

Diplomarbeit

**Der Einfluss der Bridging - Thrombolyse auf den technischen Erfolg der mechanischen Thrombektomie beim akuten ischämischen Schlaganfall – eine retrospektive Studie**

Lyse und mechanische Thrombektomie

eingereicht von

**Dafne Vecchiet**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie**

Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie

unter der Anleitung von

**Univ. FA. Dr. med. univ. Clemens Reiter**

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann**

Graz, 12.10.2024

## 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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 12.10.2024

Dafne Vecchiet eh.

## Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

An oberster Stelle möchte ich meinen Hauptbetreuer, FA Dr. Clemens Reiter, nennen, da er sich immer und ganzheitlich engagiert hat, um mir bei der Arbeit, Datenanalyse und bei jeglichen Unklarheiten Antworten zu geben und behilflich zu sein. Seine Geduld und Bereitschaft, mir bei jeder Frage zur Seite zu stehen, waren von unschätzbarem Wert für mich.

Für den ersten Kontakt mit dem Thema und der Betreuerzuweisung möchte ich Prof. Dr. Hannes Deutschmann danken. Seine erste Erklärung des Themas und Einführung in das Gebiet waren der Startfunken, den ich gebraucht habe, um meine Liebe für die Neuroradiologie zu entwickeln.

Für die zur Verfügung gestellten Daten aus dem Schlaganfallregister sowie für die Beantwortung von neurologisch thematisierten Fragen bedanke ich mich bei PD DDr. Markus Kneihs.

Was meine private, finanzielle und moralische Unterstützung angeht, möchte ich an dieser Stelle meine Eltern würdigen, die seit 24 Jahren an meiner Seite stehen, mir geholfen und mich beraten haben. Die ständige Ermutigung und deren Glaube an mich haben mir die Kraft gegeben, auch in schwierigen Zeiten weiterzumachen. Das hat mich heute zu der Person gemacht, die ich bin und hat auch für diese Arbeit eine große Rolle gespielt.

An letzter Stelle möchte ich meinen Freund Mario sowie meine Großmutter Annamaria nennen. Die beiden haben mir mit ihrem jeweiligen Optimismus immer wieder neuen Elan gegeben, um das Leben nicht so ernst zu nehmen.

Für Mama, Papa und Dahlia

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls beruht auf der intravenösen Thrombolyse (IVT) oder der mechanischen Thrombektomie (MT). Bei entsprechender Indikation kann die IVT als „Bridging-Thrombolyse“ (BT) mit der MT kombiniert werden, was laut derzeitiger Datenlage zu einem verbesserten Outcome führt. Durch die IVT kann es jedoch zu Komplikationen, insbesondere Blutungen und Embolien kommen. Ziel der Arbeit ist die retrospektive Datenanalyse von PatientInnen, welche mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, um den Einfluss der Bridging-Thrombolyse auf das Outcome zu untersuchen. Hauptaugenmerk wird auf das Auftreten von Embolien gelegt sowie auf mögliche Korrelationen der Komplikationen anhand der angewandten Therapieansätze.

**Methoden:** Es werden Daten aus dem Schlaganfallregister von 450 PatientInnen beurteilt und statistisch analysiert. Hauptzielgrößen sind der mTICI Score (*Treatment in cerebral infarction Score*), die modifizierte Rankin Skala (mRS) nach 90 Tagen sowie das Vorkommen von Embolien. Nebenzielgröße ist der Einfluß der angewandten Technik (Stent-Retriever oder Aspirationskatheter) in Bezug auf den Einsatz von Thrombolyse (ja oder nein).

**Ergebnisse:** Es zeigten sich signifikanten Unterschiede in Bezug auf mTICI Score oder mRS90 bei Anwendung der BT im Vergleich zur Gruppe, die nur mit MT behandelt wurde. Die IVT beeinflusst den Rekanalisationsgrad (OR = 2,17,  $p = 0,017$ ) sowie das Outcome der PatientInnen signifikant positiv (OR = 1,58,  $p = 0,018$ ). Die Analyse der technischen Subgruppen zeigt die gleichen Unterschiede bezüglich des Einflusses der IVT. Im Vergleich der beiden rekanalisierenden Techniken bezüglich Embolien, weist die Aspirationskatheter Subgruppe ein höheres Vorkommen von Embolien bei Durchführung einer BT (OR = 5,55,  $p = 0,018$ ) auf.

**Diskussion:** Die IVT ist ein wesentlicher Bestandteil der Schlaganfalltherapie der aufgrund der schnellen Wirkung und des positiven Einflusses sowohl auf die Rekanalisationsrate als auch auf das Outcome nach 3 Monaten Vorteile bietet. Die vermehrte Beobachtung von Embolien bei Verwendung von Aspirationskathetern könnte auf die fehlende Verfügbarkeit von kompatiblen Ballon-okkludierten Führungskathetern im beobachteten Zeitraum 2016-2021 zurückzuführen sein.

## Abstract

**Introduction:** The therapy of ischemic stroke is based on intravenous thrombolysis (IVT) or mechanical thrombectomy (MT). In the appropriate clinical setting, IVT can be combined with MT as “bridging thrombolysis” (BT). While recent studies have shown a better clinical outcome for patients undergoing this treatment, complications, especially as intracranial bleeding or thromboembolic events might also increase. The aim of this thesis is a retrospective data analysis of patients that underwent mechanical thrombectomy as part of bridging thrombolysis. The main focus lies on the development of periinterventional embolism as well as potential correlations of the complications based on the choice of treatment.

