfahren

Im Hinblick auf die Therapie ist die frühzeitige Klärung folgender Fragen unerlässlich:

1. Welche Ursache liegt den Symptomen zugrunde (Ausschluss von „Stroke mimics“)?
2. Handelt es sich um einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall?
3. Wie groß ist das Ausmaß der Ischämie?

4. Wie groß ist das Ausmaß an Gewebe, welches noch vor irreversiblen Schaden bewahrt werden kann?
5. In welchem Gefäßsegment befindet sich der arterielle Verschluss?
6. Gibt es Hinweise auf die dem Schlaganfall zugrunde liegende Ätiologie?
(43-45)

Die Region des Gehirns, welche durch die Minderperfusion bereits irreversibel geschädigt ist, wird als „Infarkt – Core“ bezeichnet. Um dieses zentrale Gebiet der Core-Region liegt die sogenannte „Penumbra“ (45). Die Penumbra (wörtl. „Halbschatten“) bezeichnet jene Region, welche akut minderperfundiert, aber potentiell rettbar ist (=“tissue at risk“) (46). Die Größe der Penumbra hängt im Wesentlichen von den bestehenden Gefäßkollateralen ab. PatientInnen, die bei akutem Verschluss der ACM Zeichen guter kollateraler Gefäßversorgung zeigen, haben unter akuter Rekanalisationstherapie eine 2-3 -fach bessere Prognose im Vergleich zu jenen, mit mangelhafter Versorgung über Gefäßkollateralen (46).

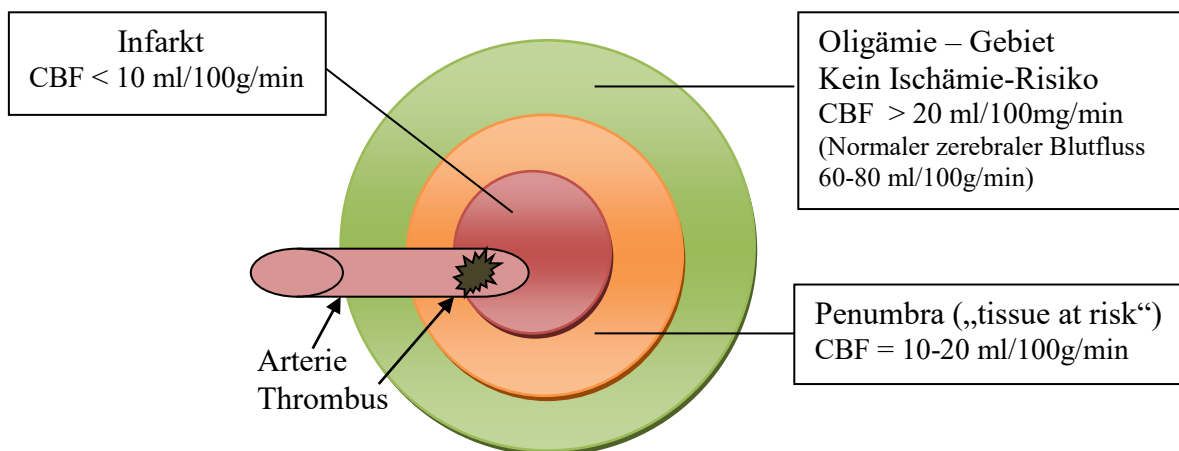


Abbildung 2 - Konzept der Penumbra (45)

Die Region der Penumbra vor irreversibler Schädigung zu bewahren, ist das Ziel der therapeutischen Maßnahmen beim ischämischen Schlaganfall (45).

Zur Abklärung obiger Fragen und zur Einleitung der für die Betroffenen individuell besten Therapie, braucht es bildgebende Verfahren. Diese sollen im Folgenden kurz beschrieben, sowie ihre Anwendungsvorteile und Limitationen dargestellt werden.

2.3.1 Computertomografie (CT)

Intrazerebral befindliches Blut ist im CT unmittelbar als hyperdenses Areal zu erkennen, stellt sich aber im Verlauf (abhängig von der Ausdehnung: Tage bis Wochen) zunehmend weniger röntgendicht dar und ist dann nicht mehr deutlich von infarziertem Gewebe zu unterscheiden. Zudem kann die Differenzierung zwischen einem primären hämorrhagischen Infarkt und einer hämorrhagischen Transformation eines ischämischen Schlaganfalls oder auch eines „stroke mimics“ (u.A. eingebluteter Tumor) schwierig sein (38).

Hinweise auf ein ischämisches Geschehen finden sich im kranialen CT frühestens nach etwa zwei Stunden, diese werden als Infarktfrühzeichen bezeichnet.

Dazu gehören:

- Hypodense Areale im Parenchym
- verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes
- verstrichene Sulci (6)

Ein hyperdenses Mediazeichen, bei welchem sich der im Gefäß befindliche Thrombus ohne vorherige Kontrastmittelgabe im CT darstellt, kann bereits früher als die oben genannten Zeichen im CT festgestellt werden. Der Nachweis von Zeichen einer Ischämie im CT ist mit höherer Mortalität und einem höheren Grad an bleibender Behinderung assoziiert (47).

Das Ausmaß von Infarktfrühzeichen im Nativ- bzw. auch im Perfusions-CT kann durch den „Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score“ (ASPECTS) beurteilt werden (6, 48). Dieser Score wird verwendet um Veränderungen bei ischämischen Schlaganfällen im vorderen Versorgungsgebiet zu quantifizieren. Es wird von 10 Punkten ausgegangen, wobei dies einem physiologischen Befund entspricht. Für jedes infarzierte Gebiet wird ein Punkt abgezogen (49) (**Abbildung 3**).

Bei niedrigem ASPECT-Score ist die Entwicklung eines ausgedehnten Infarkts wahrscheinlicher und dies lässt wiederum auf eine schlechte Prognose für den weiteren Verlauf schließen (6).

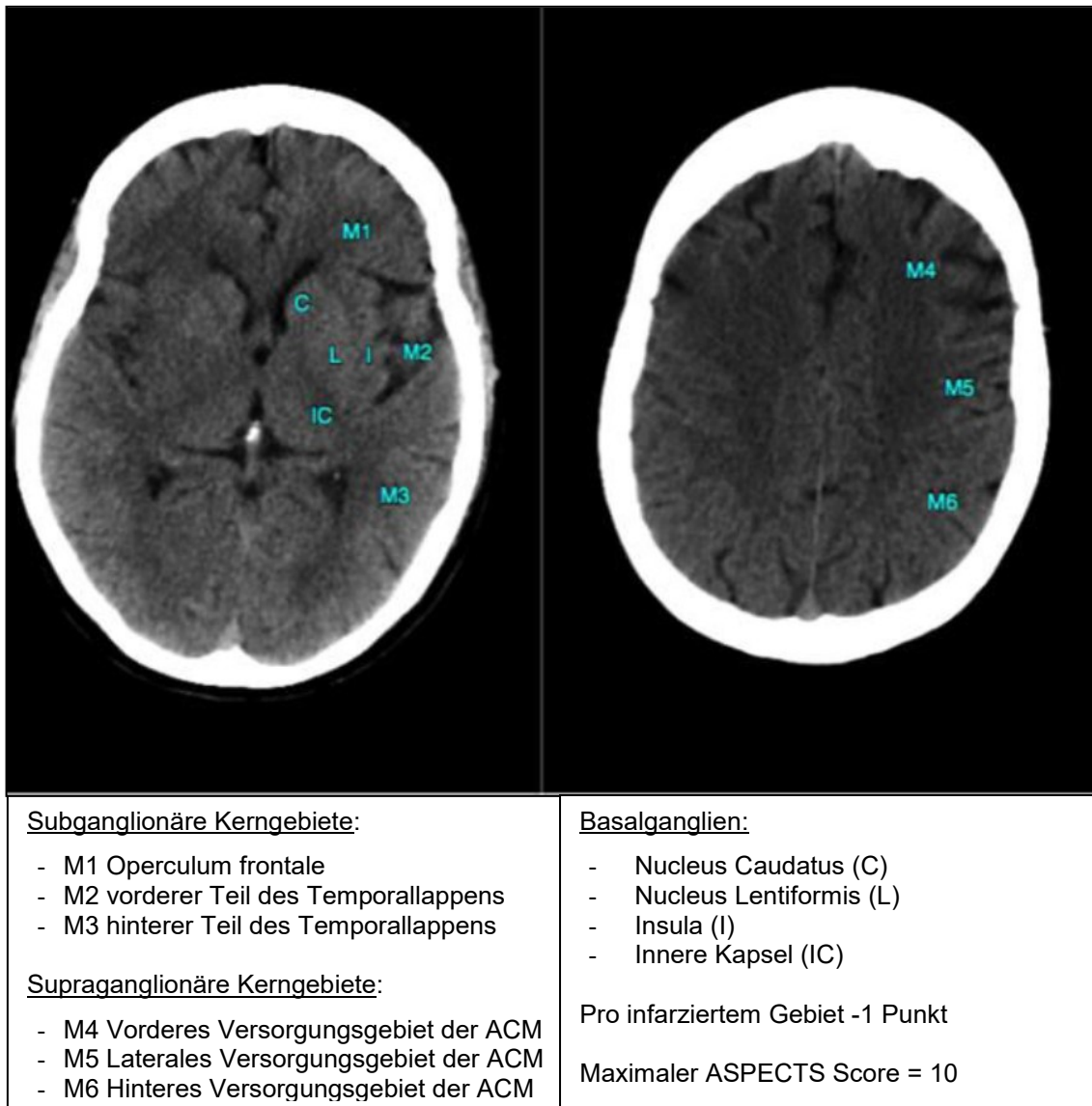


Abbildung 3 – Beurteilte Hirnregionen zur Ermittlung des ASPECT Score

Limitationen weist die native CT vor allem in der Darstellung von akuten sowie kleinen kortikalen oder subkortikalen Läsionen bzw. solchen in der hinteren Schädelgrube auf (39). Erwähnenswert ist zudem die Strahlenbelastung, welcher die PatientInnen durch diese Untersuchung ausgesetzt sind (50).

Trotz der beschriebenen Einschränkungen, weist die zerebrale CT entscheidende Vorteile wie die sofortige Verfügbarkeit rund um die Uhr in den meisten Krankenhäusern und die kurze Untersuchungsdauer auf (39).

Die rasche Unterscheidung zwischen hämorrhagischem und ischämischem Geschehen ist unverzichtbar für die Entscheidung, welche Therapie angewandt werden soll. Deshalb empfehlen die aktuellen Guidelines der DGN als erste

diagnostische Bildgebung das native CT, wenn eindeutige Symptome eines Schlaganfalls seit weniger als 4,5 Stunden vorliegen (6).

CT- Angiografie (CTA)

Eine Darstellung der betroffenen Gefäße beim akuten Hirninfarkt kann mittels CTA erfolgen. Abhängig vom verwendeten CT-Gerät, kann die Darstellung von einzelnen Segmenten bis hin zum gesamten extra- und intrakraniellen Gefäßverlauf erfolgen (44). Nach Applikation eines Kontrastmittels wird eine dreidimensionale Rekonstruktion der Gefäße berechnet, wobei die Abbildung von Stenosen, Verschlüssen, Aneurysmen und einer kollateralen Gefäßversorgung eine wichtige Rolle spielt (50-52).

Die Sensitivität der CTA für die Detektion von Stenosen und Verschlüssen liegt zwischen 92 und 100%, die Spezifität zwischen 82 und 100%. Damit stellt sie ein wichtiges Tool für die therapeutische Entscheidungsfindung in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls dar (39). Einschränkungen bestehen aufgrund des Kontrastmittels bei bekannten allergischen Reaktionen oder niereninsuffizienten PatientInnen (51). Die unmittelbare Durchführung einer CTA ist bei Infarkten im vorderen Kreislauf indiziert, wenn die neurologische Symptomatik stark ausgeprägt ist (NIHSS ≥ 6) (6).

2.3.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT Untersuchung ist für die Abbildung von ischämischen Prozessen bei SchlaganfallpatientInnen besser geeignet als die CT (53). Auch für den Nachweis von bereits länger zurückliegenden intrakraniellen Blutungen, ist die MRT der CT Diagnostik überlegen (44). Des Weiteren lassen sich durch die MRT-Untersuchung mit sehr hoher Sensitivität „stroke mimics“ ausschließen, sowie kleine kortikale und lakunäre Infarkte oder solche in der hinteren Schädelgrube besser darstellen (38, 39, 50).

Ein weiterer Vorteil ist, dass keine ionisierende Strahlung angewendet werden muss (39). Nun stellt sich natürlich die Frage, warum nicht alle PatientInnen eine solche Bildgebung erhalten. Dies lässt sich zum einen auf Einschränkungen bezüglich der Verfügbarkeit zurückführen - nicht in jedem Krankenhaus kann dieses Gerät rund um die Uhr eingesetzt werden. Weitere Limitationen sind primär die längere Untersuchungsdauer im Vergleich zur CT, die höheren Kosten und die

Beeinträchtigung der Bildqualität durch Bewegungsartefakte. Auch für PatientInnen mit Klaustrophobie, älteren Herzschrittmacher- oder anderen nicht MR-tauglichen Metallimplantaten ist sie nicht nutzbar (39).

Primär ist die MRT der CT vorzuziehen, wenn der Ereignisbeginn mehr als 4,5 Stunden zurückliegt, bei unklaren Symptomen (Ausschluss von „stroke mimics“) oder bei möglichem Verschluss im vertebrobasilären Stromgebiet (6).

Diffusionsgewichtete MRT (DWI)

Die DWI ist eine für Wasser sensitive MR Sequenz. Infolge der Ischämie kommt es zum Versagen der energieabhängigen Ionenpumpen an den Membranen und zum Wassereinstrom aus dem Extrazellulärraum in die Zellen. Es entsteht ein zytotoxisches Ödem. Dies bedingt eine Veränderung des Wasserdiffusionskoeffizienten („apparent diffusion coefficient“, ADC), welche sich innerhalb von Minuten nach Ischämiebeginn mittels DWI nachweisen lässt (44).

Perfusionsgewichtete MRT (PWI)

Für diese Darstellungssequenz wird ein paramagnetisches Kontrastmittel appliziert. Ähnlich der CT-Perfusions Bildgebung können so verschiedene Flussparameter gemessen werden, welche unterschiedliche pathophysiologische Aspekte der Perfusionsstörung widerspiegeln und Rückschluss auf Ausmaß und Schweregrad der Läsion und ihre Ausdehnung erlauben (44).

Mithilfe der DWI und PWI kann die Penumbra bestimmt werden, diese ergibt sich aus deren Differenz, dem „DWI/PWI –Mismatch“ (51). Hierbei entspricht die Diffusionsläsion dem Kerngebiet des Infarktes und die Perfusionsstörung dem kritisch unzureichend versorgten Areal. Dieses Konzept wird angewandt, um auch bei PatientInnen jenseits des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn oder bei unklarem Ereignisbeginn zu eruieren, wie groß der Benefit einer rekanalisierenden Therapie wäre. Je größer der Mismatch, desto mehr Gewebe kann noch vor irreversibler Schädigung bewahrt werden. Allerdings sollte bei ausgeprägter DWI Läsion das höhere Risiko einer postinterventionellen intrazerebralen Blutung unter intravenöser Thrombolysetherapie in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (44).

MR-Angiografie

Die Darstellung der extra-und intrakraniellen Gefäße bzw. ihrer Verschlüsse, kann entweder mittels Kontrastmittel Applikation („contrast enhanced“, CE-MRA) oder durch magnetische Aufsättigung des Gewebes und Einstrom frischer Spins mittels TOF („time of flight“) Technik erfolgen (44, 50).

Die TOF MRA steht als zwei oder dreidimensionale Technik zur Verfügung. Diese Technik beruht darauf, dass frisch nachströmendes Blut eine höhere Magnetisierung aufweist als das umliegende Gewebe im Untersuchungsgebiet, da dessen Magnetisierung durch das einwirkende Magnetfeld reduziert (gesättigt) wird. Jene Blutgefäße, in denen frisches Blut durch das Untersuchungsvolumen fließt, werden daher signalreich dargestellt. Eine Stenose oder ein Verschluss kann jedoch durch die TOF MRA leicht überschätzt werden, da das Gefäßsignal von der Flussrichtung und der Flussgeschwindigkeit abhängig ist (54, 55).

Da die Darstellung durch die vaskulären Sättigungseffekte limitiert ist, ist sie besser für Gefäße des intrakraniellen als des extrakraniellen Bereichs geeignet, für welchen die CE-MRA oder die CTA zu bevorzugen sind. Für intrakranielle Abschnitte weist die TOF MRA verglichen mit DSA und CTA eine gute Sensitivität hinsichtlich der Darstellung von Stenosen auf (55).

Die CE-MRA verwendet gadoliniumhaltiges Kontrastmittel und ist von der Flussgeschwindigkeit unabhängig, wodurch weniger Artefakte durch Turbulenzen oder langsamen Blutfluss auftreten. Es kann ein größerer Bereich in einer kürzeren Zeit dargestellt werden, weshalb die CE-MRA vor allem bei hochgradigen Stenosen und Flussturbulenzen im karotis- und im vertebrealen Stromgebiet zu bevorzugen ist (55). Diese Methode wird allerdings unter anderem auch dadurch eingeschränkt, dass die Bildverstärkung durch das applizierte Kontrastmittel nur für einen kurzen Zeitraum abgebildet werden kann. Eine erneute Applikation ist erst wieder möglich, wenn der zuvor verabreichte Kontrastmittelbolus vom Organismus verarbeitet worden ist (56).

2.3.3 Angiografie

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ist nach wie vor der Goldstandard für den Nachweis von Erkrankungen der kleinen intra-und extrakraniellen Arterien z.B.: bei zerebraler Angiitis, Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen. Es handelt sich um eine invasive Untersuchung, die höhere Risiken birgt sowie einen größeren logistischen Aufwand bedeutet (39, 44). Dank moderner, nicht-invasiver bildgebender Methoden ist sie für rein diagnostische Zwecke bei akutem Schlaganfall heutzutage meist nicht erforderlich (39). Die DSA stellt den Ausgangspunkt für endovaskuläre Behandlungen dar, wie Dilatation, Stentimplantation oder mechanische Rekanalisation (44).

2.3.4 Neurosonografie in der Akut und Verlaufsdagnostik ischämischer Schlaganfälle

Im Zusammenhang mit dem Ereignis eines ischämischen Schlaganfalls gibt es vier übergeordnete Anwendungsbereiche des Ultraschalls:

1. Screening von RisikopatientInnen mit atherosklerotischen Veränderungen der extrakraniellen Gefäße (57)
2. Akutdiagnostik des Schlaganfalls (57)
3. Ätiologie Abklärung (58)
4. Sonothrombolyse (59)
5. Verlaufskontrolle und Prognose nach Schlaganfall (4)

In Hinblick auf die durchgeführte Studie, soll im Anschluss nur der Stellenwert der neurosonografischen Untersuchung für die Akut- und Verlaufsdagnostik sowie für die Prognoseabschätzung von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall näher erläutert werden. Hierfür kommen die TCD Sonografie sowie die Transkranielle Farbkodierte Duplex Sonografie zum Einsatz (6).

Die Methode der Transkraniellen Dopplersonografie wurde 1982 von *Aaslid et al.* erstmals beschrieben (60). Sie beruht auf dem nach Christian Doppler benannten „Doppler-Effekt“, welcher von ihm bereits 1842 mathematisch berechnet wurde (57). Bei der Dopplersonografie durchdringen die von der Schallsonde

ausgesandten Schallwellen den Schädelknochen und werden in den Gefäßen an den Erythrozyten des Blutes reflektiert. Da sich die Erythrozyten durch den Blutfluss relativ zur Schallsonde bewegen, entsteht zwischen gesendeter und empfangener Schallfrequenz die sogenannte Doppler-Verschiebung. Diese Frequenzänderung ist direkt proportional zur Geschwindigkeit der Erythrozyten und stellt durch die laminare Strömung des Blutes einen Querschnitt aller individuellen Frequenzverschiebungen dar, die durch die Reflexion an den einzelnen Blutkörperchen entstehen (61).