**Methods:** Data of 450 patients from the stroke register were gathered and statistically analyzed (SPSS). Primary endpoints are TICI Score (Treatment in cerebral infarction Score), the modified Rankin Scale (mRS) after 90 days as well thromboembolic events with their correlations. Secondary endpoint are differences based on device treatment choice (stent-retriever or aspiration catheter) in correlation to the use of bridging thrombolysis (yes or no).

**Results:** There were significant differences in mTICI Score and mRS90 in comparing MT & BT to MT alone. IVT significantly influences the recanalization rate (OR = 2,17, p = 0,017) as well as the patient outcome in a positive way (OR = 1,58, p = 0,018). While comparing the two thrombectomy techniques, there was a higher incidence of distal embolies in the aspiration catheter subgroup performed after IVT (OR = 5,55, p = 0,018).

**Discussion:** IVT plays a key role in the therapeutic approach of stroke due to its fast and positive effect on the recanalization rate as well as on the patients’ outcome. The observed increase of periinterventional embolism might be due to the lack of availability of BCGs compatible with aspiration catheters during the investigated years 2016 – 2021.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1)</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1)	Der Schlaganfall.....	8
1.1.1)	Allgemeine Informationen .....	8
1.1.2)	Ischämischer Schlaganfall .....	8
1.2)	Klassifikationen: TOAST und ASCOD .....	9
1.3)	Pathogenese .....	9
1.3.1)	Embolischer Schlaganfall.....	9
1.3.2)	Thrombotischer Schlaganfall .....	10
1.3.3)	Hämodynamischer Schlaganfall .....	10
1.4)	Epidemiologie.....	11
1.5)	Risikofaktoren.....	11
1.6)	Erste Maßnahmen sowie verwendete Scores.....	14
1.7)	Bildgebung bei der Diagnosestellung .....	18
1.7.1)	Das CT.....	18
1.7.2)	Das MR .....	23
1.7.3)	Sonographie.....	28
1.8)	Therapie .....	29
1.8.1)	Endovaskuläre Therapieansätze .....	30
1.8.2)	Sekundärprophylaxe .....	34
<b>2)</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>35</b>
<b>3)</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>35</b>
3.1)	Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen.....	36
3.2)	Angabe des Ethikvotums.....	37
<b>4)</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>37</b>
4.1)	Demographie des Patientenkollektivs.....	37
4.2)	Regressionsanalyse.....	43
4.3)	Subgruppenanalyse anhand der Technik mit Kreuztabellen .....	44
<b>5)</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>47</b>
<b>6)</b>	<b>LIMITATIONEN</b> .....	<b>51</b>
<b>7)</b>	<b>INTERESSENSKONFLIKTE</b> .....	<b>52</b>

8)	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	53
9)	<b>ANHANG</b> .....	61

## **ABKÜRZUNGEN**

**ADC** – Apparent diffusion coefficient

**BGC/BFK** – balloon guide catheter/Ballon-okkludierter Führungskatheter

**BT** – Bridging Thrombolyse

**cMR** – cranial MR

**CT** – Computer Tomographie

**DWI** – Diffusion weighted imaging/Diffusionsgewichtete Bildgebung

**ENT** – Embolie in neuem Territorium

**FPE** – First pass effect

**IAT** – intraarterielle Thrombolyse

**ICB** – Intrakranielle Blutung

**IVT** – intravenöse Thrombolyse

**KK** - Kollateralkreisläufe

**MR** – Magnetresonanztomographie

**MT** – mechanische Thrombektomie

**pCT** – PerfusionsCT

**PE** – periphere Embolie

**SAB** – Subarachnoidalblutung

**TE** – Time echo/Echozeit

**TR** – Time repeat/Repetitionszeit

**VHFA** – Vorhofflimmerarrythmie

# 1) Einleitung

In der westlichen Zivilisation ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache im Erwachsenenalter (51). Das Wort wird als Überbegriff für Erkrankungen, die sich als neurologisches Defizit aufgrund einer akuten, fokalen Ischämie oder Blutung mit plötzlicher Bewusstlosigkeit und Halbseitenlähmung präsentieren, benutzt (1). Schlaganfälle sorgen weltweit für eine hohe Rate an Behinderungen und Todesfällen (2). Da im Falle eines Schlaganfalls durchschnittlich 32.000 Neuronen pro Sekunde verfallen, ist die Therapie dagegen äußerst zeitsensibel („time is brain“) (3). Neben der IVT zeigt seit ca. 10 Jahren die endovaskuläre Therapie einen signifikanten Vorteil (z.B. 90, 81, 113) trotz teils umstrittener Ergebnisse der Studien dazu. Eine wichtige Frage bezüglich der endovaskulären Therapie betrifft die Auswirkungen der Anwendung der „Bridging Thrombolysen“ (BT) (MT mit vorheriger IVT) im Vergleich zur alleinigen MT, was die Entstehung von peripheren Embolien (PE) und Embolien in neue Territorien (ENT) angeht. PEs und ENTs sind prognostisch negativ für die PatientInnen, da sie mit schlechteren Rekanalisationsraten, schlechterer Selbstständigkeit und höherem Behinderungsgrad postinterventionell vergesellschaftet sind (4).

Bisher bleibt eine eindeutige Korrelation zwischen der erhöhten Komplikationsrate und der Durchführung der BT strittig. Diese Arbeit, eine retrospektive Studie, möchte sich dieser Frage anhand der Daten der PatientInnen des LKH - Univ. Klinikum Graz widmen.

## 1.1) Der Schlaganfall

### 1.1.1) Allgemeine Informationen

Der Schlaganfall beschreibt ein akut einsetzendes neurologisches Defizit aufgrund von Hypoxie, die entweder ischämisch oder hämorrhagisch bedingt ist (1). Auch bekannt als Apoplex, Insult oder Hirninfarkt, die Erkrankung wird in zwei Hauptkategorien anhand seiner Ätiologie unterteilt: den hämorrhagischen und den ischämischen Schlaganfall. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf dem ischämischen Schlaganfall.

### 1.1.2) Ischämischer Schlaganfall

Ein ischämischer Schlaganfall wird durch eine akute arterielle Minderversorgung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht (1). Ursächlich dafür können ein Thrombus oder Embolus mit darauffolgender Hypoxie sein. In seltenen Fällen kann ein

ischämischer Schlaganfall durch gewisse hämatologische Erkrankungen oder Gerinnungspathologien verursacht werden (3).

## **1.2) Klassifikationen: TOAST und ASCOD**

Der ischämische Schlaganfall wird nach seiner Ätiologie laut der TOAST Klassifikation (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) in 5 Gruppen definiert. Gereiht nach deren Häufigkeit unterscheidet man laut dieser Einteilung eine unklare, eine mikroangiopathische, eine kardioembolische, eine makroangiopathische und eine andere Ätiologie (5). Eine neue Klassifikation, ASCOD (6), unterscheidet hingegen:

- A: Atherothrombotic source
- S: Small vessel disease
- C: Cardiac source
- O: Other source
- D: Dissection

Aktuell orientiert sich die klinische Praxis an der TOAST-Klassifikation, während die ASCOD-Klassifikation im klinischen Alltag noch nicht etabliert ist.

## **1.3) Pathogenese**

Anhand der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls unterscheidet man drei Subtypen: den embolischen, den thrombotischen und den hämodynamischen ischämischen Schlaganfall (7).

### **1.3.1) Embolischer Schlaganfall**

Der pathophysiologische Entstehungsweg für einen embolischen ischämischen Schlaganfall ist durch die Einschwemmung eines Thrombus mit folgender distaler Okklusion im Bereich des Gehirns charakterisiert (123). Dieser kann aus verschiedenen arteriellen Gebieten eingeschwemmt werden. Am häufigsten kommen Emboli aus den Vorhöfen des Herzens, da dort bei nicht ausreichendem Blutfluss sich am ehesten Blutgerinnsel bilden. Eine Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA), insbesondere im linken Vorhof, begünstigt die Bildung von Gerinnseln und erhöht das Risiko für einen kardioembolischen Schlaganfall um

das Fünffache (8). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufig und können zur kardioembolischen Schlaganfallgenese führen, weswegen die kardialen Erkrankungen der PatientInnen berücksichtigt und diagnostisch eingestuft werden müssen, um das Risikoprofil für einen Schlaganfall zu bestimmen (9).

Andere erwähnenswerte Stellen im Körper, aus denen oft ein Embolus stammt, sind die Aorta bzw. der atherosklerotisch betroffene Aortenbogen (10). Eine weitere Entstehungsmöglichkeit ist die sogenannte paradoxe Embolie, bei der ein Embolus im venösen System entsteht und durch z.B. einen Herzseptumdefekt in das arterielle System gelangt. Von dort kann er bis ins Gehirn wandern und einen Verschluss verursachen (9,10).

### **1.3.2) Thrombotischer Schlaganfall**

Ein thrombotischer ischämischer Schlaganfall wird durch einen Thrombus und dem daraus entstehenden Gefäßverschluss bedingt. Das Blutgerinnsel verhindert vor allem die Blutversorgung der Gehirnareale distal des Verschlusses. Manchmal kann der Thrombus jedoch auch fragmentieren und die daraus entstehenden kleineren Thromben können weitere Verschlüsse verursachen. Dieses Phänomen wird als arterio-arterielle Embolie bezeichnet. Der wesentliche Unterschied im Vergleich zum ischämischen Schlaganfall embolischer Genese ist, dass der Thrombus nicht eingeschwemmt wird, sondern vor Ort im betroffenen Gefäß entsteht. Im Verlauf der Entwicklung von atherosklerotischen Plaques wächst diese durch die weitere Einlagerung von Schaumzellen mit Fettpartikeln. Dies führt dazu, dass sich die Intima des Gefäßes lockert und ihre ursprüngliche Funktion verliert (11). Der Thrombus wächst in die Intima hinein und bildet gleichzeitig Granulationsgewebe, was als "Organisation" bezeichnet wird. Gleichzeitig verengt er sich stenotisch nach innen und verringert den Blutfluss, bis er ihn vollständig unterbricht (11). Je nach Durchmesser des Thrombus und des verschlossenen Gefäßes unterscheidet man zwei Kategorien, die zerebrale Makroangiopathie und Mikroangiopathie (12).