Für die Durchführung der transkraniellen Dopplersonografie wird eine Schallsonde verwendet, welche Schallwellen mit einer Frequenz von etwa 2-4 MHz aussendet. Höherfrequente Schallwellen wären nicht in der Lage den Schädelknochen zu durchdringen. Entscheidend ist die Verwendung geeigneter Schallfenster, an denen der Knochen möglichst dünn ist und das Eindringen der Schallwellen erlaubt (61). Die Schallfenster, die hierfür zur Anwendung kommen, sind in **Abbildung 4** dargestellt:

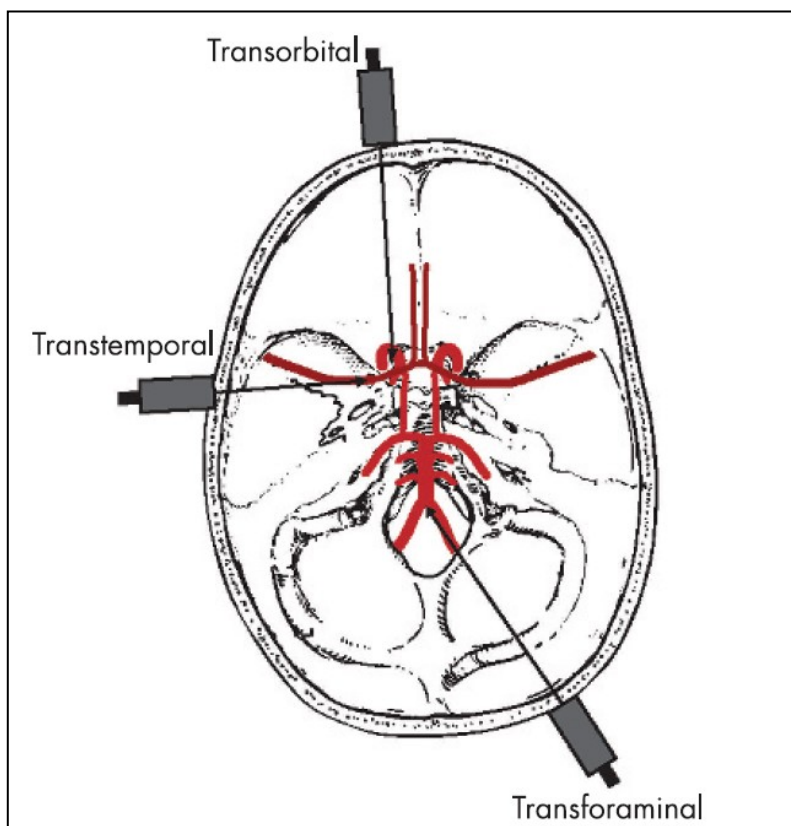


Abbildung 4 – Schallfenster für die TCD Sonografie (57)

Bei der transkraniellen Dopplersonografie handelt es sich um eine „blinde Technik“, das heißt die Gefäße werden anhand des Schallfensters, der Eindringtiefe, der relativen Flussrichtung zum Schallkopf und durch charakteristische Strömungsprofile identifiziert (57). Limitationen ergeben sich dadurch, dass man für die Identifikation der Gefäße auf indirekte Parameter angewiesen ist, keine anatomischen Gegebenheiten dargestellt werden können und anatomische Varianten im Gefäßverlauf die korrekte Identifikation eines Gefäßes erschweren (59).

Eine Weiterentwicklung stellt die Transkranielle Farbkodierte Duplexsonografie (TCCS) dar, welche in den späten 80er Jahren erstmals zum Einsatz kam (62). Hierfür wird die konventionelle transkraniellen Dopplersonografie um das zweidimensionale Bild des B-Mode („Brightness Mode“) erweitert. Der Blutstrom kann im B-Bild farblich dargestellt werden und mittels Doppler können Strömungsprofile und Flussparameter ermittelt werden (58).

Die TCCS bietet folgende Vorteile:

- Blutflüsse in intrazerebralen Gefäßen werden verlässlicher nachgewiesen
- Anatomische Gegebenheiten können besser dargestellt werden
- Pathologien lassen sich zuverlässiger zuordnen
- Der Einfallswinkel der Schallwellen kann korrigiert werden (dadurch können Blutflussgeschwindigkeiten genauer ermittelt werden).
- Die Position des dritten Ventrikels ist bestimmbar
- Nachweis eines möglichen Mittellinien-Shifts als Zeichen einer Raumforderung beim ischämischen/hämorrhagischen Schlaganfall (58, 63)

In dem im Jahr 2004 von der *American Academy of Neurology* publizierten Report zur TCD wird von einer Sensitivität, Spezifität und positivem wie negativem Vorhersagewert von >90% für den Nachweis von akuten Verschlüssen der ACM berichtet. Des Weiteren wird eine Sensitivität und ein positiver Vorhersagewert von 70-90% für einen Verschluss der ACI, der A. Vertebralis und der A. Basilaris mit ebenfalls hoher Spezifität angegeben (64).

Pulsatilitätsindex (PI)

Dieser beschreibt die maximale Dopplershiffrequenz im zeitlichen Verlauf (=Hüllkurve, „outside envelope“) und stellt einen arithmetischen Mittelwert zur Beschreibung der Wellenform dar. Der Normbereich liegt zwischen 0,5 und 1,1 (65). Er berechnet sich nach *Bellapart et al.* wie folgt (66):

$$PI = \frac{\text{Systolische Flussgeschwindigkeit} - \text{Diastolische Flussgeschwindigkeit}}{\text{Mittlere Flussgeschwindigkeit}}$$

Der Pulsatilitätsindex ist vom vaskulären Widerstand, der Pulsamplitude des arteriellen Drucks, dem mittleren zerebralen Perfusionsdruck, der Compliance des zerebralen arteriellen Gefäßbettes und der Herzrate abhängig. Mit seiner Hilfe lassen sich Rückschlüsse auf den mittleren zerebralen Perfusionsdruck ziehen, jedoch erlaubt er keine zuverlässigen Aussagen über den Intrakraniellen Druck (67).

Verglichen mit MRA und CTA erwies sich die TCD Sonografie in diversen Untersuchungen als gutes diagnostisches Instrument zur zerebralen Bildgebung. So konnte für den Nachweis von Stenosen/Verschlüssen der ACM eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 100% mittels TCD gezeigt werden, während Sensitivität und Spezifität der MRA bei der Beurteilung von intrazerebralen Gefäßen bei 46% und 74% liegen (58). Auch gegenüber der CTA kann die TCD Sonografie bei PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall gute Echtzeit -Informationen zum zerebralen Blutfluss liefern und die beiden Untersuchungsmethoden können sich, vor allem wenn sie innerhalb kurzer Zeitabstände zueinander erfolgen, in ihrer Aussagekraft ergänzen (68).

Von der DGN wird die Durchführung einer neurosonografischen Untersuchung bei allen PatientInnen mit akuten zerebralen Ischämien, sowohl bei Infarkt als auch Transitorisch Ischämischer Attacke (TIA), möglichst in den ersten 24 Stunden nach der stationären Aufnahme empfohlen. Die akuten Therapiemaßnahmen dürfen dadurch jedoch nicht verzögert werden (6).

Die Befunde der Ultraschalluntersuchung geben zudem Aufschluss darüber, welche Prognose bzw. Komplikationen die PatientInnen zu erwarten haben. Wird mittels Sonografie nach Rekanalisationstherapie ein intrakranieller Verschluss festgestellt, ist dies mit einer ungünstigen Prognose nach 90 Tagen assoziiert, wohingegen eine transkranial detektierte Reperfusion mit einem verbesserten Outcome verbunden ist (61).

Bei akutem Mediainfarkt ist eine Flussgeschwindigkeit von <30 cm/s nach 12 Stunden ein Zeichen dafür, dass sich der Patient oder die Patientin weniger gut erholen wird (57). Wenn eine verspätete Rekanalisation nach mehr als 6 Stunden in der sonografischen Untersuchung gezeigt werden kann, ist dies mit einem höheren Risiko für eine hämorrhagische Transformation verknüpft (61).

In der Abklärung der Schlaganfallursache kann der Sonografie ebenfalls ein wichtiger Stellenwert zuerkannt werden. Bei folgenden Erkrankungen, die für einen Schlaganfall ein Risiko darstellen, spielt die Neurosonografie eine Rolle:

Intrakranielle Stenosen/Verschlüsse

Sie sind für etwa 10% der ischämischen Schlaganfälle verantwortlich und können mittels TCD zuverlässiger in der vorderen als in der hinteren Zirkulation nachgewiesen werden (57). Kriterien die hierfür zum Einsatz kommen sind:

- Flussbeschleunigung im stenosierten Gefäßabschnitt
- Flussverlangsamung nach dem stenosierten Segment
- Seitendifferenz der mittleren Flussgeschwindigkeit
- Flussturbulenzen (61)
- Kein Fluss nachweisbar und/oder Nachweis von Kollateralen bei Okklusion (57)

Extrakranielle Gefäßstenosen/-verschlüsse

Das Risiko ein ischämisches zerebrovaskuläres Ereignis zu erfahren, korreliert mit dem Stenosegrad der hirnzuführenden extrakraniellen Gefäße (ACC, ACI). Hierfür kann die Neurosonografie einen sensitiven und spezifischen Nachweis liefern (57). Abgesehen vom Stenosegrad ist auch die Morphologie der Ablagerungen in der Gefäßwand (=Plaques) ein Indikator für ihre thrombotische/embolische Potenz.

Plaques, die sich echoarm, heterogen oder mit irregulärer Oberfläche präsentieren, sind instabil und somit Risikofaktoren für das Auftreten eines embolisch bedingten Hirninfarktes (69).

Durch Plaques bedingte Stenosen werden durch die Definition des *European Carotid Surgery Trial* (ECST) und des *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) klassifiziert (**Abbildungen 6 und 7**). Nach ECST wird der Stenosegrad in Relation zum ursprünglichen Lumen, nach NASCET in Relation zum distalen Lumen der ACI beschrieben (70).

Seit 2013 gilt auch in Europa die Empfehlung, einheitlich die NASCET Kriterien zur Einteilung des Stenosegrades zu verwenden. Hämodynamische Relevanz haben Stenosen über 50% nach NASCET (70).

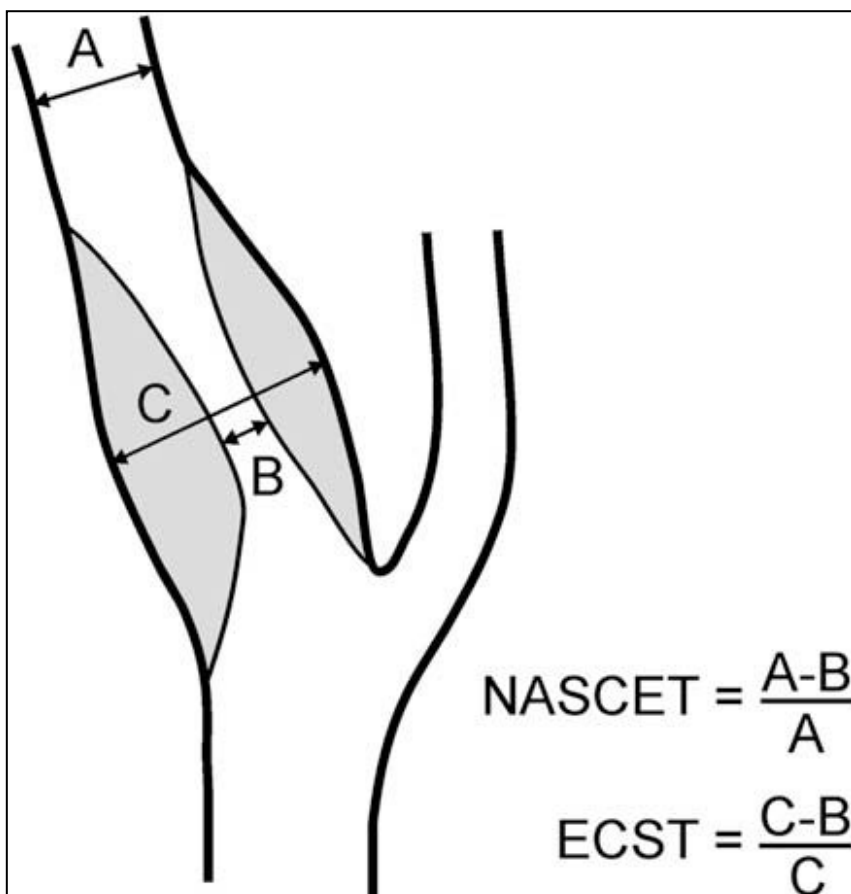


Abbildung 6 – Klassifizierung der Karotisstenose nach NASCET und ECST (71)

Stenosegrad (NASCET-Definition) [%]		≤ 10	20 - 40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) [%, Durchmesser]		≤ 45	50 - 60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien	1. B-Bild	+++	+						
	2. Farb-Doppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	3. Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum [V _{sys} , cm/s], ca.			200	250	300	350-400	100-500	
	4. Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch [V _{sys} , cm/s]					>50	<50	<30	
	5. Kollateralen und Vorstufen (A. supratrochlearis / ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	6. Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	7. Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	8. Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum [cm/s], ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	9. Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	10. Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4	≥ 4	

Abbildung 7 - Stenosegrade der A. carotis interna nach ECST und NASCET (70)

Nach aktuellen Leitlinien, soll kein routinemäßiges Screening auf eine Karotisstenose erfolgen. Bei Vorliegen von vaskulären Risikofaktoren ist dieses jedoch als sinnvoll zu erachten. Zur invasiven Therapie von Carotisstenosen stehen die gefäßchirurgische Carotisendarteriektomie (CEA) sowie das interventionell-radiologische Carotisstenting (CAS) zur Verfügung (72).

Eine Behandlung der Karotisstenose mittels CEA soll bei asymptomatischem Verschluss ab 60-99%, bei symptomatischem Verschluss auch zwischen 50-69% in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischen wie symptomatischen Stenosen unter 50% wird keine invasive Therapie empfohlen. Die CAS steht als Alternative zur CEA zur Verfügung bei hohem perioperativem PatientInnenrisiko (72).

Nach Therapie mittels Thrombolyse (näher beschrieben im Kapitel 2.4.2 Spezifische Therapie) kann der Rekanalisationsgrad mittels TCD quantifiziert werden. Hierfür wird der sogenannte TIBI Score verwendet (3).

Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) Score

Der im Jahr 2001 von *Demchuk et al.* publizierte TIBI Score dient der nicht-invasiven Klassifikation von intrakraniellen Flussignalen nach intravenöser Thrombolyse mittels TCD Sonografie. Die Studie konnte zeigen, dass die Prognose der SchlaganfallpatientInnen mit dem TIBI Score korrelierten. Neben der visuellen Zuordnung der Flussprofile werden Messwerte wie systolische, diastolische und mittlere Flussgeschwindigkeit, sowie der Pulsatilitätsindex (PI) berücksichtigt. Verglichen mit dem Goldstandard zur intrakraniellen Gefäßdiagnostik, der DSA, erweist sich der TIBI Score als zuverlässig in der Bestimmung des Rekanalisationsgrades.

Die Grade 0-5 beschreiben Rekanalisationsgrade zwischen Okklusion und vollständiger Rekanalisation, und werden in Kapitel 3.2.1 genauer erläutert (3).

Die TCD Sonografie ermöglicht bei i.v. Thrombolyse eine einfach durchzuführende Form des Monitorings und erlaubt durch die Echt-Zeit Darstellung die schnelle Reaktion auf Veränderungen im Flussverhalten (73).

Die TCD Sonografie stellt somit ein nicht-invasives, günstiges, bed-side-tool zur Untersuchung der intrazerebralen Blutversorgung dar, das ohne ionisierende Strahlung auskommt und beliebig oft wiederholbar ist (57).

Vorteile	Nachteile
Sicher, nicht-invasiv	Stark abhängig von Ausbildung und Erfahrung des Untersuchers/der Untersucherin
Schnell einsetzbare und beliebig oft wiederholbare bed-side Technik	PatientInnenabhängig bei 5-20 % sind die standardmäßig verwendeten akustischen Fenster nicht vorhanden
Primär kein Kontrastmittel nötig	Kann intrazerebralen Blutfluss nur in bestimmten Segmenten großer Gefäße darstellen
Keine bekannten Nebenwirkungen	Geringere Aussagekraft für die hintere Zirkulation
Keine ionisierenden Strahlen	
Kostengünstiger als andere Methoden	

Tabelle 4 - Überblick über Vor- und Nachteile der Neurosonografie (39, 57, 58, 61, 64)

2.4 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die Behandlung von akuten SchlaganfallpatientInnen umfasst folgende fünf Teilaspekte:

1. Allgemeine Maßnahmen & Basistherapie
2. Spezifische Behandlung
3. Frühe Sekundärprophylaxe
4. Management von Komplikationen
5. Frühe rehabilitative Therapie (7)

2.4.1 Allgemeine Maßnahmen und Basistherapie

Ziel der Basistherapie ist es, optimale Voraussetzungen für weitere therapeutische Maßnahmen zu schaffen. Sie umfasst folgende Punkte:

Sauerstoffgabe und Freihalten der Atemwege

Da das oberste Ziel der Schlaganfalltherapie die Erhaltung von noch nicht irreversibel geschädigtem Gewebe ist, also dem minderperfundierten Areal (Penumbra), ist es wichtig eine adäquate Sauerstoffversorgung durch richtiges Atemwegsmanagement zu erzielen. Bei schwerwiegenden Symptomen kann über eine Nasensonde Sauerstoff (2–4 l/O₂/min) verabreicht werden. Bei abnormen Atemmustern oder Aspirationsgefahr muss die endotrachiale Intubation erwogen werden (7).

EKG Monitoring

Dieses dient zur frühen Erkennung kardialer Schlaganfallursachen oder kardial bedingter Komplikationen (z.B. Vorhofflimmern, Myokardinfarkt) (7).

Blutdruckregulation

Studien konnten in bis zu 84% der SchlaganfallpatientInnen erhöhte Blutdruckwerte nachweisen, welche sich aber in den ersten Tagen meist spontan wieder normalisierten (74). Das Absinken des Blutdrucks in der Akutphase sollte jedenfalls vermieden werden. So ist eine Therapie in den ersten Stunden nach Schlaganfall erst bei systolischen Werten >220mmHg und diastolischen Werten >120mmHg einzuleiten. Ausnahmen gibt es bei Vorliegen einer bestehenden oralen Antikoagulation, einer stattgehabten akuten Rekanalisationstherapie (intravenöse Thrombolyse oder mechanische Thrombektomie) oder bei Begleiterkrankungen wie einem akuten Myokardinfarkt oder hochgradiger Herzinsuffizienz. In diesen Fällen sind ausgeprägte Blutdruckerhöhungen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen (u.a. zerebrale Blutungen, akute kardiale Dekompensation) vergesellschaftet (7, 39).

Glukosespiegel

Es gibt Hinweise dafür, dass vor allem hyperglykämische aber auch hypoglykämische Blutzuckerwerte bei Nicht-DiabetikerInnen die Prognose nach einem Schlaganfall verschlechtern (75, 76). Sowohl Hypoglykämie (< 60 mg/dl) als auch Hyperglykämien (> 200 mg/dl) sollen deshalb therapiert und weiter überwacht werden (7, 39) .

Hyperthermie

Eine Körpertemperatur > 37,5° C soll antipyretisch behandelt werden, da sie zu einer Ausdehnung des Infarktareals führen kann, was wiederum mit einer schlechteren Prognose verknüpft ist (7).

2.4.2 Spezifische Rekanalisationstherapie

Thrombolyse

Im Jahr 1995 konnte in der *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) Study erstmals die Wirkung der intravenösen Verabreichung von rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) gezeigt werden, welche so die erste kausale Behandlungsform für PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall darstellte (77). Nachdem die Zulassung zunächst nur für den Zeitraum bis 3 Stunden nach Symptombeginn erfolgte, konnten Studien in den Jahren 2008 und 2009 zeigen, dass PatientInnen bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn von dieser Behandlung profitieren (78, 79). Seither stellt die i.v. Thrombolyse innerhalb dieses Zeitfensters eine anerkannte Therapieoption dar und ist in Europa seit 2011 bis 4,5h nach Symptombeginn zugelassen (1, 39).

Durch die Therapie mit rtPA (Actilyse®) können Blutgerinnsel aufgelöst werden, allerdings besteht auch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Deshalb gibt es für die Anwendung von Actilyse® diverse Einschränkungen wie z.B.:

- größere Operationen oder schwere Traumen innerhalb der vergangenen 3 Monate
- Intrakranielle Blutung
- Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³
- Erhöhtes Blutungsrisiko (bekannte hämorrhagische Diathese, wirksame Einnahme oraler Antikoagulantien mit INR > 1,7; aPTT > 45 Sekunden)
- Nicht kontrollierbarer systolischer Blutdruck über 185 bzw. diastolischer Blutdruck über 110mmHg (80)

Nach *Khandelwal et al.* ging aus verschiedenen Studien hervor, dass bei weniger als 3% der PatientInnen mit akutem Schlaganfall die i.v. Thrombolyse zum Einsatz

kommt und dass die Erfolge bei jenen mit einem Verschluss in einem großen hirnversorgenden Gefäß oder bei schwerer Symptomatik gering sind (81). Nach aktuellen Leitlinien der *Österreichischen Schlaganfallgesellschaft* (ÖGSF) wird 0,9mg rtPA/kg Körpergewicht verabreicht, davon 10% als Bolus und der Rest über eine Stunde intravenös. Die maximale Dosis beträgt 90mg (82).

Um die Effektivität der Thrombolyse vor allem für jene PatientInnen zu erhöhen, die von einer LVO („large-vessel-occlusion“) und schwerwiegenden Ausfällen betroffen sind, wurde 1998 im Rahmen der *PROACT II* Studie untersucht, inwiefern dies durch direkte intraarterielle Applikation von rekombinanter Pro-Urokinase als Thrombolytikum bei Mediaverschluss zu erreichen ist. Die Autoren zeigten in ihrer Untersuchung, dass PatientInnen, die neben niedrig dosiertem Heparin auch 9mg intraarteriell applizierter rekombinanter Pro-Urokinase bekommen hatten (Mediane Zeit 5,3h nach Symptombeginn), nach drei Monaten mit 58% höherer Wahrscheinlichkeit wenige oder gar keine neurologische Defizite behalten hatten (83). Weitere Studien, welche eine höhere Rekanalisationsrate aber auch ein höheres Risiko für intrazerebrale Blutungen zeigten, folgten (81). In Europa ist die Pro-Urokinase nicht verfügbar und die intraarterielle Thrombolyse auch nicht zugelassen (7).

Mechanische Thrombektomie

Im Jahr 2004 wurde erstmals eine Methode von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen, die es ermöglicht den Thrombus direkt aus dem betroffenen Gefäß zu entfernen. Hierbei handelte es sich um das „Mechanical Embolus Removal In Cerebral Ischemia“ (MERCİ) Device. Über die A. femoralis wird dazu ein Nitinol-Draht bis durch den Thrombus vorgeschoben, entfaltet und das nun helical geschraubte MERCİ System zusammen mit dem Thrombus aus dem Gefäß entfernt (81, 84).

Im MERCİ Trial, bei dem PatientInnen mit Großgefäßverschluss innerhalb von 8 Stunden nach Syptombeginn thrombektomiert wurden, konnte mithilfe des MERCİ Retrieval Systems eine Rekanalisationsrate von 48% erzielt werden (84). Ein solches mechanisches System hat jedoch den Nachteil, dass es distal des Verschlusses ansetzt. Dafür müssen zunächst Draht und Katheter den Ort des Verschlusses mit passieren, wodurch die Gefahr besteht das Gefäß zu perforieren oder Teile des Thrombus abzulösen (85).

Es folgte das Penumbra-Stroke System, welches 2008 zugelassen wurde und mittels Thromboaspiration in gleichnamiger Studie in 81,6% der untersuchten PatientInnen zur erfolgreichen Gefäßrekanalisation (TIMI 2 oder 3) führte (81). Bei diesem System wird der Thrombus zunächst mit einem speziellen Mikrodraht zerkleinert und anschließend in den flexiblen Aspirationskatheter eingesogen. Dadurch, dass dieses System ausschließlich am vorderen Thrombusende ansetzt, ist die Behandlung langstreckiger Verschlüsse leichter möglich (86).

Diese beiden Systeme stellten einen wichtigen Durchbruch in der Behandlung von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall dar - die Rekanalisationsraten waren deutlich höher als jene in der *PROACT II* Studie. Allerdings zeigte nur ein kleiner Anteil der PatientInnen im weiteren Verlauf ein gutes neurologisches Outcome. Das "Functionally Independent Outcome" (FIO) betrug im MERCI Trial: 27,7% und im Penumbra Stroke Trial: 25% (81).

Den nächsten Entwicklungsschritt stellten sogenannte Stent-Retriever dar. Hierbei handelt es sich um selbst-expandierende Stents, welche zunächst mittels Mikrokatheter durch den Thrombus geführt werden. Der entfaltete Stent besteht aus einem maschenartig geformten Draht-Gerüst, welches den Thrombus nach kurzer Zeit über die gesamte Länge im Stent fixiert. Dadurch ist das Risiko, den Thrombus zu fragmentieren oder Seitenäste durch gelöste Thrombus-Bestandteile zu verschließen geringer, als bei den meisten bis dahin bekannten mechanischen Retrieval-Systemen. Anschließend wird der Stent zusammen mit dem Thrombus unter zusätzlicher Anwendung von Aspiration entfernt - dies verhindert die Verschiebung und Fragmentierung des Thrombus während des Rückzugs. Somit kann der Blutfluss durch dieses System nach Entfernung des Thrombus sofort wiederhergestellt werden (81, 85). Der am häufigsten verwendete Stent-Retriever ist derzeit das Solitaire-Device (1).

Abbildung 8 zeigt einen Solitaire Stent- Retriever (A, B) sowie einen Trevo Stent (C).

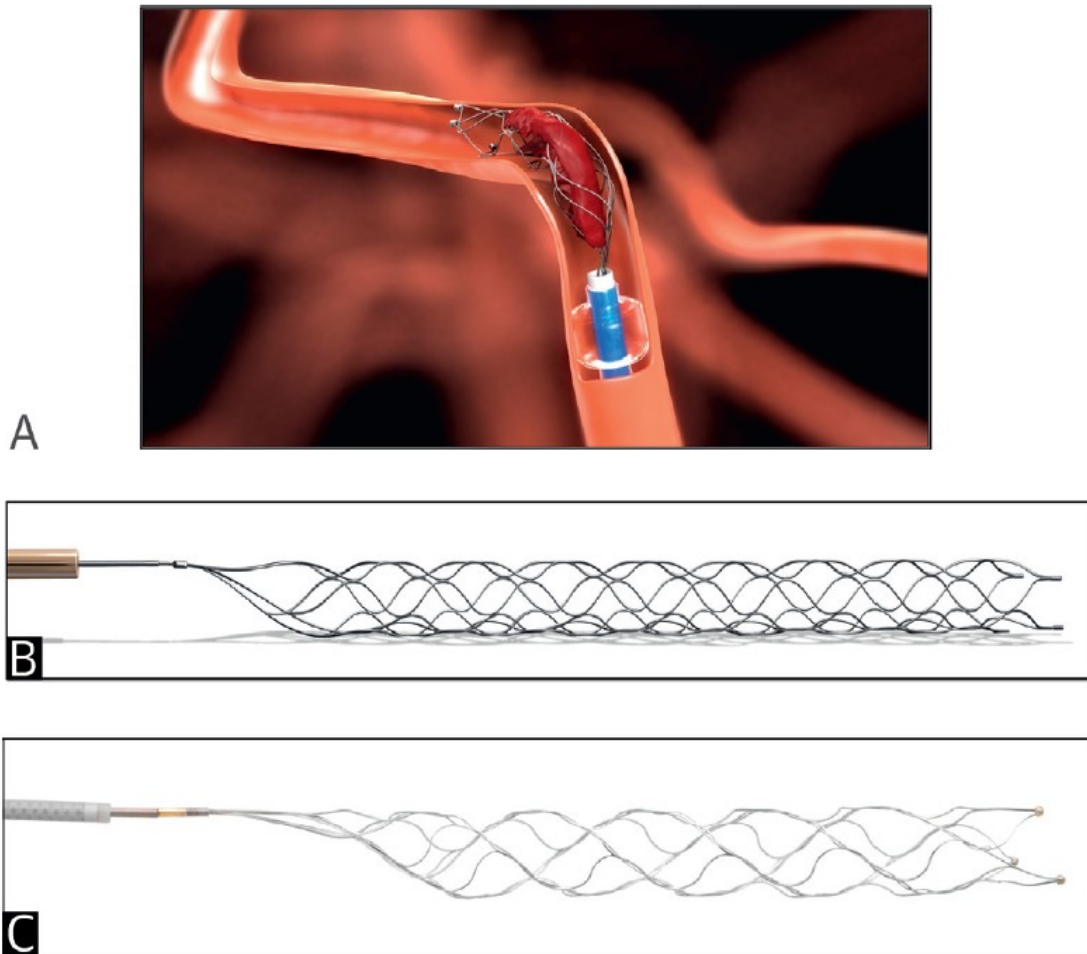


Abbildung 8 - Solitaire (B) und Trevo (C) Stent Retriever (81)

In fünf multizentrischen, randomisierten klinischen Studien (*MR CLEAN*, *ESCAPE*, *EXTEND IA*, *SWIFT-PRIME* und *REVASCAT*) konnte die Überlegenheit der Kombination von endovaskulärer Therapie und Thrombolysetherapie gegenüber der singulären Thrombolysetherapie bei Verschlüssen von großen hirnversorgenden Gefäßen der vorderen Zirkulation (Carotisstromgebiet) gezeigt werden (87-91).

Insgesamt 85% der PatientInnen wurden in diesen fünf Studien zunächst mit i.v. rtPA behandelt, weshalb die mechanische Thrombektomie grundsätzlich als ergänzende Therapie zu betrachten ist. Solange keine Kontraindikationen für eine Thrombolyse bestehen und weniger als 4,5 Stunden seit Symptombeginn vergangen sind, ist daher die intravenöse rtPA Verabreichung, auch bei nachfolgender endovaskulärer Therapie im Sinne eines „Bridging-Konzepts“ indiziert (1, 92).

Die Evaluierung mittels CTA oder MRA ist daher so früh wie möglich durchzuführen, um festzustellen ob eine endovaskuläre Therapie indiziert ist (1). Je ausgedehnter sich Infarktfrühzeichen in der zerebralen Bildgebung darstellen (über den ASPECT-Score definiert), umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die mechanische Thrombektomie positiv auf den klinischen Verlauf auswirken wird (93). Grundsätzlich ist die Durchführung innerhalb von sechs Stunden nach Symptombeginn angezeigt, wobei aktuell bildgebungs-gestützte Konzepte evaluiert werden (Perfusion/Diffusion-Mismatch), um in Sonderfällen auch nach dieser Zeitspanne sowie bei unklarem Symptombeginn sinnvolle Therapien durchführen zu können (1).

Die rekanalisierende Therapie mit Stent-Retrievern stellt mit einer „number needed to treat“ von 3–8 für das Erreichen funktioneller Unabhängigkeit nach 3 Monaten eine sehr effektive Behandlungsmethode dar. Sie wird von interventionellen NeuroradiologInnen an derzeit (2017) 11 Standorten innerhalb Österreichs durchgeführt. (93).

Unmittelbar im Anschluss an die Mechanische Thrombektomie wird eine DSA zur Überprüfung des Interventionserfolges durchgeführt. Zur Klassifizierung wird der „Thrombolysis In Cerebral Infarction“ (TICI) Score verwendet (94).

TICI Score

Der TICI Score stellt eine Modifikation des „Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI) Score dar, welcher für die angiografische Quantifizierung des Reperusionsgrades nach Myokardinfarkt entwickelt worden war (95).

Mit dem vermehrten Aufkommen von Studien zur Rekanalisation nach akutem ischämischem Schlaganfall, wurde 2003 von *Higashida et al.* der TICI Score publiziert (94). In ursprünglich vier Kategorien konnte damit die Gefäßrekanalisation im Rahmen der Angiografie direkt im Anschluss an die Therapie graduiert werden. Erfasst werden hierfür sowohl die Perfusion am Ort des Verschlusses, als auch die Auswirkungen auf die nachgeschaltete Hirndurchblutung (85, 95). Da die ursprünglichen 4 Kategorien des TICI Scores kaum eine Differenzierung zwischen unterschiedlich guten Rekanalisationsergebnissen zuließen, wurde er von *Noser et al.* überarbeitet und die Kategorie 2c hinzugefügt, welche definiert war als „beinahe komplette

Reperfusion ohne sichtbaren Thrombus, jedoch mit verzögertem Kontrastmittel „run-off“ (96, 97). In dieser Arbeit wird der revised TICI Score verwendet der in Kapitel 3.1 erläutert wird (97).

2.4.3 Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall

Ein akuter Schlaganfall stellt auch nach erfolgreicher Behandlung einen Risikofaktor für die Entwicklung verschiedener Folgeerkrankungen dar. Schon während der endovaskulären Intervention selbst kann es zu Problemen kommen, wie arterieller Perforation/ Gefäß-Dissektion, allergischen Reaktionen durch das verabreichte Kontrastmittel oder die anästhetischen Maßnahmen (98).

Nach der Therapie können beispielsweise Pneumonie, Harnwegsinfekt, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie auftreten. Auch kardiale Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sind möglich. Ein angepasstes Therapiemanagement an der Stroke Unit stellt den wichtigsten Faktor zur Prävention genannter Komplikationen nach Schlaganfalltherapie dar (7).

Zerebrale Komplikationen nach mechanischer Thrombektomie sind vielfältig und können während oder nach der Intervention auftreten und durch diese bedingt oder davon unabhängig sein. Mögliche Schäden infolge der Wiederherstellung der Perfusion nach erfolgreicher mechanischer Rekanalisationstherapie konnten mittels TCD Sonografie und MR-Perfusionsmessungen in rezenten Studien festgestellt werden. In diesen zeigten sich Strömungsbeschleunigungen und Hyperperfusionen in ipsilateral zum intervenierten Gefäßverschluss liegenden Gefäßabschnitten (99, 100).

Hyperperfusionssyndrom

Das in erster Linie nach Thrombendarteriektomie bzw. Carotisstenting bekannte Hyperperfusionssyndrom ist eine seltene Komplikation, geht mit zerebralen Blutungen und Ödembildung einhergeht. Dieses Syndrom, welches auch als potenzielle Komplikation von Thrombolyse und endovaskulärer Schlaganfalltherapie beschrieben wird, ist klinisch charakterisiert durch ipsilaterale Kopfschmerzen, epileptische Anfälle und fokale neurologische Defizite (101).

Unter physiologischen Bedingungen wird die zerebrale Perfusion bei Blutdruckwerten zwischen 60-160mmHg konstant gehalten. Dies wird durch die Mechanismen der zerebralen Autoregulation ermöglicht (102). Diese gewährleistet einen weitgehend gleichbleibenden zerebralen Blutfluss (Cerebral Blood Flow, CBF) unabhängig vom zerebralen Perfusionsdruck (Cerebral Perfusion Pressure, CPP) (103). Im Rahmen eines akuten ischämischen Schlaganfalls kommt es zur Bildung von freien Radikalen. Diese wurden wiederum mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke auf dem Boden mikrovaskulärer und endothelialer Schädigung nach Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes und Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses (Reperfusion) assoziiert. Dadurch bedingt wird eine Vasodilatation der Arteriolen vermutet, womit eine Steigerung des zerebralen Blutflusses (Hyperperfusion) einhergeht und es im Sinne einer gegenseitigen negativen Verstärkung (Circulus vitiosus) zu einer weiteren Störung der Autoregulation kommt (101).

PatientInnen mit Zeichen der zerebralen Hyperperfusion nach mechanischer Thrombektomie, scheinen auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hämorrhagischer Infarkttransformierungen aufzuweisen (99).

Postinterventionelle intrazerebrale Blutungen

Eine bedeutende Komplikation, welche auch in dieser Arbeit dokumentiert und untersucht wurde, ist das Auftreten von intrazerebralen Blutungen (ICH).

Es handelt sich um eine der schwerwiegenden Komplikationen nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie. Eine ICH kann während der Intervention oder bis 72h danach auftreten und ist mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert (98). Ihre Entstehung kann mechanisch oder infolge von Blutdruckschwankungen verursachten Verletzungen an der Gefäßwand bedingt sein, durch die postinterventionelle Reperfusion, welche zu einer Ruptur der nekrotischen Gefäßwand führen kann, sowie durch herabgesetzte Blutgerinnungsmechanismen infolge der therapeutischen Anwendung von thrombolytischen oder gerinnungshemmenden Substanzen (104). Des Weiteren korrelieren das Vorliegen von schweren Infarkten und Diabetes Mellitus mit dem ICH Risiko (98).

Die intrazerebrale Blutung wird nach der „Heidelberg Bleeding Classification“ in hämorrhagische Infarkttransformierungen und parenchymale Blutungen unterteilt. Während hämorrhagische Transformierungen meist keinen direkten negativen Einfluss auf den klinischen Zustand der PatientInnen haben, führen hingegen Parenchymblutungen, insbesondere solche die mehr als 30% des Infarktareals einnehmen, häufig zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik (NIHSS-Erhöhung ≥ 4 Punkte) (105).

Zerebraler Vasospasmus und Stenose

Fokale Strömungsbeschleunigungen im intervenierten Gefäßabschnitt können durch eine residuelle Stenose oder einen lokalen Vasospasmus bedingt sein. Ein Vasospasmus ist eine gefürchtete Komplikation nach subarachnoidalen Blutungen, wurde jedoch auch nach endovaskulärer Intervention bei SchlaganfallpatientInnen beobachtet (106). Seine Entstehung kann durch die Manipulation mit dem Katheter Device im Gefäß erklärt werden (98).

2.4.4 Frühe Sekundärprophylaxe

Zur Vermeidung weiterer ischämischer Ereignisse wird in den aktuellen Leitlinien der ÖGSF die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers innerhalb von 24-48 Stunden nach dem ischämischen Ereignis empfohlen. Dieses soll lebenslang eingenommen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (Acetylsalizylsäure 50–300 mg, Clopidogrel 75 mg, Acetylsalizylsäure 2 x 25 mg + Dipyridamol 2 x 200 mg in retardierter Form) (107).

Bei PatientInnen, bei denen ein Vorhofflimmern besteht, wird - unter Berücksichtigung von eventuellen Kontraindikationen - eine orale Antikoagulation empfohlen. Hierfür können Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) verwendet werden (107). Des Weiteren sollen im Bedarfsfall eine lipidsenkende und eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden (Zielwert: Low Density Lipoprotein < 100 mg/dl, Blutdruck <140/90 mmHg) (108).

2.4.5 Prognose nach ischämischem Schlaganfall

Rund ein Viertel der SchlaganfallpatientInnen ist funktionell stark beeinträchtigt, die Rehabilitation beginnt deshalb bereits nach der Akuttherapie noch auf der Stroke Unit (Phase A). Die Ziele der rehabilitativen Maßnahmen sind abhängig von der Schwere der Schädigung, die nach der Therapie bestehen bleibt und wird auch maßgeblich von individuellen Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Komplikationen etc. beeinflusst (109).