### **1.3.3) Hämodynamischer Schlaganfall**

Ein hämodynamisch bedingter ischämischer Schlaganfall wird aufgrund einer chronischen Gefäßstenose oder durch einen schweren Blutdruckabfall bei Herzinfarkt oder Schockzustand erzeugt. Der Blutfluss wird so langsam ist, dass gewisse Gehirnareale hypoxisch werden bzw. das Blut in den Venen versackt und frisches, oxygeniertes Blut das Gehirn nicht mehr erreichen kann (13). Diese Art von Schlaganfall kann symptomatisch öfters nicht mit jener thrombembolischer Genese unterschieden werden, es gibt aber ein

paar Symptome, nach denen man bei dieser Verdachtsdiagnose Ausschau halten soll. Dazu zählen eine allgemeine milde kognitive Verlangsamung, Zittern der Extremitäten sowie monokuläre Claudicatio retinae (13). Bei Sistieren des Blutflusses oder einem zu niedrigen Blutdruck kommt es im Gehirn zu Endstrominfarkten. Dies geschieht, weil in den Endstromgebieten oder Grenzzonen der Diffusionsweg des Sauerstoffs am längsten ist. Dieses Phänomen wird als "Phänomen der letzten Wiese" bezeichnet (14).

## **1.4) Epidemiologie**

Der Schlaganfall wird weltweit als zweite, in Österreich als dritte am häufigsten vorkommende Ursache nach dem Herzinfarkt und malignen Erkrankungen für einen Todesfall eingestuft (15). Ungefähr 19.000 ÖsterreicherInnen sind jährlich von einem Schlaganfall betroffen (Inzidenzrate, d.h. Neuerkrankungen pro Jahr) (15). In Bezug auf die Gesamtbevölkerung zu Beginn des Jahres 2022 (8,9 Millionen) war das Inzidenzrisiko einen Schlaganfall zu erleiden 0,3% mit einer Inzidenzrate von 278,4 Fällen / 100.000 Einwohner (15,16). Das Risiko steigt jedoch in Altersgruppen mit steigendem Alter und mit der Anzahl der Komorbiditäten. Die Sterblichkeit aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls ist im Laufe der Jahre signifikant gesunken, einerseits durch die Entwicklung und Verbesserung der Therapie, andererseits durch die Etablierung der Stroke Units. Diese sind spezialisierte Zentren für die Behandlung von SchlaganfallpatientInnen und sind heutzutage unabdingbar für eine adäquate Versorgung der Betroffenen. Die Stroke Units führen häufig auch Datenerhebungen durch im Rahmen eines Schlaganfallregisters. Dieses dient der statistischen Auswertung der Fälle und ist eine wesentliche Datenquelle für Forschungszwecke zum Thema Schlaganfall (15).

## **1.5) Risikofaktoren**

Der ischämische Schlaganfall präsentiert sich sehr selten bei jungen, gesunden PatientInnen, es gibt jedoch vielerlei Faktoren, die einen ischämischen Schlaganfall begünstigen. Diese werden in zwei Gruppen unterteilt: Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren. Erwähnenswerte beeinflussbare Faktoren für das Auftreten des ischämischen Schlaganfalls sind der Hypertonus und kardiovaskuläre Erkrankungen (Karotisstenose und VHFA), Nikotinabusus, erhöhte Cholesterinwerte, Adipositas, Diabetes

mellitus und Alkoholabusus (17). Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht sowie Ethnizität (17).

In weiterer Folge werden die wichtigsten Risikofaktoren einzeln beschreiben. Der erste wichtige prädisponierende Faktor ist der Bluthochdruck. Durch eine antihypertensive Therapie kann eine Risikoreduktion von 27% für jeden um 10 mmHg gesenkten systolischen Blutdruck erreicht werden, unabhängig vom Ausgangswert (18). Das therapeutische Ziel für eine erfolgreiche Schlaganfallprophylaxe liegt bei Werten unter 130 mmHg systolisch (19).

Auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen sind in diesem Zusammenhang wichtig, ganz besonders die Karotisstenose und die VHFA. Eine flussrelevante Karotisstenose (69-99%) kann durch prolongiertes Wachstum das Lumen komplett verschließen und somit einen ischämischen Schlaganfall erzeugen. Ein weiteres Risiko ist der Abbruch von atherosklerotischem Material, das einen embolischen Verschluss eines Gefäßes im Gehirn erzeugt (20).

VHFA ist jedoch nicht aufgrund von Plaques, sondern aufgrund von Thrombusbildung gefährlich. Die Vorhöfe können sich in diesem Fall nicht koordiniert kontrahieren, dadurch kommt es zu einem verminderten Blutfluss und in weiterer Folge zur Bildung von Gerinnseln. Die vollständige Pathophysiologie der Schlaganfallentstehung auf Boden einer VHFA ist noch nicht ganz geklärt, jedoch sind wichtige Faktoren dafür die Blutstase, die endotheliale Dysfunktion des Vorhofes sowie Entzündung und Hyperkoagulabilität (113).

Als Nächster ist der Nikotinabusus zu erwähnen. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall ist abhängig von der Nikotinmenge, die konsumiert wird, sowie von den Jahren, in denen geraucht wurde („pack years“) (17). Nach dem Verzicht auf diesen Genuss macht sich der Unterschied in 2 Jahren signifikant bemerkbar, nach 5 Jahren sinkt das Risiko dermaßen zurück, dass es mit dem Risiko eines Nichtraucher vergleichbar wird (12,17). Nikotin ist nicht nur ein eigenständiger Risikofaktor für Schlaganfälle, sondern fördert auch die Entwicklung von Atherosklerose, die wiederum ein Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle ist (17).