Für die Prognose und damit den Zustand der Betroffenen nach einem akuten Schlaganfall spielen folgende Faktoren eine entscheidende Rolle:

- Initialer Schweregrad der Symptome
- Lokalisation des Verschlusses
- Ausmaß des Infarktes (53)

Auch nach erfolgreicher Rekanalisation weist nur rund die Hälfte (49%) ein gutes klinisches Outcome (mRS<3) auf. *Linfante et al.* beschrieben in ihrer Studie Faktoren, die trotz guter Rekanalisation (TICI >2c) zu einem ungünstigen Outcome nach 90 Tagen beitragen. Zu diesen gehören:

- Alter > 80 Jahre
- NIHSS > 17
- Diabetes Mellitus
- keine zusätzliche Therapie mit i.v. rtPA
- mehr als drei Rekanalisationsversuche
- anderer Gefäßverschluss als M1/M2 (110)

Nur etwa 14% der PatientInnen sind nach einem Schlaganfall wieder uneingeschränkt in der Lage ihren Alltag zu meistern. Immerhin 25-50% benötigen zumindest in manchen Belangen Unterstützung. Etwa die Hälfte bleibt lebenslang auf Hilfe angewiesen (111).

Eine Vorhersage über das erwartete Outcome sollte in der subakuten Phase, etwa 1-3 Wochen nach dem Ereignis erfolgen, um Betroffene und ihre Angehörige auf

eventuelle bleibende Einschränkungen und deren Folgen vorzubereiten. Auch gilt es realistische Ziele für die Therapie und Rehabilitation zu definieren und die häusliche Umgebung, Unterbringung und Betreuung entsprechend zu adaptieren (112). Eine einfache Möglichkeit zur Prognoseabschätzung stellt beispielsweise der NIHSS Score dar (113). Auch bildgebende Verfahren spielen in der hyper- und subakuten Phase in Zusammenschau mit den individuellen klinischen Daten eine Rolle (112).

Da ischämisch geschädigtes zerebrales Gewebe bei erwachsenen Menschen nicht nachgebildet wird, hängt die Wiederherstellung von neurologischen Funktionen von der neuronalen Plastizität des Gehirns ab. Diese beschreibt die Fähigkeit, neuronale Strukturen in Abhängigkeit ihrer Verwendung umzubauen, wodurch verlorene Funktionsmechanismen nach einem Schlaganfall potentiell kompensiert werden können (112).

Die Prognose und Genesung nach einem Schlaganfall ist sehr komplex und von einer Reihe von Faktoren und Parametern abhängig. Unter Berücksichtigung der individuellen Situation, klinischer Daten sowie unter Einbezug von bildgebenden Verfahren lässt sich der Verlauf ungefähr abschätzen.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Studie festzustellen, ob mittels TCD Sonografie zusätzliche Informationen über die zerebralen Strömungsverhältnisse nach mechanischer Thrombektomie und mögliche Zusammenhänge zum Auftreten von postinterventionellen Komplikationen gewonnen werden können. Des Weiteren soll der weitere klinische Verlauf unter Berücksichtigung der gewonnen Erkenntnisse beleuchtet werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden alle ischämischen SchlaganfallpatientInnen untersucht, welche zwischen 2010 und 2018 an der Universitätsklinik Graz nach endovaskulärer Rekanalisationstherapie aufgrund eines akuten Großgefäßverschlusses der vorderen Zirkulation stationär aufgenommen worden waren.

Klinische Daten konnten dazu aus der prospektiv geführten medizinischen Datenbank „Research, Documentation and Analysis“ (RDA) gewonnen werden, in der alle an der Universitätsklinik Graz durchgeführten mechanischen Thrombektomien dokumentiert sind (**Abbildung 9**). Dadurch konnten die PatientInnen anhand von demographischen Daten, zerebrovaskulären Risikofaktoren, Charakteristik der endovaskulären Behandlung, postinterventionellen Komplikationen und der Prognose nach dem Schlaganfall charakterisiert werden.

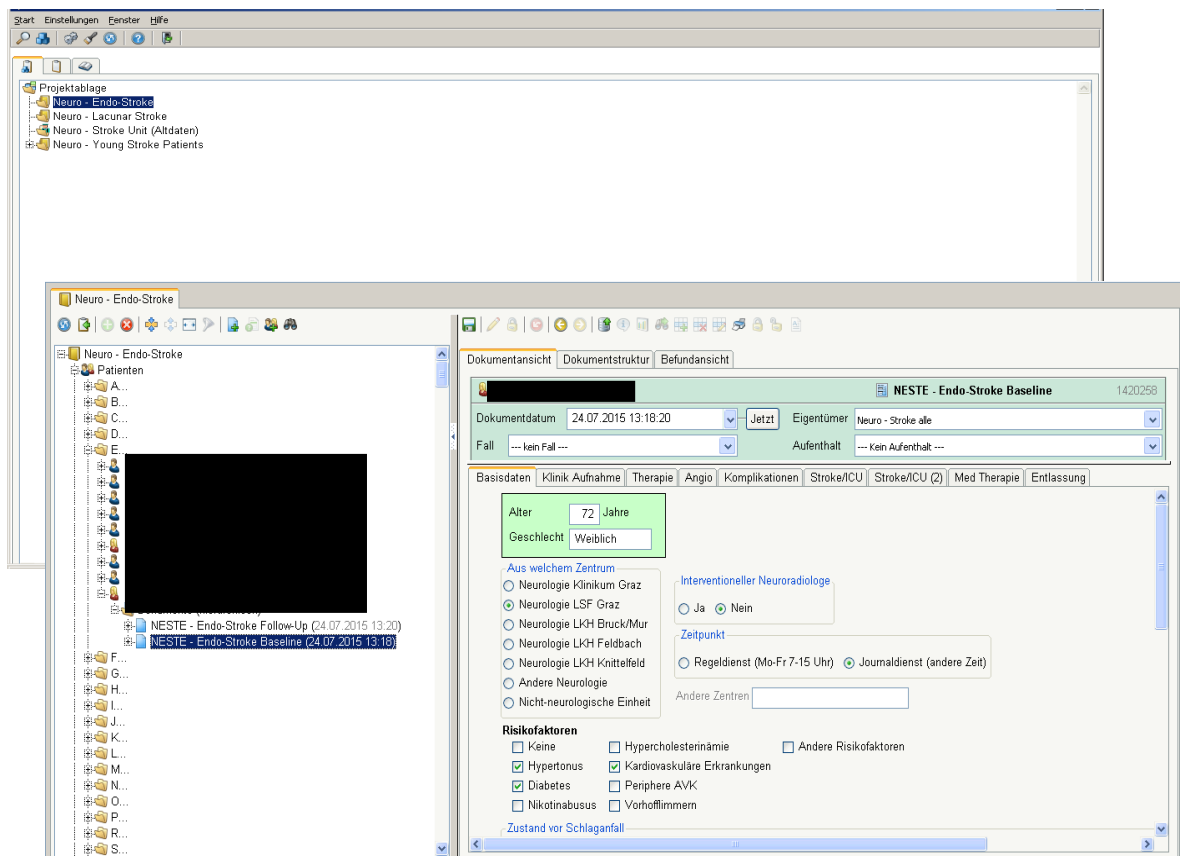


Abbildung 9 – Screenshot aus der Datenbank “Research, Documentation and Analysis (RDA)”

Die bestehenden Daten wurden zunächst auf Vollständigkeit geprüft und im Bedarfsfall um Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ (Medical Documentation and Communications System) ergänzt. In diesem System werden PatientInnendaten aller zur KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.) gehörenden Krankenhäuser sowie von externen Krankenhäusern und ÄrztInnen angeforderte Befunde gespeichert.

Limitationen stellten hierbei Befunde oder Untersuchungen dar, welche initial nicht in zur KAGes zugehörigen Krankenhäusern erhoben beziehungsweise durchgeführt worden waren (z.B. initiales Labor) und deshalb nicht berücksichtigt werden konnten. In den **Tabellen 5** und **6** ist schematisch dargestellt, welche Basischarakteristika, Aufnahmebefunde und Ergebnisse der diagnostischen Maßnahmen erfasst wurden.

Basischarakteristika & Aufnahme			
Demografie	Zerebrovaskuläre Risikofaktoren	Medikation bei Aufnahme	Klinische Parameter bei Aufnahme
Geschlecht	Arterieller Hypertonus	Orale Antikoagulantien	mRS (Modified Rankin Scale)
Alter	Nikotinabusus	Thrombozytenaggregationshemmer	NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)
	Vorhofflimmern		
	Diabetes		
	Hypercholesterinämie		

Tabelle 5 – Basischarakteristika & Aufnahme

Diagnostik	
Initiale Bildgebung	Stroke Typ (wenn kein Ereignisbeginn bekannt)
Computertomografie	Wake up stroke
Magnetresonanztomografie	Stroke of unknown onset
Lokalisation Gefäßverschluss	Infarktgröße
M ₁	< 1/3 A. cerebri Media (ACM) Stromgebiet
M ₂	1/3 – 2/3 ACM Stromgebiet
Distaler ACI Verschluss	> 2/3 ACM Stromgebiet
T-Gabelverschluss	

Tabelle 6 – Diagnostik

Mechanische Thrombektomie			
Angiografie	Devices	Stenosen	Rekanalisation
Datum	Anzahl	Prä-interventionelle	Datum
Uhrzeit	Art (Solitaire, MERCI, Penumbra,..)	Tandem-Stenose (≥70%)/-Verschluss	Uhrzeit

Tabelle 7 – Mechanische Thrombektomie

Tabelle 7 zeigt, welche Parameter in Hinblick auf die endovaskuläre Therapie erhoben wurden. Sofern rtPA (*Actilyse*®) als Bridging-Therapie verabreicht worden war, wurden Dosis und Verabreichungszeitpunkt dokumentiert.

Die endovaskuläre Behandlung wurde zumeist unter Allgemeinnarkose durch interventionelle NeuroradiologInnen der Universitätsklinik Graz durchgeführt. Der Zugang erfolgte zumeist über die A. femoralis; für die Thrombektomie wurden Aspirations-Systeme oder Stent Retriever verwendet.

Das Ergebnis der endovaskulären Therapie wurde unmittelbar im Anschluss an die Behandlung mittels DSA unter Verwendung des TICI Scores quantifiziert, dessen Kategorien nachfolgend dargestellt sind (**Tabelle 8**).

Unter Berücksichtigung bestehender Literatur wurde eine erfolgreiche Rekanalisation als TICI 2b oder höher eingestuft (114).

Grad 0	Keine Perfusion und kein antegrader Fluss nach dem Verschluss
Grad 1	Penetration aber keine Perfusion. Penetration des Kontrastmittels nach der ursprünglichen Okklusion, aber nur geringe Füllung des ursprünglichen Perfusionsgebietes
Grad 2a	Partielle Perfusion mit inkompletter Füllung der distalen Gefäßäste mit < 50% des dargestellten Gebietes
Grad 2b	Perfusion mit inkompletter Füllung der distalen Gefäßäste mit ≥50% des dargestellten Gebietes
Grad 2c	Beinahe komplette Perfusion abgesehen von verlangsamtem Fluss in distalen kortikalen Ästen bzw. Darstellung kleiner distaler kortikaler Emboli
Grad 3	Volle Perfusion mit normaler Füllung aller distalen Äste

Tabelle 8 - Thrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) Score (97)

Nach Beendigung des Eingriffs erfolgte eine Verlegung auf die Stroke Unit bzw. die neurologische Intensivstation bei noch intubierten und beatmeten PatientInnen. Der Zielblutdruck lag unter 180/105 mmHg, eine neuroradiologische Kontrolluntersuchung mittels zerebraler MRT oder CT wurde innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention durchgeführt.

3.2 Transkranielle Duplexsonografie

Bei allen in diese Studie aufgenommenen PatientInnen wurde entsprechend der Einschlusskriterien eine neurosonografische Untersuchung innerhalb von 72 Stunden nach der Intervention durchgeführt. Diese erfolgte an der Stroke Unit des Universitätsklinikum Graz durch erfahrene Neuro-SonografenInnen (RadiologietechnologInnen). Es wurde ein „Vivid E9“ oder „Vivid I“ Gerät von GE-Healthcare (Chalfont St. Giles, England) verwendet. Die Flusssignale der ACM wurden über ein transtemporales Schallfenster mit einer Eindringtiefe von < 54mm unter Verwendung von 3.3-3.6 MHz Schallkopfsonden abgeleitet. Für die Analyse wurde das niedrigste Flussignal, welches auf eine weiterhin bestehende Stenose hinweisen könnte, auf der ipsilateralen Seite zur Intervention herangezogen (115). War die Ableitung über das transtemporale Fenster nicht möglich (17%), wurde Kontrastmittel appliziert (SonoVueTM: Bracco Imaging, Milan, Italien). Die gewonnenen Daten wurden via „Philips IntelliSpace Cardiovascular“ (Wien, Österreich), einem Management und Informationssystem für sonografische Daten, gespeichert. Die retrospektive Analyse erfolgte mittels „EchoPac“, einem speziellen Programm von GE-Healthcare, mit dessen Hilfe Bilddaten im Raw-Format nachträglich bearbeitet bzw. Messungen durchgeführt werden können (**Abbildung 10**).

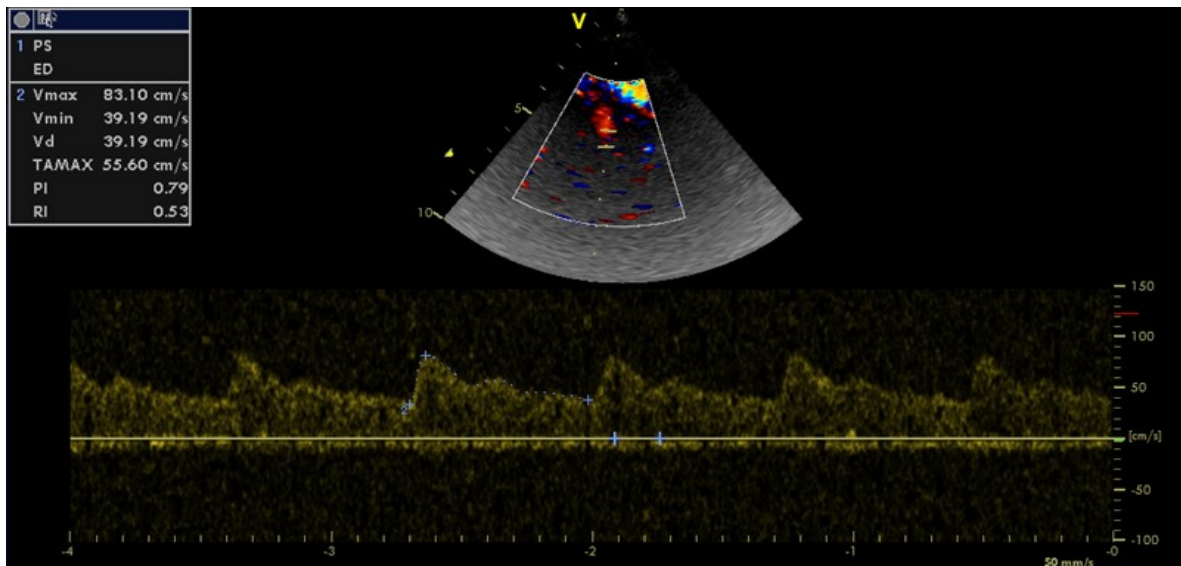


Abbildung 10 - Darstellung des sonografischen Bildmaterials mit "EchoPac" und Ermittlung der Flussparameter

Anhand des Flussprofils konnten so die diastolische und systolische Flussgeschwindigkeit, sowie der mittlere Fluss der ipsilateralen als auch der kontralateralen ACM ermittelt werden. Aus diesen Werten erfolgte die Berechnung des PI. Des Weiteren wurde der „Mean Blood Flow Velocity Index“ (MFVI) der ACM aus den mittleren Flussgeschwindigkeiten der ipsi- und kontralateralen Seite berechnet.

$$\text{MFVI} = \frac{\text{ACM Mean Flow Velocity (ipsilateral)}}{\text{ACM Mean Flow Velocity (kontralateral)}}$$

Berechnungsbeispiel:

ACM_Mean_ipsilateral = 57,0 cm/s

ACM_Mean_kontralateral = 49,0 cm/s

$$\text{MFVI} \approx 57,0 / 49,0 \rightarrow \text{MFVI} \approx 1,16$$

3.2.1 Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) Score

Der TIBI Score wurde in Folge aus den ermittelten Messwerten anhand der Publikation von *Demchuk et al.* ermittelt (**Tabellen 9** und **Abbildung 11**). Die Beurteilung erfolgte ohne vorherige Kenntnis der angiografischen Ergebnisse. PatientInnen mit einer hochgradigen Stenose der kontralateralen ACI oder ACM (>70%) wurden in dieser Studie nicht eingeschlossen.

Da der TIBI Score die Flussparameter auf der Seite der Intervention mit jenen der nicht behandelten vergleicht, wäre durch das Vorliegen einer hochgradigen Stenose auf der als Referenz herangezogenen (kontralateralen) Seite eine Rest- oder Re-stenose falsch klassifiziert worden.

Grad 0: Fehlend	Definiert durch das Fehlen von regelmäßigen, pulsatilen Flusssignalen trotz unterschiedlich starkem Hintergrundrauschen
Grad 1: Minimal	<ul style="list-style-type: none"> • systolische Spitzen verschiedener Geschwindigkeiten und Dauer • Fehlender diastolischer Fluss in jedem Zyklus, basierend auf visueller Beobachtung von Phasen mit fehlendem diastolischen Fluss während der Enddiastole. • Rückfluss während der Diastole ("reverberating flow") ist als minimaler Fluss zu werten
Grad 2: Stumpf	<ul style="list-style-type: none"> • Abgeflachte systolische Flussbeschleunigung von variabler Dauer (verglichen mit Kontrollseite) • positive enddiastolische Geschwindigkeit und $PI < 1,2$
Grad 3: Gedämpft	<ul style="list-style-type: none"> • Normale systolische Flussbeschleunigung • Positive enddiastolische Geschwindigkeit • Verminderte mittlere Flussgeschwindigkeit (MFV) um > 30% gegenüber der Kontrollseite
Grad 4: Stenotisch/ Hyperperfusion	<ul style="list-style-type: none"> • MFV > 80 cm/s UND Flussgeschwindigkeits-Differenz > 30% im Vergleich zur Kontrollseite <p><u>Oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn auf betroffener - und Vergleichsseite die MFV < 80 cm/s aufgrund von niedrigen enddiastolischen Geschwindigkeiten ist: MFV > 30% im Vergleich zur Kontrollseite UND Zeichen für Flussturbulenzen
Grad 5: Normal	< 30% Unterschied der MFV gegenüber der Kontrollseite

Tabelle 9 – TIBI Score nach Demchuk et al. (3)

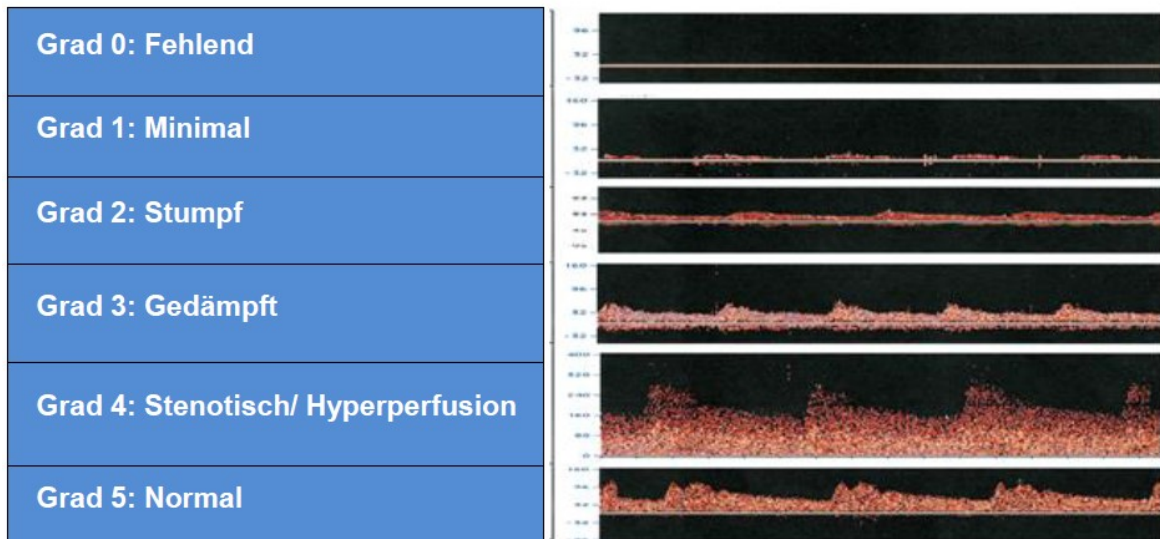


Abbildung 11 - Flussprofile und zugeordneter TIBI score (3)

3.3 Komplikationen & Prognose nach endovaskulärer Schlaganfalltherapie

Eine Verschlechterung des Zustandes der PatientInnen im weiteren Verlauf wurde dokumentiert und mittels NIHSS quantifiziert. Ebenso wurden Komplikationen wie eine Subarachnoidalblutung (SAB), eine intrazerebrale Blutung (ICH) oder ein erneuter Verschluss des intervenierten Gefäßes und das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls erfasst. Eine aufgetretene ICH wurde durch Anwendung der „Heidelberg Bleeding Classification“ beurteilt (**Abbildung 12**) (105). Sie wurde als symptomatisch gewertet, wenn sich der Zustand der PatientInnen verschlechterte. Dies war wiederum definiert als eine Zunahme des NIHSS von > 2 Punkten in einer Kategorie oder um >4 Punkten insgesamt (100, 105).