Alkohol spielt sowohl eine protektive als auch risikosteigernde Rolle beim Schlaganfall. In niedriger bis moderater Dosierung (1-390g wöchentlich) wirkt es dem ischämischen Schlaganfall entgegen, bei starkem Konsum (über 400g wöchentlich) jedoch begünstigt es das Ereignis (21). Zusätzlich wurde beobachtet, dass im Rahmen eines Alkoholkonsums vor allem die Mortalität steigt, die Morbidität hingegen verändert sich nicht signifikant (22).

Dyslipidämie ist ein weiterer Faktor bei der Schlaganfallentstehung. Die Rolle als Risikofaktor ist vor allem als Förderung für Entzündung und Entstehung von Atherosklerose begründet. Es wurde bewiesen, dass hohe LDL- und niedrige HDL-Cholesterin Spiegel mit einem ischämischen Schlaganfall vergesellschaftet sind (23). Was ebenfalls eindeutig gezeigt wurde, ist, dass PatientInnen mit einer Dyslipidämie von einer Statintherapie profitieren, wenn es um die Schlaganfallrisikosenkung geht (23). Gleichzeitig wird auch eine genetische Disposition von Lp(a) als Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall beschreiben. Da ein Teil des Moleküls dem Plasminogen ähnlich ist, wird vermutet, dass dieser einen thrombogenen Effekt hat, vor allem, wenn es von Makrophagen phagozytiert wird und zur Schaumzellbildung führt (17).

Adipositas ist sowohl ein alleinstehender als auch ein begleitender Risikofaktor für einen Schlaganfall. Besonders die abdominelle Adipositas, gemessen in WHR („waist to hip ratio“), wurde als selbstständiger Prädiktor für einen ischämischen Schlaganfall identifiziert. Frauen mit einem Taillenumfang über 90 cm hatten ein signifikant erhöhtes Risiko (17). Zusätzlich belastet Übergewicht den Körper, indem es inflammatorische Prozesse anregt, diese schädigen wiederum die Gefäße („endotheliale Dysfunktion“), begünstigen Atherosklerose und erhöhen die Thrombozytenaktivität aufgrund von Lipidperoxidation (17). Eine langanhaltende Adipositas kann im Laufe der Zeit zu einer Insulinresistenz führen, die die Entstehung eines metabolischen Syndroms begünstigt und die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 fördert (24).

Diabetes mellitus ist bekannt für seine Langzeitfolgen, die besonders die Gefäße betreffen. In unserem Fall interessiert uns diese Auswirkung auf das Schlaganfallrisiko von Diabetikern. Vor allem bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden im Vergleich zu Nicht Diabetikern öfters eine endotheliale Proliferation und Hyalinose von kleinen, intraparenchymalen Gefäßen nachgewiesen. Was die Großgefäßverschlüsse angeht, ist Diabetes mellitus insofern risikosteigernd, da das auf Dauer erhöhte HbA1C die Ausbildung und Entwicklung einer Karotisstenose fördert. Wenn ein Schlaganfall einen Diabetiker trifft, hat dieser meist eine größere Ausdehnung. Der Betroffene hat dadurch eine höhere Behinderungswahrscheinlichkeit und muss mit einer langsameren Heilung rechnen. Hyperglykämie wirkt neurotoxisch, dies wird eindeutig bei schlecht eingestellten Diabetes PatientInnen. Hyperglykämie zum Zeitpunkt des Ereignisses birgt aber auch bei Nicht Diabetikern eine höhere Wahrscheinlichkeit für größere Infarkte (17).

Zusammengefasst sind die nicht beeinflussbaren Risikofaktoren das steigende Alter der PatientInnen (2/3 der Ereignisse betreffen über 65- Jährige), das Geschlecht (Männer sind eher betroffen als Frauen bis 65 Jahren, danach Trendumkehr) und die Ethnizität (Personen afrikanischer Abstammung sind am gefährdetsten) (17).

### **1.6) Erste Maßnahmen sowie verwendete Scores**

Da jede Minute bei SchlaganfallpatientInnen wichtig ist, soll die Diagnose so früh wie möglich bestätigt werden und die Therapie ebenso ohne Zeitverschwendung eingeleitet werden. Dafür gibt es Empfehlungen aus Leitlinien der Deutschen Neurologie Gesellschaft:

Eine „Onset-to-door“ Zeit (Zeit von Symptombeginn bis zur Ankunft ins Krankenhaus) unter 4,5 Stunden ist mit einem günstigeren Outcome vergesellschaftet (25, 31). Man versucht jedoch stets die Zeit minimal zu halten, auch deutlich unter 4,5 Stunden, wenn möglich, damit die PatientInnen so schnell wie möglich therapiert werden können (31).

Vor dem Eintreffen ins Krankenhaus kommt der FAST Test (Face Arm Speech Test) zum Einsatz. Dieser gliedert sich aus vier Fragen, die mit Ja oder Nein beantwortet werden:

- Hat der Patient Schwierigkeiten sich sprachlich zu äußern (sog. „verwaschene Sprache“)?
- Ist bei dem Patienten eine Gesichtshälfte abgesunken (Englischer Begriff: „facial droop“)?
- Leidet der Patient an einer neu aufgetretenen Armschwäche?
- Hat die Symptomatik akut eingesetzt?

Der Test ist positiv zu bewerten, wenn zumindest eine Frage mit Ja (also positiv) beantwortet wird (26).

Zusätzlich dazu kann auch der FAST PLUS Test durchgeführt werden, dieser bewertet den Schweregrad der neurologischen Betroffenheit der Extremitäten. Für jede Extremität, die nach Extension auf 45 Grad sofort, ohne jeglichem Widerstand, fällt, wird ein Punkt

vergeben. Ab 2 Punkten gilt der FAST PLUS Test als positiv und weist mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Großgefäßverschluss mit endovaskulären Interventionsbedarf hin (26).