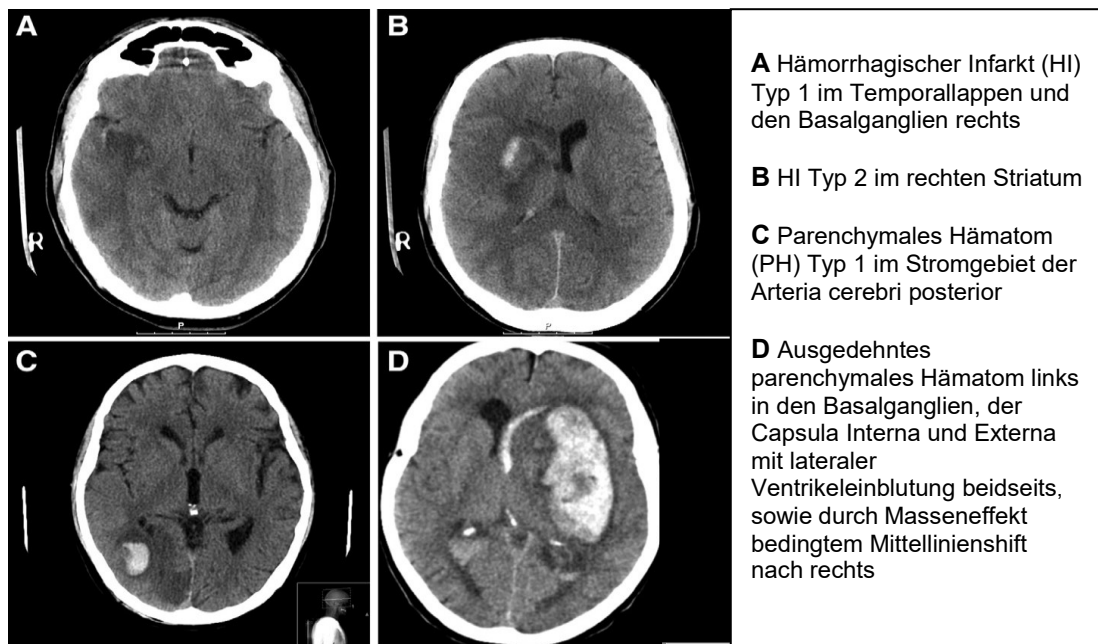


Abbildung 12 – Heidelberg Bleeding Classification (105)

Mit Hilfe der „modifizierten Rankin Skala“ (mRS) wurde der klinische Zustand der PatientInnen nach der Therapie sowohl bei Entlassung von der Stroke Unit als auch im Follow-up nach 3 Monaten an der Schlaganfallambulanz evaluiert (**Tabelle 10**). Ein mRS zwischen 0-2 wurde gemäß der gängigen Literatur als gutes funktionelles Ergebnis gewertet (116). Die Evaluierung erfolgte wenn möglich persönlich oder, wenn nicht möglich, telefonisch - mit den PatientInnen selbst, ihren Angehörigen oder behandelnden ÄrztInnen.

mRS 0	Keine Symptome.
mRS 1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
mRS 2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
mRS 3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
mRS 4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
mRS 5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
mRS 6	Tod infolge des Schlaganfalls

Tabelle 10 - Modified Rankin Scale (mRS) (116)

3.4 Ein-und Ausschlusskriterien

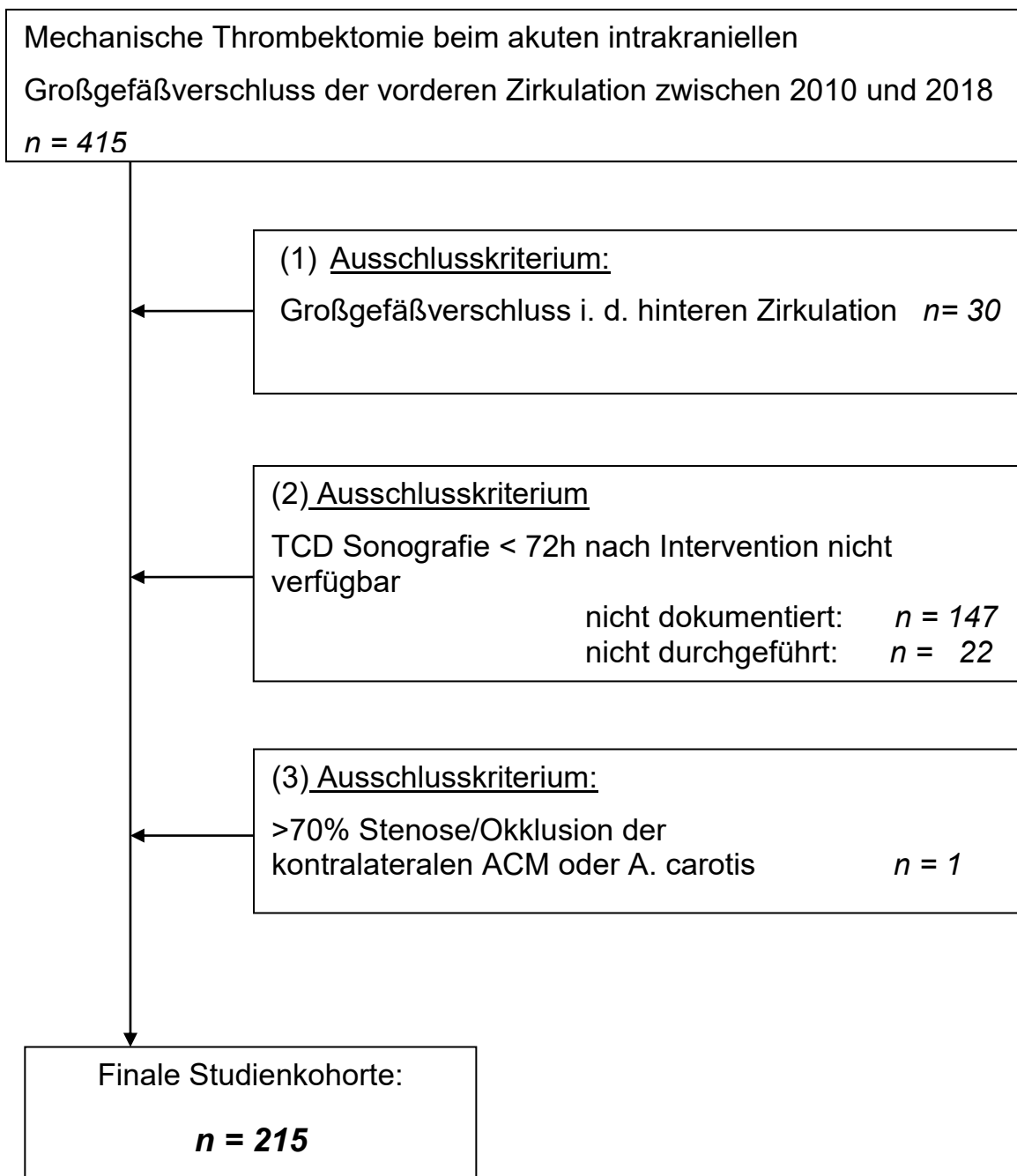


Abbildung 13 – Ein-und Ausschlusskriterien

3.5 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit der Statistik- Software IBM SPSS (Statistical Package of Social Sciences) Statistics analysiert. Diese konnte in der 23. Programmversion genutzt werden.

Zur Beschreibung der Studiengruppe wurden primär deskriptive Statistiken verwendet. Bei nominalen oder ordinalen Werten konnten Häufigkeiten und Prozentanteile beschrieben werden; bei metrischen Daten hingegen erfolgte die Beschreibung von Mittelwert und Standardabweichung.

Um die Assoziation zwischen zerebraler Hämodynamik nach mechanischer Thrombektomie und der postinterventionellen Prognose zu ermitteln, wurden die PatientInnen gemäß angiographischem Rekanalisationsergebnis (erfolgreiche Rekanalisation = TIC1 2b-3 versus nicht-erfolgreiche Rekanalisation = TIC1 0-2a) und neurosonographischem ACM-Blutfluss (normaler zerebraler Blutfluss = TIBI 5 versus abnormer zerebraler Blutfluss = TIBI 0-4) unterteilt.

Zum Vergleich von nominalen (qualitativen) Merkmalen wurden Kreuztabellen berechnet und mittels Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) auf Signifikanz geprüft. Für kontinuierliche Variablen wurde durch den Kolmogorov–Smirnov Test auf Vorliegen einer Gauß'schen Normalverteilung getestet. Sofern dies zutrifft, wurden die Untergruppen mittels T-Test verglichen.

Für nicht-parametrische Daten kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden verschiedene grafische Formen, wie Balkendiagramme verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften des Studienkollektives

Nach Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten von den 415 erfassten PatientInnen 215 für die weiteren Untersuchungen herangezogen werden. Bei einem durchschnittlichen Alter von $65,9 \pm 13,2$ Jahren (Spannweite 30 – 92 Jahre) überwog der Anteil der männlichen Patienten mit rund 58 Prozent. **Tabelle 11** zeigt eine detaillierte Darstellung der Basischarakteristika des PatientInnenkollektivs.

Alter	n, (%)
Durschnitt in Jahren (min-max)	65,9 (30-92)
Geschlecht	
männlich	125 (58,1)
weiblich	90 (41,9)
Risikofaktoren	
Hypertonus	136 (63,3)
Nikotinabusus	34 (15,8)
Vorhofflimmern	86 (40,0)
Diabetes	32 (14,9)
Hypercholesterinämie	43 (20,0)
Vormedikation	
Thrombozytenaggregationshemmer	49 (22,8)
Orale Antikoagulantien	28 (13,5)

Tabelle 11 – Basischarakteristika des Studienkollektivs

Den häufigsten Risikofaktor stellte der arterielle Hypertonus bei den untersuchten PatientInnen dar – er lag bei 136 Personen (63%) vor. Immerhin 40% wiesen Vorhofflimmern und 20% eine Hypercholesterinämie auf. Jeweils etwa 15% waren Diabetiker- oder RaucherInnen. Mehr als ein Drittel (35,8%) war vor dem Schlaganfallereignis mit oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt worden.

4.2 Aufnahme und initiale Bildgebung

Die Erstvorstellung erfolgte bei 46% der PatientInnen an der neurologischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Graz, 54% wurden primär an einem anderen Krankenhaus aufgenommen. Die Landeskrankenhäuser Bruck an der Mur, Feldbach-Fürstenfeld, Judenburg-Knittelfeld sowie der Standort Süd des LKH Graz Süd-West sind in der Steiermark neben dem Universitätsklinikum Graz mit einer Stroke Unit ausgestattet, weshalb sie im Falle eines Schlaganfalls die erste Versorgung der PatientInnen gewährleisten. Kommt eine mechanische Thrombektomie in Frage, werden diese PatientInnen, sowie auch jene aus dem LKH Oberwart im Burgenland, an das Universitätsklinikum in Graz transferiert. Nur 5% der PatientInnen wurden primär nicht in einer neurologischen Einheit versorgt. Der mediane NIHSS Score bei Aufnahme betrug 14 (Spannweite: 4-24). Initial erfolgte bei 190 der PatientInnen eine Bildgebung mittels CT, zur Gefäßdarstellung kamen in der überwiegenden Zahl der Fälle CT-Angiografien zum Einsatz (82,3%).

4.3 Ätiologie

Als häufigste zugrundeliegende Ursache für das Schlaganfallereignis konnte bei 100 PatientInnen ein kardio-embolisches Ereignis festgestellt werden. Bei 37 PatientInnen war der Schlaganfall atherothrombotisch begründet. Acht PatientInnen wiesen eine Dissektion auf, einer eine Koagulopathie. Diese 9 PatientInnen wurden in der Kategorie „Andere klare Ätiologie“ zusammengefasst. Bei 69 PatientInnen wurde die Ursache als kryptogen eingeordnet, davon lagen bei einer Person konkurrierende, also mehr als eine mögliche Ursache vor, bei 68 konnte kein eindeutiger Auslöser festgestellt werden. Die prozentuelle Verteilung der Schlaganfallätiologien nach der TOAST Klassifikation ist in **Abbildung 14** dargestellt.

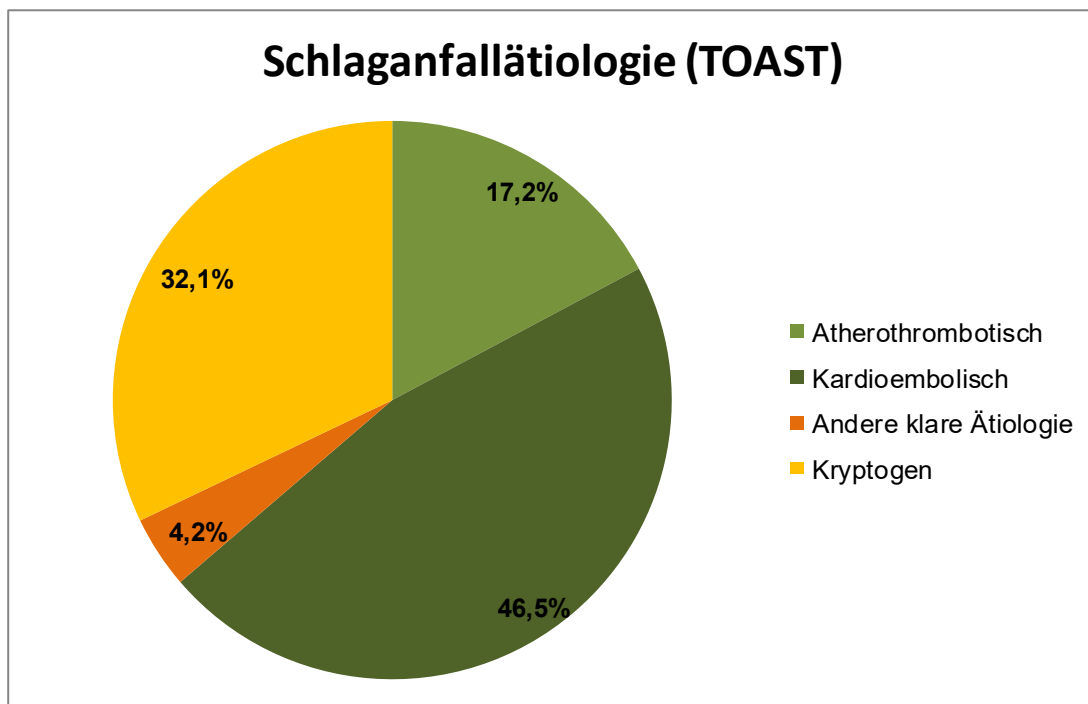


Abbildung 14 – Schlaganfallätiologie

4.4 Therapie und Rekanalisation

Bei allen PatientInnen lag gemäß den Einschlusskriterien ein Verschluss in der vorderen zerebralen Zirkulation vor. Bei 109 PatientInnen (50,7%) befand sich der Verschluss auf der linken Seite. Die ACM war bei 178 (83%) und damit am häufigsten betroffen. Der Verschluss war hier bei 157 im Gefäßabschnitt M₁ lokalisiert (**Abbildung 15**).

Die weiteren 37 PatientInnen zeigten einen Verschluss der ACI. 135 PatientInnen (63%) erhielten eine i.v. Thrombolyse vor der endovaskulären Therapie.

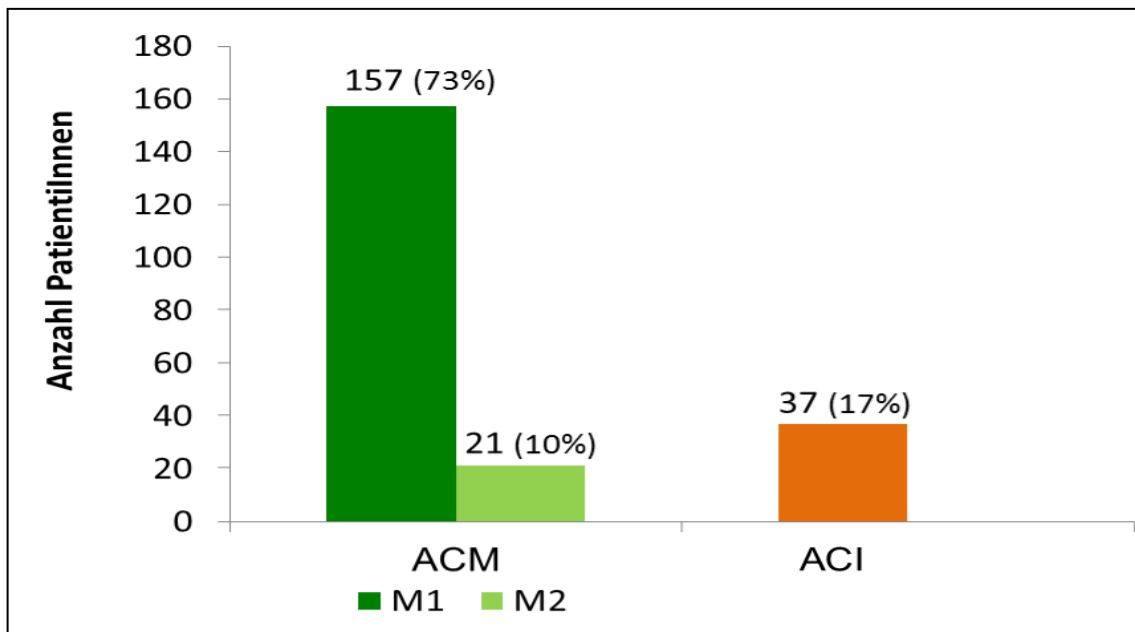


Abbildung 15 – Lokalisation des Gefäßverschlusses

Eine Tandem-Stenose/ Verschluss (Stenose/Verschluss von ACM und ACI) lag bei 30 PatientInnen (14%) vor, wobei bei 12 davon eine Stent - Angioplastie und bei weiteren 8 Fällen eine Therapie mittels Ballondilatation erfolgte.

Die mechanische Thrombektomie wurde bei 190 PatientInnen (88%) unter Verwendung von Stent Retriever Systemen durchgeführt. Bei 25 PatientInnen (12%) kamen Aspirationssysteme zum Einsatz.

Durch die Therapie konnte bei 193 PatientInnen (90%) eine erfolgreiche Gefäßwiedereröffnung erreicht werden, welche als TIC1 2b-3 in der postinterventionell durchgeführten konventionellen Angiografie objektiviert wurde (**Abbildung 16**). Die mediane Zeit von Beginn der Symptome bis zur Rekanalisation betrug 260 Minuten (33-460 Minuten).

Von allen intervenierten PatientInnen zeigten 108 (50,2%) ein gutes funktionelles Outcome nach 90 Tagen (mRS 0-2) (**Tabelle 13**).

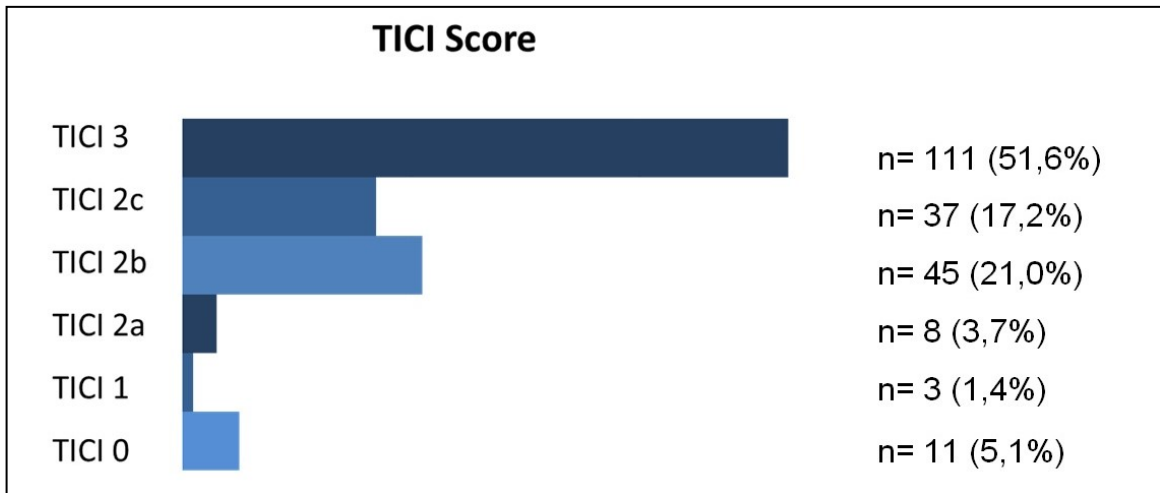


Abbildung 16 – DSA – Rekanalisationsgrad gemäß dem TICI Score

Abbildung 17 zeigt eine angiografische Darstellung vor (links) und nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie (TICI 3) bei ACM Verschluss.

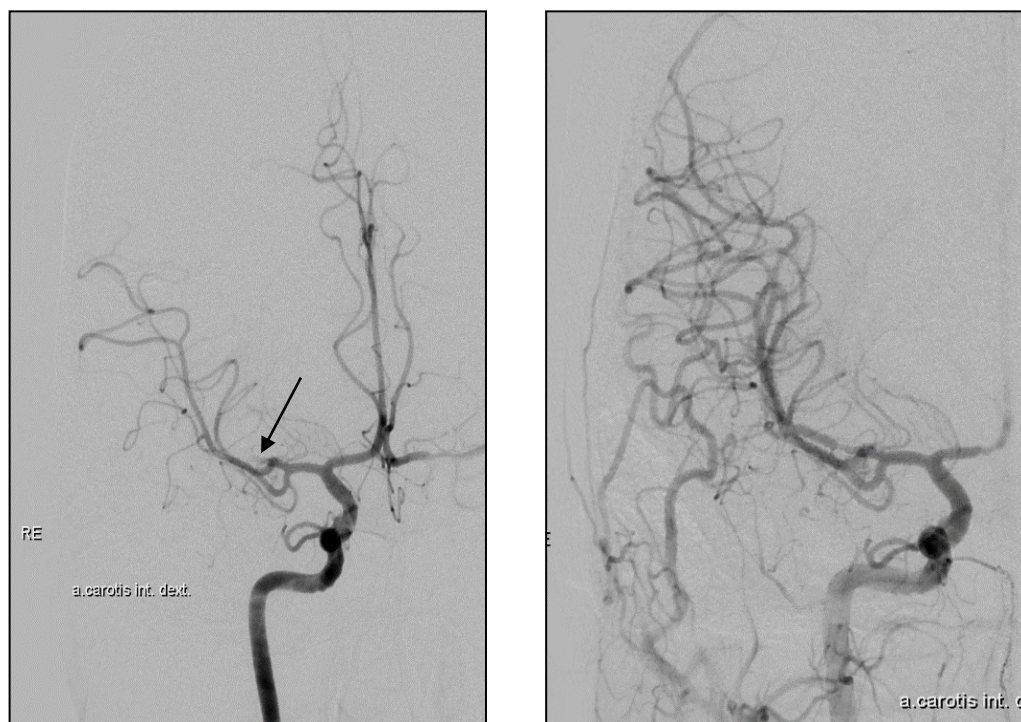


Abbildung 17 – Angiografische Darstellung vor und nach mechanischer Thrombektomie bei ACM Verschluss (M2-Segment).

4.5 TCD Sonografie

Eine sonografische Untersuchung erfolgte entsprechend der Einschlusskriterien bei allen PatientInnen innerhalb von 72 Stunden nach der endovaskulären Therapie. Der Median hierfür lag bei 8 Stunden (1-72 Stunden) nach der Intervention.

Bei der retrospektiven Analyse der sonografischen Daten, konnten bei 134 PatientInnen (62,3%) normale Strömungsparameter ermittelt werden (TIBI 5). 59 PatientInnen wiesen im Vergleich zur Gegenseite eine beschleunigte MBFV auf (TIBI 4; 27,4%) und 22 PatientInnen zeigten verminderte bis nicht vorhandene sonografische Flusssignale (TIBI 0-3; 10,2%) (**Abbildung 18**). Diese konnten durch nicht erfolgreich verlaufene Thrombektomien (TICI 0-2a; n=22), Wiederverschluss des intervenierten Gefäßes (n=5) und extrakranielle hochgradige Stenose der A.Carotis erklärt werden (n=2).

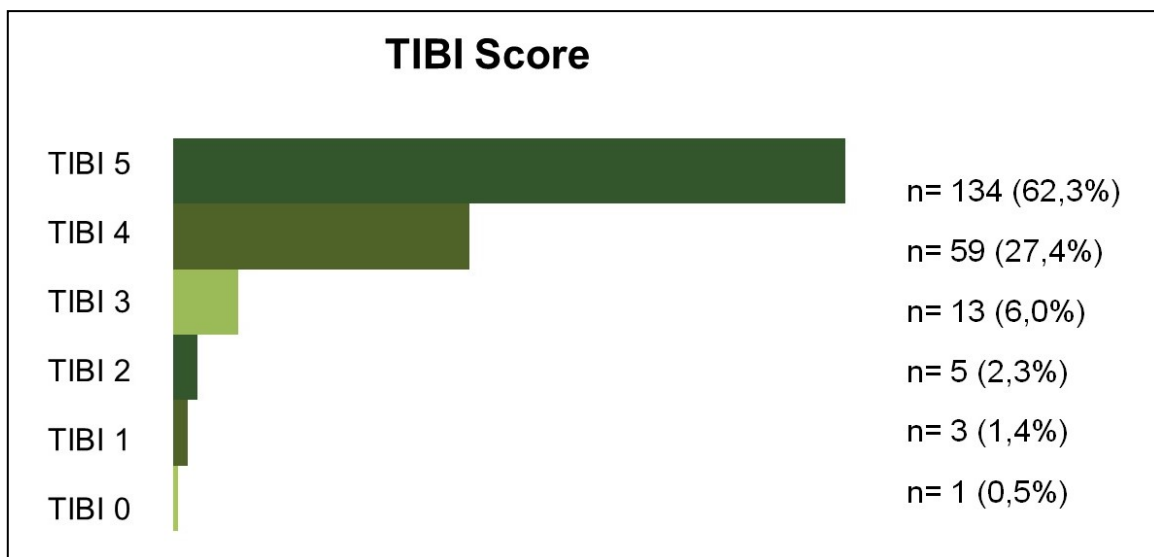


Abbildung 18 - Sonografische MCA Strömungsverhältnisse < 72h nach mechanischer Thrombektomie gemäß dem TIBI Score

Wie in **Tabelle 12** ersichtlich, fanden sich in der TCD Sonografie somit bei 81 PatientInnen (37,7%) abnorme Strömungsparameter und Flussprofile, die mit einem TIBI zwischen 0 und 4 bewertet wurden. Hiervon waren 43% weiblich - das Alter lag bei durchschnittlich $66,5 \pm 12,5$ Jahren. Sie unterschieden sich in dieser Hinsicht nicht signifikant von den 134 PatientInnen mit normalen sonografischen Flussprofilen (TIBI 5) (weiblich: 41,0%, $p = 0,565$; Alter: $65,8 \pm 13,4$, $p = 0,755$).

Variablen	TICI 2b-3 (n=193)	TICI 0-2a (n=22)	TIBI 5 (n=134)	TIBI 0-4 (n=81)	p-Wert (TIBI 5 vs. TIBI 0-4)
Demografie					
Alter, Jahre (Mittelwert, Standardabweichung)	66,5±13,0	61,1±13,9	65,8±13,4	66,5±12,5	0,755
Weiblich	82 (42,5)	8 (36,4)	55 (41,0)	35 (43,2)	0,565
Risikofaktoren					
Arterieller Hypertonus, n. %	124 (64,2)	14 (63,6)	80 (59,7)	58 (71,6)	0,085
Hypercholesterinämie, n. %	37 (19,2)	6 (27,3)	26 (19,4)	17 (21,0)	0,471
Diabetes, n. %	25 (13,0)	7 (31,8)	16 (11,9)	16 (19,7)	0,065
Nikotinabusus, n. %	28 (14,5)	6 (27,3)	18 (13,4)	16 (19,7)	0,115
Vorhofflimmern, n. %	78 (40,4)	8 (36,4)	56 (41,8)	30 (37,0)	0,207
Vormedikation					
Thrombozytenaggregations- hemmer, n. %	46 (23,8)	3 (13,6)	26 (19,4)	23 (28,4)	0,383
Orale Antikoagulation, n.%	27 (14,0)	1 (4,5)	17 (12,7)	11 (13,6)	0,560

Tabelle 12 – Strömungsverhältnisse in Bezug zu Ergebnissen der Angiografie und Sonografie

Verglichen mit PatientInnen mit normalen postinterventionellen sonografischen Strömungsverhältnissen (TIBI 5) traten bei jenen, die abnorme Flussparameter (TIBI Scores 0-4) aufwiesen, im Verlauf häufiger ausgedehnte Infarkte (>2/3 ACM), (Re-)Stenosen und ICHs auf (**Abbildung 19**).

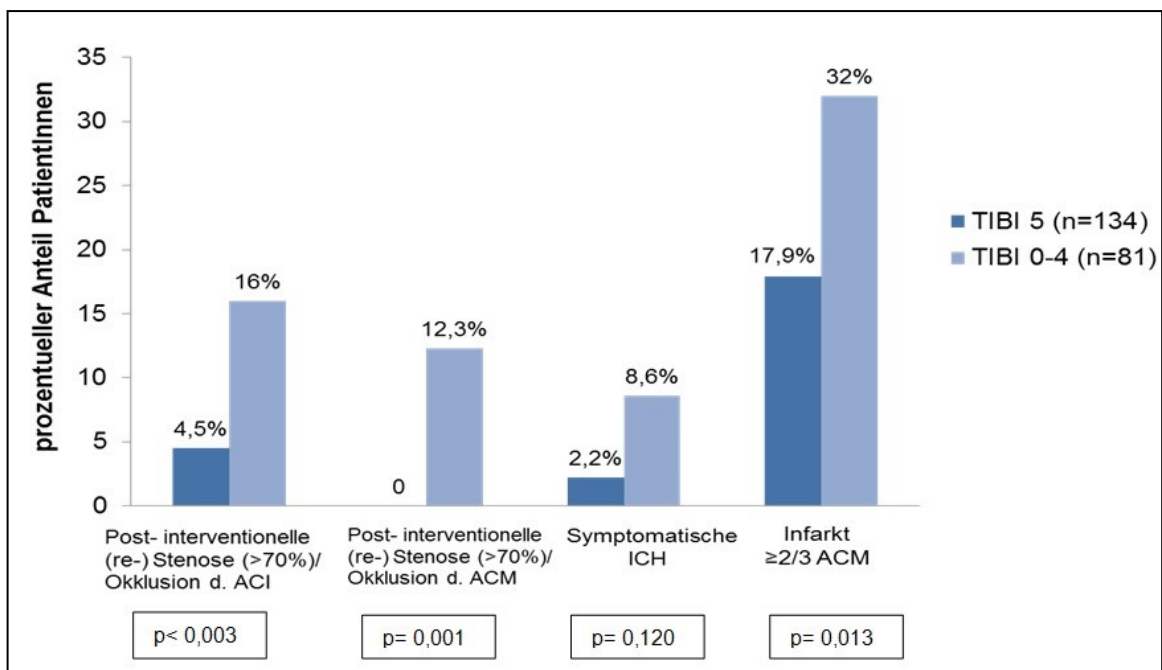


Abbildung 19 – Infarktgröße/Komplikationen nach mechanischer Thrombektomie

Abnorme postinterventionelle Strömungsverhältnisse in der ACM (TICI 0-4) waren auch tendenziell häufiger mit einem höherem NIHSS bei Entlassung (median 7 vs. 6, p=0,082) und zu einem signifikant höheren Anteil mit schlechterer Prognose nach 90 Tagen (mRS ≤ 2: 36 vs. 59%, p<0,001) assoziiert (**Tabelle 13**).

Abbildung 20 zeigt die prozentuelle Verteilung der PatientInnen mit einem mRS 0-2 bezogen auf die TICI und TIBI Subgruppen.

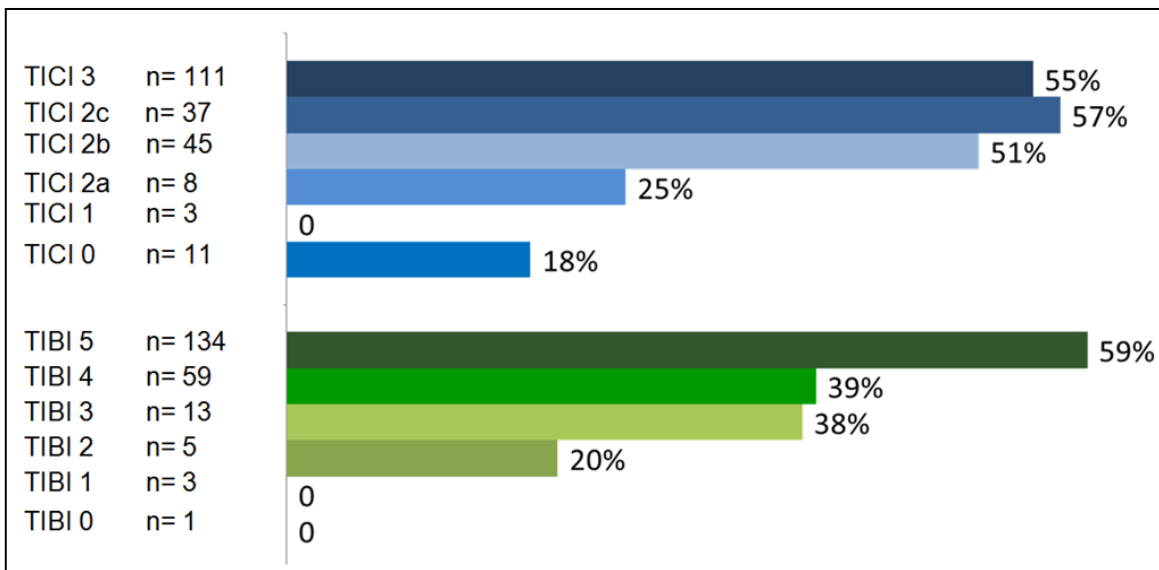


Abbildung 20 - mRS 0- 2 nach 90 Tagen

Variablen	TICI 2b-3 (n=193)	TICI 0-2a (n=22)	TIBI 5 (n=134)	TIBI 0-4 (n=81)	p-Wert (TIBI 5 vs. TIBI 0-4)
Outcome					
NIHSS bei Entlassung (Median, min -max)	6 (0-26)	16 (6-24)	6 (0-26)	7 (0-24)	0,082
Pulsatilitätsindex (PI) ACM (Mittelwert, Standardabweichung)	1,2 ±0,4	1,3 ±0,7	1,2 ±0,4	1,1 ±0,5	0,193
Mortalität bei Entlassung, n. %	12 (6,2)	5 (22,8)	5 (3,6)	12 (14,8)	0,002
mRS 0-2 nach 90 Tagen, n. %	104 (53,9)	4 (18,2)	79 (59,0)	29 (35,8)	<0,001
mRS 3-5 nach 90 Tagen, n. %	66 (34,2)	11 (50,0)	41 (30,6)	36 (44,4)	0,001
mRS 6 nach 90 Tagen, n. %	23 (11,9)	7 (31,8)	14 (10,4)	16 (19,7)	0,151

Tabelle 13 - Outcome Variablen und TCD Sonografie

Der Vergleich der Pulsatilitätsindizes lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen erfolgreich und nicht-erfolgreich therapierten PatientInnen.

4.6 Erfolgreiche Rekanalisation, TCD Sonografie und Prognose

PatientInnen, deren Gefäßverschluss erfolgreich behandelt werden konnte und die somit einen TICl 2b-3 nach mechanischer Thrombektomie in der konventionellen Angiografie aufwiesen, waren nach 90 Tagen häufiger funktionell unabhängig ($mRS \leq 2$), als PatientInnen mit einem postinterventionellen TICl 0-2a (54 vs. 18%, $p < 0,025$) (**Tabelle 13**).

Von den 193 erfolgreich thrombektomierten PatientInnen (TICl 2b-3) zeigte die postinterventionelle TCD Sonografie der ACM bei 124 (64%) normale Flussparameter (TIBl 5). Diese PatientInnen wiesen signifikant häufiger einen mRS 0-2 nach 90 Tagen auf, als angiografisch erfolgreich thrombektomierte PatientInnen mit einem TIBl 0-4 in der postinterventionellen TCD Sonografie (61 vs. 41%, $p = 0,004$) (**Tabelle 14**).

Vorerkrankungen und Vormedikationen der PatientInnen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wobei ein Trend für ein häufigeres Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus bei PatientInnen mit TIBl Scores von 0-4 vorhanden war (73% vs. 60%, $p = 0,052$). Bei diesen PatientInnen mit abnormen sonografischen Strömungsverhältnissen lagen zudem tendenziell häufiger primär Tandemstenosen (22%), große Hirninfarkte (26%) und symptomatische postinterventionelle (Ein-) Blutungen (10%) vor (**Tabelle 14**).