Beim Eintreffen ins Krankenhaus werden die Vitalparameter aufgezeichnet (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Kapnographie). Für IVT taugliche PatientInnen sind Blutdruckwerte bis 185/105 mmHg tolerierbar und anzustreben, bei höheren Blutdruckwerten soll eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden (31). Als weitere allgemeine Diagnostik soll bei jedem Patienten prästationär der Blutzucker gemessen werden, um eine Hypoglykämie sicher auszuschließen (31). Ein 12-Kanal-Basis EKG sowie evtl. ein mehrtägiger EKG sind ebenfalls empfohlen, diese sollen jedoch die Verabreichung der IVT bei PatientInnentauglichkeit nicht verzögern (31).

Darauf folgt die klinische Untersuchung mit Schwerpunkt auf den neurologischen Status. Einerseits soll der neurologische Status Auskunft geben, in welchem neurologischen Zustand der Patient ins Krankenhaus gekommen ist, basierend auf der modifizierten Rankin Skala. Diese gibt Auskunft darüber, wie gefährdet der Patient für dauerhafte neurologische Schäden ist (28).

### **mRS – modifizierte Rankin Skala**

Die modifizierte Rankin Skala wird im neurologischen Alltag zur Beurteilung des Grades der neurologischen Beeinträchtigung eines Patienten, der einen Schlaganfall erlitten hat. Diese wurde im Jahr 1957 als einfache Rankin Skala von Dr. J. Rankin in fünf Stufen beschrieben (103, 104).

Im Jahr 1989 wurde sie von Dr. J.C. van Swieten modifiziert, in dem die Kategorie 6 hinzugefügt wurde und die Kategorie 1 laut Rankin Skala in Kategorie 0 und 1 laut modifizierter Rankin Skala aufgeschlüsselt wurde (28). Sie wird in der Regel vor dem Ereignis bzw. bei Aufnahme, bei Entlassung und nach 90 Tagen seit dem Ereignis festgestellt. Der mRS90 Ergebnis ist vor allem bei schwerwiegenden Schlaganfällen von Bedeutung, bei solchen PatientInnen wird nämlich in diesem Zeitintervall häufig eine Verschlechterung beobachtet (103, 105). Die modifizierte Skala besteht aus sieben Stufen (104):

0 = keine Symptome

1 = keine relevante Behinderung, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden

2 = leichte Behinderung, Einschränkung im Alltag, kann sich ohne Hilfe versorgen

3 = mittelschwere Behinderung, hilfsbedürftig im Alltag, kann ohne Hilfe gehen

4 = höhergradige Behinderung, hilfsbedürftig bei der Körperpflege, kann ohne Hilfe nicht gehen

5 = schwere Behinderung, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent

6 = Tod

Die modifizierte Rankin Skala hat sich in den heutigen klinischen Alltag dank ihrer hohen Zuverlässigkeit, starken Korrelation zu den Ausprägungen des Schlaganfalls und Reproduzierbarkeit etabliert (103, 106).

Andererseits wird mit dem neurologischen Status versucht die Schädigung zu lokalisieren und zu quantifizieren. Anhand der Symptome des Patienten kann darauf zurückgeschlossen werden. Der NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) ist der klinische Score für diesen Zweck (29).

Das System umfasst Untersuchungen der wichtigsten neurologischen Aspekte bei Verdacht eines Schlaganfalls und dient der frühen Indikationsstellung für die folgende Therapie. Die maximale Punkteanzahl beträgt 42 Punkte. Je höher die Punkteanzahl, desto gravierender ist der Schlaganfall einzuschätzen. Folgende Punkte werden berücksichtigt:

- Vigilanz (0-3 Punkte)
- Orientierung (Frage nach dem Alter des Patienten und dem zurzeitigen Monat, 0-2 Punkte)
- Befehle ausüben (Augen und Hände öffnen bzw. schließen, 0-2 Punkte)
- Okulomotorik (0-2 Punkte)
- Gesichtsfeld (0-3 Punkte)
- Mimik (0-3 Punkte)
- Motorik der oberen Extremitäten (für die jeweilige Extremität 0-4 Punkte)
- Motorik der unteren Extremitäten (für die jeweilige Extremität 0-4 Punkte)
- Ataxie der Extremitäten (0-2 Punkte)

- Sensibilität (0-2 Punkte)
- Sprache (0-3 Punkte)
- Sprechen (Dysarthrie oder Anarthrie, 0-2 Punkte)
- Neglectüberprüfung (0-2 Punkte)

Eine Punkteanzahl bis zu 4 oder 5 (je nach Leitlinie) kann als Indikation für eine alleinige IVT gelten (30). Ab einer größeren Punkteanzahl (in den deutschen Leitlinien vor 2022 6 – 22 Punkte im NIHSS) kann sie ebenfalls durchgeführt werden, jedoch wird sich bevorzugt im Rahmen der BT in Kombination mit der endovaskulären Therapie durchgeführt. Bisher galt der NIHSS als Orientierungspunkt für bzw. gegen eine IVT, jedoch wurde dieser in den aktuellen deutschen Leitlinien nicht weitergeführt. Stattdessen gilt seit dem, dass jeder Patient lysiert werden soll, unabhängig vom NIHSS, wenn das Zeitfenster passend ist und keine Kontraindikationen vorliegen (z.B. eine ICB) (31).