Variable	TICI 2b-3 + TIBI 5 (n=124)	TICI 2b-3 + TIBI 0-4 (n=69)	p-Wert
Demographie			
Alter in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung)	64,4±13,3	67,4±12,3	0,182
weiblich, n. %	52 (41,9)	30 (43,5)	0,477
Risikofaktoren			
Arterieller Hypertonus, n. %	74 (59,7)	50 (72,5)	0,052
Hypercholesterinämie, n. %	24 (19,4)	13 (18,8)	0,546
Diabetes, n. %	13 (10,5)	12 (17,4)	0,127
Nikotinabusus, n. %	16 (12,9)	12 (17,4)	0,260
Vorhofflimmern, n. %	52 (41,9)	26 (37,7)	0,337
Vormedikation			
Thrombozytenaggregationshemmer, n. %	25 (20,2)	21 (30,4)	0,347
Orale Antikoagulation, n. %	16 (12,7)	11 (15,9)	0,493
Klinische Parameter			
NIHSS bei Aufnahme (Median, min - max)	14 (6-32)	14 (4-22)	0,162
Preinterventionelle Tandem-Stenose (>70%)/ Okklusion, n. %	11 (8,9)	15 (21,7)	0,012
Postinterventionelle (re-) Stenose (>70%)/ Okklusion ACI, n. %	5 (4,0)	10 (14,5)	0,012
Postinterventionelle (re-) Stenose (>70%)/Okklusion ACM, n. %	0 (0,0)	5 (7,2)	0,005
Symptomatische ICH, n. %	3 (2,4)	7 (10,1)	0,026
Infarkt ≥2/3 ACM, n. %	21 (16,9)	18 (26,1)	0,093
Therapie			
i.v. Thrombolyse, n. %	80 (64,5)	42 (60,9)	0,753
ACM Thrombektomie, n. %	107 (86,3)	52 (75,4)	0,045
ACI Thrombektomie, n. %	17 (13,7)	17 (24,6)	0,045
Outcome			
NIHSS bei Entlassung (Median, Spannweite)	5 (0-26)	6 (0-24)	0,086
Mortalität bei Entlassung, n. %	5 (4,0)	7 (10,1)	0,087
mRS 0-2 nach 90 Tagen, n. %	76 (61,3)	28 (40,6)	0,004
mRS 3-5 nach 90 Tagen, n. %	35 (28,2)	31 (44,9)	0,015
mRS 6 nach 90 Tagen, n. %	13 (10,5)	10 (14,5)	0,274

Tabelle 14 – Vergleich zwischen PatientInnen nach erfolgreicher Thrombektomie (TICI 2b-3) und TIBI 5 bzw. 0-4 in der Sonografie

4.7 Erfolgreiche endovaskuläre Therapie und TCD Sonografie

Von 22 PatientInnen mit einem TICl Score 0-2a nach mechanischer Thrombektomie zeigte die TCD Sonografie bei 10 normale Flussparameter (TIBI 5, 45%). Bei insgesamt 5 PatientInnen konnte nach ursprünglichem TICl Score 0-1 eine spontane Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses sonografisch dokumentiert werden (TIBI 5). Bei vier PatientInnen war angiographisch eine nur mäßig eingeschränkte Reperfusion (TICl 2a, n=4) festgestellt worden.

In einem Fall wurde eine kollaterale Gefäßversorgung der ACM über die ipsilaterale A. communicans posterior bei vorliegender Okklusion der ACI festgestellt. Die übrigen 12 PatientInnen zeigten einen TIBI score von 0-4 (55%).

Wurde trotz TICl score 0-2a ein normaler Blutfluss in der TCD Sonografie nachgewiesen, so waren diese PatientInnen tendenziell weniger häufig mit Infarkten, die mehr als 2/3 des ACM Stromgebietes betrafen, assoziiert (30 vs. 67%, $p=0,099$) und zeigten eher ein günstigeres, wenngleich nicht signifikant besseres, funktionelles Outcome nach 90 Tagen (mRS 0-2, 30 vs. 8%, $p=0,226$) (**Tabelle 15**).

Variable	TICI 0-2a + TIBI 5 (n=10)	TICI 0-2a +TIBI 0-4 (n=12)	p-Wert
Demographie			
Alter in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung)	58,4±13,4	62,5±14,8	0,512
weiblich, n. %	3 (30,0)	5 (41,7)	0,454
Risikofaktoren			
Arterieller Hypertonus, n. %	6 (60,0)	8 (66,7)	0,546
Hypercholesterinämie, n. %	2 (20,0)	4 (33,3)	0,417
Diabetes, n. %	3 (30,0)	4 (33,3)	0,616
Nikotinabusus, n. %	2 (20,0)	4 (33,3)	0,417
Vorhofflimmern, n. %	4 (40,0)	4 (33,3)	0,546
Medikation			
Thrombozytenaggregationshemmer, n. %	1 (10,0)	2 (16,7)	0,571
Orale Antikoagulation, n.%	1 (10,0)	0 (0,0)	0,455
Strokecharakteristika			
NIHSS bei Aufnahme (Median, min - max)	15 (9-20)	16 (7-20)	0,416
Preinterventionelle Tandem-Stenose (>70%)/Okklusion	1 (10,0)	3 (25,0)	0,368
Postinterventionelle (re-) Stenose (>>70%)/ Okklusion ACI	1 (10,0)	3 (25,0)	0,368
Postinterventionelle (re-) Stenose (>70%)/Okklusion ACM	0 (0,0)	5 (41,7)	0,030
Symptomatische ICH	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a.
Infarkt ≥2/3 ACM	3 (30,0)	8 (66,7)	0,099
Behandlung			
i.v. Thrombolyse, n. %	5 (50,0)	4 (33,3)	0,361
ACM Thrombektomie, n. %	9 (90,0)	11 (91,7)	0,714
ACI Thrombektomie, n. %	1 (10,0)	1 (8,3)	0,714
Ergebnisse			
NIHSS bei Entlassung (Median, Spannweite)	16 (7-24)	19 (6-22)	0,974
Mortalität bei Entlassung, n. %	0 (0,0)	5 (41,7)	0,030
mRS 0-2 nach 90 Tagen, n. %	3 (30,0)	1 (8,3)	0,226
mRS 3-5 nach 90 Tagen, n. %	6 (60,0)	5 (41,7)	0,335
mRS 6 nach 90 Tagen, n. %	1 (10,0)	6 (50,0)	0,059

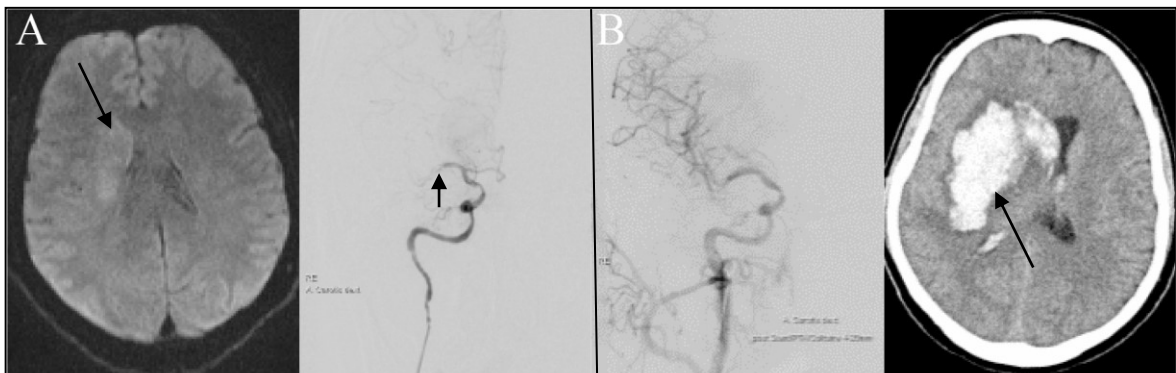
Tabelle 15 - Vergleich zwischen PatientInnen nach erfolgreicher Thrombektomie (TICI 0-2a) und TIBI 5 bzw 0-4 in der Sonografie

4.8 Fallbeispiel

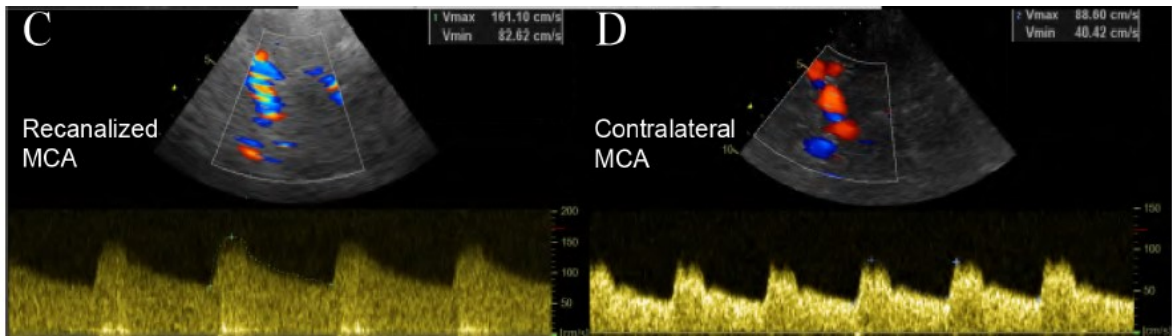
Nachfolgenden wird exemplarisch der Verlauf eines Patienten mit akutem Verschluss der ACM beschrieben.

A Vier Stunden nach Symptombeginn zeigte sich bei diesem Patienten in der DWI MRT eine leichte Hyperintensität der Basalganglien (links). Die DSA bestätigte den Verschluss des proximalen Teils der ACM (rechts).

B Nach mechanischer Thrombektomie mit einem Solitaire Stent Retriever zeigte sich eine vollständige Rekanalisation mit einem **TICI 3** in der postinterventionellen Angiografie (links). Nachdem sich der klinische Zustand 48 Stunden nach der Intervention jedoch verschlechterte, wurde eine Bildgebung mittels CT durchgeführt. Dieses zeigt eine parenchymatöse intrakranielle Blutung (links).



C, D In der postinterventionellen TCD Sonografie 8 Stunden nach der Intervention, zeigte sich bei diesem Patienten bereits eine weitaus höhere Strömungsgeschwindigkeit im intervenierten Gefäß im Vergleich zur kontralateralen Seite. Die Rekanalisation nach Thrombektomie konnte mit einem **TIBI 4** bewertet werden.



MCA MBF Velocity ipsilateral: 117 cm/s

MCA MBF Velocity kontralateral: 60 cm/s

MCA MBF Velocity Index ipsilateral/kontralateral = 1,95

Dieses Fallbeispiel soll zeigen, welche Diskrepanz zwischen dem angiografisch ermittelten TICI Score und der neurosonografischen Untersuchung mitunter bestand und welcher weitere Verlauf und Komplikationen sich für den Betroffenen ergaben.

5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden PatientInnen untersucht, welche infolge eines ischämischen Schlaganfalls durch einen Großgefäßverschluss in der vorderen zerebralen Zirkulation am Universitätsklinikum Graz mittels mechanischer Thrombektomie behandelt worden waren. Bei diesen PatientInnen wurden zerebrale Strömungsparameter analysiert, die in der postinterventionell durchgeführten TCD Sonografie ermittelt worden waren. Ziel der Untersuchung war es festzustellen, ob ein Einfluss der zerebralen Hämodynamik nach mechanischer Thrombektomie auf den postinterventionellen klinischen Verlauf bestünde und die sonografischen Erhebungen einen Erkenntnisgewinn im Vergleich zum unmittelbar nach der Intervention angiografisch ermittelten Rekanalisationsgrad (TICI Skala) erbringen können. Hierfür kam der sonografische TIBI Score zur Anwendung, welcher bereits für die Beurteilung der zerebralen Perfusion nach medikamentöser Thrombolysetherapie bei ischämischen SchlaganfallpatientInnen etabliert worden war (3, 73).

Unsere Studie zeigte, dass nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie (TICI 2b-3 in der konventionellen Angiografie) rund ein Drittel der PatientInnen abnorme Flussparameter in der postinterventionellen TCD Sonografie (TIBI 0-4) aufwiesen. Diese PatientInnen hatten im weiteren Verlauf häufiger Komplikationen und nach 90 Tagen ein schlechteres funktionelles Outcome (mRS >2), als erfolgreich thrombektomierte PatientInnen mit regelrechten Blutflussverhältnissen in der TCD Sonografie (TIBI 5).

Zudem hatten PatientInnen mit nicht erfolgreicher mechanischer Thrombektomie (TICI 0-2a), die ein normales postinterventionelles Strömungsprofil in der TCD Sonografie (TIBI 5) aufwiesen, im Vergleich zu PatientInnen mit abnormen TIBI Scores (0-4) eine tendenziell bessere Prognose nach 3 Monaten.

Die erfolgreiche Rekanalisationstherapie stellt einen der wichtigsten, beeinflussbaren Faktoren für den weiteren Verlauf von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall dar und die mechanische Thrombektomie hat in den letzten Jahren ihren hohen Stellenwert in der Behandlung von akuten Großgefäßverschlüssen der vorderen zerebralen Zirkulation unter Beweis gestellt (1). Dennoch besteht oft eine beträchtliche Diskrepanz zwischen den angiografisch beurteilten Rekanalisationsergebnissen und dem weiteren klinischen Verlauf der PatientInnen (110).

In rezenten Studien wurden Veränderungen im zerebralen Blutfluss nach der endovaskulären Therapie mit dem Auftreten postinterventioneller Komplikationen in Verbindung gebracht, welche überdies mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet waren. In diesen Untersuchungen wurden überwiegend MRT-Perfusionsdarstellungen genutzt (100, 117). Deren Einsatz ist jedoch durch die eingeschränkte Verfügbarkeit und hohen Kosten der MRT Untersuchung, sowie durch individuelle Kontraindikationen wie Klaustrophobie oder bei metallischen Implantaten limitiert (118, 119). Hier weist die TCD Sonografie als rasch verfügbare, bed-side Methode entscheidende Vorteile auf. In den vergangenen Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass mittels TCD Sonografie nach medikamentöser Thrombolysetherapie beim ischämischen Schlaganfall die hämodynamische Situation im intervenierten Gefäß sowie postinterventionelle Veränderungen der Perfusion zuverlässig detektiert werden können (3, 99, 120).

In diesem Zusammenhang entwickelten *Demchuk et al.* 2001 den TIBI-Score, der eine qualitative sechsstufige Einteilung der zerebralen Strömungsverhältnisse ermöglicht (**Tabelle 9** und **Abbildung 11**) (3). Niedrige TIBI-Werte (<4) bei Vorstellung waren mit schweren Schlaganfällen und einer hohen kurzfristigen Mortalität nach Schlaganfall assoziiert. Zudem korrelierten Verbesserungen der TIBI-Flussgrade mit einer positiven klinischen Entwicklung der PatientInnen. Eine Untersuchung von *Levi et al.* aus dem Jahr 2012 konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen erfolgreicher Thrombolysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation und einer Verbesserung der TIBI-Flussgrade feststellen (121).

Arbeiten zum Stellenwert der TCD Sonografie nach mechanischer Thrombektomie sind derzeit jedoch rar. So ist dies die erste Studie, die unter Verwendung des TIBI-Scores die Wertigkeit der Neurosonografie nach endovaskulärer Rekanalisationstherapie beim akuten Großgefäßverschluss der vorderen zerebralen Zirkulation untersuchte.

Wir stellten fest, dass auch nach erfolgreicher mechanischer Rekanalisation (TICI 2b-3 in der postinterventionellen DSA) bei rund einem Drittel der PatientInnen abnorme Flussparameter in der postinterventionellen TCD Sonografie (TIBI 0-4) nachweisbar waren. Des Weiteren zeigten diese PatientInnen im Verlauf häufiger Komplikationen (u.A. postinterventionelle Re-Stenose, große Infarkte, ICH) sowie nach 90 Tagen ein schlechteres funktionelles Outcome (mRS >2), als erfolgreich thrombektomierte PatientInnen mit regelrechten Blutflussverhältnissen in der TCD Sonografie (TIBI 5). Diese Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Risikofaktoren oder in anderen Merkmalen der erhobenen Baseline-Charakteristik (**Tabelle 14**).

Die genannten Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass nach der endovaskulären Intervention trotz erfolgreicher Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes hämodynamische Veränderungen auftreten können, welche in der TCD Sonografie nachweisbar sind und die mit dem weiteren klinischen Verlauf in Zusammenhang stehen. Eine Unterteilung der Veränderungen in der zerebralen Perfusion lässt sich anhand der TCD Sonografie zum einen in abgeschwächte Flussparameter (TIBI 0-3) sowie andererseits in Strömungsbeschleunigung (TIBI 4) vornehmen. Diesen Subgruppen dürften unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen.

Für abgeschwächte Strömungsparameter (TIBI 0-3) kommen neben einer nicht erfolgreich verlaufenen Intervention auch das Auftreten von einem postinterventionellen Wiederverschluss oder einer Re-Stenose im ipsilateralen Gefäßverlauf in Frage. Untersuchungen, welche sich mit dem Auftreten von Wiederverschlüssen und Re- Stenosen in der frühen Phase nach mechanischer Thrombektomie befassen, sind limitiert. Eine retrospektive Studie von *Soize et al.* konnte die genannten Komplikationen vorwiegend bei PatientInnen mit Tandemstenosen nachweisen (122). Auch in unserer Arbeit waren abnorme

Strömungsverhältnisse in der postinterventionellen Sonographie häufiger mit Tandem-Stenosen/-Verschlüssen assoziiert. Eine weitere Erklärung für verminderte sonografische Strömungsgeschwindigkeiten in der proximalen ACM könnten Veränderungen in schwächeren distalen Mediaästen sein. So wurden bereits in früheren Studien Verschlüsse im ACM-Astgebiet mit einem proximalen Widerstandsprofil im Sinne eines erhöhten Pulsatilitätsindex sowie einer verminderten Strömungsgeschwindigkeit assoziiert (123). *Baizabal-Carvallo* und KollegInnen konnten zudem erniedrigte TIBI-Scores mit größeren Hirninfarkten und einer schlechteren Prognose nach Thrombolysetherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall assoziieren (124). Unsere Studie unterstützt diese Ergebnisse auch nach endovaskulärer Rekanalisationstherapie und zeigte einen Zusammenhang zwischen abnormen Flussverhältnissen in der TCD Sonografie und dem Auftreten von ausgedehnten Hirninfarkten.

Der Großteil der PatientInnen mit abnormen sonografischen Flussverhältnissen zeigte eine Beschleunigung der ACM-Perfusion (TIBI 4). Die zerebrale Flussbeschleunigung in der TCD Sonografie liegt möglicherweise in einer gestörten zerebralen Autoregulation begründet, welche in rezenten Arbeiten mit zerebralen Blutungskomplikationen nach ischämischem Schlaganfall in Verbindung gebracht wurden (99, 125). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Arbeiten, da sich bei PatientInnen mit abnormen Flussparametern in der postinterventionellen TCD Sonografie signifikant häufiger intrazerebrale Hämatome in den postinterventionellen bildgebenden Kontrollen feststellen ließen.

Bei akuten ischämischen Schlaganfällen konnte eine Störung der zerebralen Autoregulation in bisherigen Untersuchungen vor allem bei PatientInnen mit großen Infarktarealen festgestellt werden. Beeinträchtigte autoregulatorische Mechanismen des zerebralen Blutflusses waren in diesen Studien auch mit einem erhöhten Risiko für hämorrhagische Transformation bzw. Einblutung in das Infarktareal assoziiert (99, 125). Unsere Arbeit ist die erste, welche diese Ergebnisse auch im speziellen Setting nach mechanischer Thrombektomie beim akuten intrakraniellen Großgefäßverschluss unterstützen kann. Das Verständnis über die pathophysiologischen Hintergründe könnte zudem das Management dieser SchlaganfallpatientInnen in der postinterventionellen Phase verändern.

So sind bislang die Empfehlungen zum optimalen Blutdruckmanagement nach mechanischer Thrombektomie ungeklärt. *Goyal et al.* fanden, dass Blutdruckwerte <160/90mmHg innerhalb der ersten 24 Stunden nach der endovaskulären Therapie mit einer niedrigeren Mortalität nach 3 Monaten assoziiert sind (118). Somit könnte insbesondere bei PatientInnen mit Zeichen zerebraler Hyperperfusion eine moderate Blutdruck-Absenkung sinnvoll sein. Vorsicht ist jedoch bei Vorliegen von Stenosen oder Vasospasmen geboten, wo sich normo-/hypotensive Blutdruckwerte negativ auf den weiteren klinischen Verlauf auswirken könnten.

Bei 22 unserer 215 PatientInnen war die mechanische Thrombektomie angiografisch als nicht erfolgreich eingestuft worden (TICI 0-2a). Jene, die dennoch ein normales postinterventionelles Strömungsprofil in der TCD Sonografie (TIBI 5) aufwiesen, hatten auch tendenziell eine besseren Prognose nach 3 Monaten im Vergleich zu PatientInnen mit abnormen TIBI Scores (0-4).

Das unter 4.8 beschriebene Fallbeispiel soll die mögliche Diskrepanz zwischen dem Rekanalisationsgrad in der postinterventionellen Angiografie und dem Strömungsprofil in der anschließenden TCD Sonografie demonstrieren. Bei solchen PatientInnen könnten Mechanismen der spontanen endogenen Rekanalisation zum Tragen kommen: *Loh et al.* beschreiben in ihrer Arbeit den Effekt einer inkompletten Rekanalisation auf endogene (körpereigene) rekanalisierende Mechanismen, welche innerhalb von fünf Stunden nach der Intervention in der CTA bzw. MRA zu verbesserter Perfusion der betroffenen ACM führten (126). Andererseits erschien in einigen unserer Fälle auch ein guter Kollateralstatus für den regelrechten Blutfluss der ACM verantwortlich.

Limitierend muss erwähnt werden, dass hier eine vergleichsweise kleine Kohorte untersucht wurde. Dennoch erscheinen die Ergebnisse über den vorteilhafteren Verlauf von PatientInnen mit guten Strömungsparametern in der TCD Sonografie (TIBI 5) trotz erfolgloser endovaskulärer Rekanalisationstherapie unsere Hypothese über den prognostischen Stellenwert der TCD Sonografie nach mechanischer Thrombektomie zu unterstützen.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, die auf ein Zentrum beschränkt durchgeführt wurde, weist sie einige weitere Limitationen auf. Primär muss beachtet werden, dass im Rahmen des retrospektiven Studienansatzes Daten verwendet wurden, welche nicht primär für den Zweck dieser Auswertungen erhoben und nicht direkt nach Durchführung der Untersuchung für diese Studie ausgewertet worden waren. Die Daten der TCD Sonografie waren bei PatientInnen mit schlechter Rekanalisation häufig nicht verfügbar, was zur geringen Fallzahl dieser Subkohorte führte.

Zudem kann ein mögliches Confounding der Ergebnisse im Hinblick auf TIBI 4 Scores durch Vasospasmen oder Stenosen nicht ausgeschlossen werden, da hierzu keine detaillierten Erhebungen gemacht worden waren. *Kumar et al.* verwendeten in ihrer Studie zum Stellenwert der TCD Sonografie für die Untersuchung von zerebralen Vasospasmen nach SAB als cut-off Wert eine MFV der ACM von ≥ 120 cm/s (127). In Hinblick auf diesen Grenzwert, erscheint ein zerebraler Vasospasmus als Ursache für die Flussbeschleunigung und TIBI 4 – Scores in der postinterventionellen TCD Sonografie in unserer Arbeit als unwahrscheinlich – Werte für den ACM MFV ≥ 120 cm/s ließen sich bei acht PatientInnen nachweisen.

Hinweise für eine höhergradige Stenose in der postinterventionellen TCD Sonografie gab es nur bei wenigen PatientInnen, weshalb hier ebenfalls keine Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Studie anzunehmen sind.

Der Einfluss der systemischen Blutdruckwerte und des Kollateralstatus der Gefäße auf den klinischen Verlauf konnten aus den vorhandenen Daten nicht erhoben werden.

Hoksbergen et al. konnten in ihrer Arbeit unter Verwendung der TCD Sonografie zeigen, dass die kollaterale Gefäßversorgung und ein gut funktionierender Circulus Arteriosus Willisii eine entscheidende Rolle in der Entstehung und dem Ausmaß von ischämischen zerebralen Ereignissen spielt (128). Es erscheint in Anbetracht der bestehenden Literatur somit sinnvoll, eine mögliche kollaterale Gefäßversorgung und Auswirkungen des systemischen Blutdrucks auf Flussbeschleunigungen oder –abschwächungen bei zukünftigen Analysen einzuschließen.

Eine Unterscheidung zwischen PatientInnen mit Strömungsminderungen (TIBI 0-3) und zerebralen Blutflussbeschleunigungen (TIBI 4) nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie erscheint in Hinblick auf die unterschiedlichen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sinnvoll, konnte aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Arbeit jedoch nicht realisiert werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Hinweise dafür liefern, dass die TCD Sonografie Veränderungen des zerebralen Blutflusses nach endovaskulärer Schlaganfallbehandlung bei Vorliegen eines Großgefäßverschlusses in der vorderen Zirkulation erfasst. Solche Veränderungen scheinen des Weiteren mit dem häufigeren Auftreten von Komplikationen und einer ungünstigeren Prognose in Zusammenhang zu stehen. Die TCD Sonografie bietet sich somit als gut verfügbare bed-side Methode in der postinterventionellen Phase dazu an, hämodynamische Veränderungen in der zerebralen Perfusion zu detektieren. Durch die Anwendung der TCD Sonografie in Follow-up Untersuchungen könnte der Verlauf der PatientInnen besser verfolgt, durch frühe Detektion von abnormen Strömungsveränderungen die Therapie individuell angepasst und der Verlauf der Betroffenen somit idealerweise positiv beeinflusst werden. Um die zugrunde liegende Pathophysiologie und die Möglichkeit therapeutischer Ansätze zu untersuchen, sind prospektiv konzipierte Folgestudien nötig.

In Zukunft wären daher prospektive Studien mit standardisiertem Vorgehen für die Durchführung der postinterventionellen TCD Sonografie wünschenswert, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für diese spezielle Fragestellung sowie deren Aussagekraft dafür zu erhöhen und eine Verlaufsbeobachtung zu ermöglichen. Mehrere Untersuchungen in engeren Intervallen sowie die Erhebung der zeitlichen Zusammenhänge von Veränderungen der Strömungsparameter (Hyper- oder Hypoperfusion) und dem Auftreten von Wiederverschlüssen, intrazerebralen Blutungskomplikationen und Re-Infarkten erscheinen zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie von zentraler Bedeutung.

In diesem Zusammenhang sei hier abschließend eine prospektive, multizentrische Studie angeführt, durch die genannte Limitationen überwunden und ein besseres Verständnis für die postinterventionelle zerebrale Hämodynamik und ihre Auswirkungen auf Komplikationen sowie die Prognose nach Thrombektomie geschaffen werden soll. Die Durchführung erfolgt an erfahrenen Schlaganfallzentren in Österreich (Universitätskliniken Graz, Salzburg und Linz) und Deutschland (Universitätsklinikum Ulm). Der Hauptfokus liegt hierbei auf der sequenziellen Durchführung von TCD Untersuchungen unmittelbar, zwei und sieben Tage nach der Intervention. Deren Ergebnisse sollen durch MR-Perfusionsbildgebungen unterstützt und besser verstanden werden. Des Weiteren sollen Biomarker aus Blutproben der PatientInnen als potenzielle Hinweise für endotheliale Dysfunktion und Störungen der Blut-Hirn-Schranke, sowie deren Korrelation mit postinterventionellen Blutungen untersucht werden. Durch eine Follow-up Untersuchung nach 90 Tagen sollen schließlich der weitere klinische/sonografische Verlauf und das funktionelle Outcome erhoben werden.

Literaturverzeichnis

1. Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 Rekanalisierende Therapie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2015:26.
2. Saver JL. Time is brain--quantified. Stroke. 2006;37(1):263-6.
3. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Stroke. 2001;32(1):89-93.
4. Bonvin C, Momjian-Mayor I, Sekoranja L, et al. Stroke severity and residual flow determined by transcranial colour-coded ultrasound (TCCD) predict recanalization and clinical outcome during thrombolysis. Journal of the neurological sciences. 2010;296(1-2):96-100.
5. Lang W FJ. Ischämischer Schlaganfall. Österreichische Ärztezeitung. 2012(18):30 -9.
6. Hennerici M. G., Kern R. et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 20.12.2017).36.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Entwicklungsstufe: S1 Stand: September 2012 Gültig bis: Dezember.2014; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; September 2012.17.
8. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2006: 246-253.
9. Darknumina, 2008. Circulus Willisii [image online] Available at : <http://www.darknumina.de/stage/image/carot4.jpg> [Accessed 16th February 2018].
10. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2015 January 2017; Department of Information, Evidence and Research WHO, Geneva.
11. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016.
12. Baldaszi E. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2015. Statistik Austria. Wien 2017:92 - 104.
13. Hering S, Lackner P, Sommer P, et al. ÖGN-Positionspapier "Neurologische Notfälle". Versorgung neurologischer Notfälle in der zentralen Notaufnahme. November 2016:1-5.

14. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention. Wien: Bundesministerium für Gesundheit 2014:17-41.
15. Stevens E, Emmett E, Wang Y. King's College London for the Stroke Alliance of Europe (SAFE); Overview of stroke burden and care in each EU and SAFE member country. 2017.113.
16. World Health Organization. The top 10 causes of death. January 2017 [cited 03/01/18]; Factsheet.
17. Murray, C.J., et al., Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet, 2013. 380(9859): p. 2197-2223.
18. Stevens E, Emmett E, Wang Y. King's College London for the Stroke Alliance of Europe (SAFE). The Burden Of Stroke In Europe Report. 2017.136.
19. Whisnant JP BJ, Bernstein EF, et al. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990;21(4):637-76.
20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2009;27(5):493-501.
21. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. Stroke. 2010;41(8):1579-86.
22. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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):35-41.
23. Gisele S. Silva, Walter J. Koroshetz, R. Gilberto González, et al. Causes of ischemic stroke aus: Acute Ischemic Stoke Imaging and Intervention. Springer Verlag. 2011:19.
24. Bladin CF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. Stroke. 1994;25(11):2179-82.
25. M. Reinhard, A. Hetzl, S. Meckl, et al. Neurologie compact Kapitel 2.3. Schlaganfall-Ätiologie: Spezifische Diagnostik und Therapie. 6. Auflage 2013.
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991;22(8):983-8.
27. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke. 1996;27(10):1765-9.

28. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006;113(24):e873-923.
29. Deoke A, Deoke S, Saoji A, et al. Profile of modifiable and non-modifiable risk factors in stroke in a rural based tertiary care hospital - a case control study. *Global journal of health science*. 2012;4(3):158-63.
30. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-5.
31. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996;27(3):373-80.
32. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet (London, England)*. 2005;366(9499):1773-83.
33. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):915-26.
34. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111(10):1327-31.
35. Class QA, Rickert ME, Lichtenstein P, et al. Birth weight, physical morbidity, and mortality: a population-based sibling-comparison study. *American journal of epidemiology*. 2014;179(5):550-8.
36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):112-23.
37. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9246):1955-64.
38. Davenport R, Dennis M. Neurological emergencies: acute stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;68(3):277-88.
39. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.

40. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(9):Cd000197.
41. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, et al. European Stroke Organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013;44(3):828-40.
42. Mikulik R, Caso V, Wahlgren N. Past and Future of Stroke Care in Europe. *ORUEN - The CNS Journal* January 2017:19-26.
43. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(11):E117-27.
44. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, et al. Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall Imaging in Stroke - An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke, *Akt Neurol* 2009; 36: 354±367.
45. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, et al. Imaging of acute ischemic stroke. *European neurology*. 2014;72(5-6):309-16.
46. M. Reinhard, A. Hetzl, S. Meckl, et al. *Neurologie compact Kapitel 2.1. Zerebrale Ischämie*. 6. Auflage 2013:68-84.
47. Wardlaw JM, West TM, Sandercock PA, et al. Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(4):452-8.
48. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score*. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9216):1670-4.
49. Schroder J, Cheng B, Ebinger M, et al. Validity of acute stroke lesion volume estimation by diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score depends on lesion location in 496 patients with middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3583-8.
50. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, et al. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights into imaging*. 2012;3(6):619-27.
51. Birenbaum D, Bancroft LW, Felsberg GJ. Imaging in acute stroke. *The western journal of emergency medicine*. 2011;12(1):67-76.
52. Power S, McEvoy SH, Cunningham J, et al. Value of CT angiography in anterior circulation large vessel occlusive stroke: Imaging findings, pearls, and pitfalls. *European journal of radiology*. 2015;84(7):1333-44.

53. Gonzalez RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(2):259-71.
54. Nour M, Liebeskind DS. Imaging of cerebral ischemia: from acute stroke to chronic disorders. *Neurologic clinics*. 2014;32(1):193-209.
55. Barlinn K, Alexandrov AV. Vascular imaging in stroke: comparative analysis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011;8(3):340-8.
56. Vu D, González RG, Schaefer PW. Conventional MRI and MR Angiography of Stroke. In: González RG, Hirsch JA, Koroshetz WJ, Lev MH, Schaefer PW, editors. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 115-37.
57. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, et al. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(985):683-9.
58. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World journal of cardiology*. 2016;8(7):383-400.
59. Olatunji RB, Ogbole GI, Atalabi OM, et al. ROLE OF TRANSCRANIAL COLOUR-CODED DUPLEX SONOGRAPHY IN STROKE MANAGEMENT - REVIEW ARTICLE. *West African journal of ultrasound*. 2015;16(1):33-42.
60. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of neurosurgery*. 1982;57(6):769-74.
61. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Seminars in neurology*. 2012;32(4):411-20.
62. Schoning M, Grunert D, Stier B. [Transcranial real-time sonography in children and adolescents, ultrasound anatomy of the brain]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 1988;9(6):286-92.
63. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, et al. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke*. 2009;40(10):3238-44.
64. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
65. David W. Newell RA. *Transcranial Doppler*: Raven Press, Ltd., 1185 Avenue of the Americas, New York, New York 10036; 1992.
66. Bellapart J, Fraser JF. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2009;35(6):883-93.

67. de Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, et al. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocritical care*. 2012;17(1):58-66.
68. Tsivgoulis G, Sharma VK, Lao AY, et al. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2007;38(4):1245-9.
69. Accorsi F. Color Doppler of the extracranial and intracranial arteries in the acute phase of cerebral ischemia. *Journal of ultrasound*. 2013;16(4):187-93.
70. Arning C, B.Widder, Reutern GMV, et al. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 251–257.
71. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;37(3):251-61.
72. Eckstein H-H, Kühnl A, Berkefeld J, et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose. AWMF-Registrier Nr. 004/028; Stand: 08.08.2012 (in Überarbeitung), gültig bis 07.08.2017. 2012:217.
73. Tsivgoulis G, Ribo M, Rubiera M, et al. Real-time validation of transcranial Doppler criteria in assessing recanalization during intra-arterial procedures for acute ischemic stroke: an international, multicenter study. *Stroke*. 2013;44(2):394-400.
74. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12(2):137-46.
75. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, et al. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? *Stroke*. 2008;39(7):2177-85.
76. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-32.
77. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1581-7.
78. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
79. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(12):1095-102.
80. Fachinformation Actilyse, Boehringer Ingelheim Oktober 2014.

81. Khandelwal P, Yavagal DR, Sacco RL. Acute Ischemic Stroke Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(22):2631-44.
82. Positionspapier der ÖGSF – Update 2017. Thrombolyse – Thrombektomie – Antikoagulation. *Neurologisch; Supplementum 2017; 1-12*.
83. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama*. 1999;282(21):2003-11.
84. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8.
85. Schroth G MH, Zubler C, Ozdoba C. Interventionelles Management des Schlaganfalls; *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2013; 14 (4), 163-172.
86. K. Alfke, O. Jansen. Endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. *Hämostaseologie* 2006; 26:326-33.
87. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(1):11-20.
88. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1019-30.
89. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015;372(11):1009-18.
90. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2285-95.
91. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2296-306.
92. Fiehler J, Gerloff C. Mechanical Thrombectomy in Stroke. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(49):830-6.
93. Mutzenbach JS. State of the art – Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls Endovaskuläre Therapie als neuer Therapiestandard. *psychopraxis.neuropraxis* Mai 2017;20:109–13.
94. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37.

95. Zaidat OO, Lazzaro MA, Liebeskind DS, et al. Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S110-6.
96. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, et al. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*. 2005;36(2):292-6.
97. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;6(2):83-6.
98. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, et al. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018;13(4):348-61.
99. Kneihsl M, Niederkorn K, Deutschmann H, et al. Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017.
100. Yu S, Liebeskind DS, Dua S, et al. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2015;35(4):630-7.
101. Kirchoff-Torres KF, Bakradze E. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Revascularization and Acute Ischemic Stroke. *Current pain and headache reports*. 2018;22(4):24.
102. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *The Lancet Neurology*. 2005;4(12):877-88.
103. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45-52.
104. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Interventional neurology*. 2017;6(1-2):57-64.
105. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981-6.
106. Evans MRB, White P, Cowley P, et al. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Practical neurology*. 2017;17(4):252-65.
107. Positionspapier der ÖGSF – Update 2014. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Neurologisch, Supplementum* 2014; 1-24.

108. DGN und DSG, S3-Leitlinie – Teil 1 (Kurzversion) »Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke« AWMF-Register Nr. 030-133; Stand: 31. Januar 2015, Gültig bis: 30. Januar 2020.
109. Knecht S, Hesse S, Oster P. Rehabilitation after stroke. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(36):600-6.
110. Linfante I, Starosciak AK, Walker GR, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016;8(3):224-9.
111. Miller EL, Murray L, Richards L, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2010;41(10):2402-48.
112. Heiss WD. Contribution of Neuro-Imaging for Prediction of Functional Recovery after Ischemic Stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2017;44(5-6):266-76.
113. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, et al. Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: does timing of early assessment matter? *Journal of the neurological sciences*. 2010;294(1-2):57-61.
114. Marks MP, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TICl reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;6(10):724-8.
115. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2005;36(1):32-7.
116. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.
117. Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(9):3087-90.
118. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology*. 2017;89(6):540-7.
119. Yoo RE, Yun TJ, Yoo DH, et al. Monitoring cerebral blood flow change through use of arterial spin labelling in acute ischaemic stroke patients after intra-arterial thrombectomy. *European radiology*. 2018;28(8):3276-84.
120. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 2000;31(5):1128-32.

121. Levi C, Zareiea H, Parsons M. Transcranial Doppler in acute stroke management – A “real-time” bed-side guide to reperfusion and collateral flow. *Perspectives in Medicine* (2012) 1, 185—193.
122. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, et al. Outcome after mechanical thrombectomy using a stent retriever under conscious sedation: comparison between tandem and single occlusion of the anterior circulation. *Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie*. 2014;41(2):136-42.
123. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2000;10(1):1-12.
124. Baizabal-Carvallo JF, Rosso C, Alonso-Juarez M, et al. The hemodynamic status within 24 h after intravenous thrombolysis predicts infarct growth in acute ischemic stroke. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1045-50.
125. Reinhard M, Wihler C, Roth M, et al. Cerebral autoregulation dynamics in acute ischemic stroke after rtPA thrombolysis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(2):147-55.
126. Loh Y, Shi Z, Liebeskind D, et al. Incomplete mechanical recanalization of middle cerebral artery occlusions facilitates endogenous recanalization within 5 h. *Journal of neurointerventional surgery*. 2013;5(3):217-20.
127. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2016;124(5):1257-64.
128. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, et al. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2003;16(3):191-8.