Ein natives kraniales CT (NCCT) soll als erste diagnostische Modalität zum Ausschluss von Kontraindikationen für eine IVT durchgeführt werden (31).

Im optimalen Fall sollte alles bisher Aufgezählte, zusammengefasst unter dem Begriff „Door-to-needle“ Zeit (Zeitspanne ab dem Eintreffen ins Krankenhaus bis zur Verabreichung der IVT), in unter 60 Minuten stattfinden (31).

Der interventionelle Rekanalisationserfolg wird mit dem TICl bzw. mTICl Score quantifiziert.

### **TICl und mTICl Score**

Zur Beurteilung des Erfolges nach einer mechanischen Thrombektomie wird heutzutage der TICl Score angewendet. TICl steht für „Thrombolysis in cerebral Infarction“ und wurde im Jahr 2003 von Dr. R.T. Higashida als einfaches Tool zur Beurteilung von postinterventionellem Fluss in intrakraniellen Gefäßen, die von einem ischämischen Schlaganfall betroffen waren (99). Dieses gliedert sich wie folgt:

0 = kein Fluss im betroffenen Gefäß, Verschluss verbleibt unverändert (keine Perfusion)

1 = Penetration mit minimaler Perfusion

2 = partielle Perfusion

2a = partielle Füllung des gesamten vaskulären Territoriums (weniger als 2/3)

2b = vollständige Füllung des vaskulären Territoriums, die Füllung ist jedoch langsamer als normal

3 = komplette (Re)perfusion

In 2013 wurde der TICl Score noch ausgebaut und verändert, nämlich in ein mTICl Score (modified Treatment in cerebral infarction Score) (100). Dies wurde erforderlich aufgrund der Verwirrung, schlechten Reproduzierbarkeit und schlechten Objektivierung der Stufe TICl 2. Laut neuem TICl Score bedeutet (102):

2a = Füllung von weniger als die Hälfte des vaskulären Territoriums

2b = Füllung von mehr als die Hälfte des vaskulären Territoriums

Im Laufe der Zeit ist eine fehlende kategorische Deckung zwischen PatientInnen mit einem Ergebnis von TICl 2b und TICl 3 aufgefallen. Somit wurde im Jahr 2014 vorgeschlagen, zwischen den Kategorien 2b und 3 noch die Kategorie 2c hinzuzufügen. Diese bedeutet:

2c = fast vollständige Reperfusion abgesehen von verlangsamtem Fluss oder ein paar distalen Embolien in kortikalen Ästen

Die PatientInnen mit einem TICl 2c-3 haben nämlich eine signifikant bessere Prognose, schnellere Heilungstendenz und einen besseren prädiktiven Wert für einen mRS90 0-1 als die mit einem TICl 2b-3(101).

## **1.7) Bildgebung bei der Diagnosestellung**

Zur morphologischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose Schlaganfall ist die bildgebende Diagnostik das wichtigste Werkzeug. Bildgebung bietet Informationen über die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung. Sie ist gleichzeitig auch bestimmend für die Therapie und ist prognostisch aussagekräftig. Standardgemäß stehen dafür zwei bildgebende Möglichkeiten zur Verfügung:

- Eine Computertomographie (CT)
- Eine Magnetresonanztomographie (MR)

### **1.7.1) Das CT**

Die Computertomographie ist die wesentliche bildgebende Diagnostik im Falle eines Schlaganfalls. Ihre Vorteile sind die breite Verfügbarkeit, hohe Geschwindigkeit und

Aussagekraft bei der Darstellung von intrakraniellen Pathologien. Aufgrund der hohen Sensitivität für Blut ist das kraniale CT (CCT) ideal für Notfallsituationen (32). Der Nachteil der Untersuchung ist die geringe, aber doch vorhandene Strahlenbelastung, sowie die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe zur Gefäßdarstellung (33). Von großer Bedeutung sind vor allem das native CT (NCCT) und die CT-Angiographie (CTA).

Das NCCT dient dem Ausschluss von Gehirnblutungen, dem Nachweis von frühen Ischämiezeichen und dem Ausschluss von anderen Pathologien, die eine ähnliche Symptomatik hervorrufen können („stroke mimics“) (32).

Es gibt unterschiedliche Phasen bei der Bildgebung des ischämischen Schlaganfalls. Diese sind anhand der vergangenen Zeit seit dem Ereignis eingestuft und durch jeweils typische Erscheinungen im CT charakterisiert.

In der CT-Aufnahme von den meisten SchlaganfallpatientInnen ist ein hyperdenses Areal im Gefäß sofort ersichtlich, das entspricht dem Thrombus („hyperdense vessel sign“).

In der frühen hyperakuten Phase (bis zu 6 Stunden seit dem Ereignis) verliert das betroffene Gehirnparenchym im CT seine Unterscheidungsmerkmale: die weiße und graue Substanz können nicht mehr voneinander getrennt werden. Zusätzlich präsentieren sich die Basalganglien hypoattenuiert, der Cortex erscheint hypodens und das Parenchym schwillt an, weswegen die Gyri verschoben werden („gyral effacement“) (34).

In der akuten Phase (24 Stunden bis zu 7 Tagen nach dem Insult) werden die Hypoattenuierung und die parenchymale Schwellung markanter. Durch die Schwellung kommt es zu einem Raumforderungseffekt, wodurch weitere sekundäre Schäden auftreten können.

Subakut (1 bis 3 Wochen) bildet sich die Schwellung zurück und der Kortex kehrt in seine Ausgangsposition zurück. Vorrübergehend kann das Hirnparenchym wieder annähernd normal aussehen. Dieses Ereignis nennt man „CT fogging Phänomen“ und vermutet, dass das auf einen reaktiven Entzündungsprozess mit Einwanderung von Makrophagen, Einsproßen von Kapillaren sowie Abnahme von Wasser in dem betroffenen Bereich, zurückzuführen ist (35).

Im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall (ab 3 Wochen) kann man eine reaktive Gliose beobachten. Die reaktive Gliose bezeichnet eine Vermehrung von Gliazellen als Antwort auf den ischämischen Schaden. Die Gliazellen ersetzen die nekrotischen

Neuronen, die mittlerweile verfallen sind und bilden eine gliale Narbe (36). Sie schützen das restliche Gehirn vor Entzündung aus diesem Areal und sorgen für die Aufrechterhaltung der neuronalen Plastizität (37). Gelegentlich tritt auch eine Mineralisation der Rinde auf. Ansonsten ist aber ein alter Infarkt durch scharfe Grenzen, starke Hypodensität und einen negativen Masseneffekt charakterisiert (38, 39).

Das NCCT ist die Grundlage für die Indikationsstellung der darauffolgenden Therapie. Wichtig dabei ist insbesondere der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. Diese ist nämlich eine absolute Kontraindikation zur IVT (40).

Am besten ist es für die Beurteilung der vorderen Strombahn geeignet. Im hinteren Strombereich kommt es aufgrund der anatomischen Verhältnisse (dickere Schädelkalotte) zu Artefakten, die die Beurteilung der Gefäße deutlich einschränken (41). Auch bei Hirnstamminfarkten ist die Aussagekraft des CTs limitiert, weswegen in solchen Fällen eine zusätzliche Magnetresonanz durchgeführt wird. Der Beurteilung der Basalganglien soll ein besonderes Augenmerk geschenkt werden, da diese Region früh Veränderungen aufzeigt im Falle von proximalen MCA-Verschlüssen (34). Generell gilt, dass ein NCCT sehr genau angeschaut werden muss, da Infarktzeichen manchmal nur leicht angedeutet vorkommen. Wenn sie jedoch vorkommen, sind sie hochspezifisch für einen Insult (39).

## **CTA**

Eine einphasige CT-Angiographie (CTA) dient innerhalb der CT-Untersuchung ausschließlich der Gefäßdarstellung, wodurch es möglich ist, die Okklusion präzise zu lokalisieren. Die CTA wird zusätzlich zum NCCT durchgeführt, nachdem eine Blutung im NCCT sicher ausgeschlossen wurde (116). Diese Abschätzung wird auch zur Therapieabwägung und dem Benefit der Therapieoptionen bei Erwachsenen benutzt, vor allem wenn die Durchführung einer MT in Betracht gezogen wird (45). Wichtig sind dabei die Thrombuslänge, Thrombusbelastung und das Ausmaß der kollateralen Kreisläufe (KK) (45, 46).

Die CTA kann aus einer oder mehreren Phasen bestehen, abhängig davon, wann die Aufnahmen nach der Injektion des Kontrastmittels gemacht werden. Der ischämische Schlaganfall ist ein arterielles Perfusionsdefizit, weswegen in der Vergangenheit nur die arterielle Phase der CTA bedeutsam erschien. Zum Ausschluss von ähnlichen Zuständen

(z.B. Sinusvenenthrombose) und einer allgemein genaueren Beurteilung, wurde der Bedarf nach einer unmittelbar darauffolgenden, venösen Phase immer deutlicher. Zusätzlich zur einphasigen CTA hat sich somit noch die mehrphasige CTA im Schlaganfallprotokoll etabliert. Die mehrphasige CTA erlaubt eine zeitlich breitere Beurteilung als die einphasige CTA, da sie drei Phasen darstellt: *peak arterial*, *peak venous* und *late venous phase* (47). Diese Art von CTA wird zunehmend im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik für die Darstellung der KK genutzt. Ein ausgeprägter KK ist insofern prognostisch von Bedeutung, da es auf ein besseres Überleben der Gehirnmasse hindeutet. Auf diesen wird bei SchlaganfallpatientInnen in der Diagnostik immer geachtet. Er ist mit besseren Rekanalisationserfolgen vergesellschaftet und spricht für ein insgesamt besseres klinisches Outcome (48). Die KK füllen sich anhand der Dichte des Gefäßnetzwerkes und des Kalibers der Gefäße unterschiedlich schnell, weswegen eine einphasigen CTA über die Qualität der KK eingeschränkt aussagekräftig ist (45). Die mehrphasigen CTA erlaubt eine bessere Beurteilung derselben.

Der Nutzen der mechanischen Thrombektomie wird anhand der einphasigen CTA mit verschiedenen Scores für das Kollateralnetz eingestuft, z.B. Tan et al (49). Für die mehrphasige CTA gibt es nur einen einzelnen Score für die KK. Dieses Kriterium wird jedoch als der einzige entscheidende Prädiktor für ein besseres Ergebnis nach 24 Stunden seit dem Ereignis betrachtet und ist auch mit einem niedrigeren NIHSS-Wert bei Entlassung verbunden (50). Die CTA dient u.a. der Beurteilung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße (ICA, VA) und kann Auskunft über die Ätiologie des Schlaganfalls sowie über die Topographie des Patienten geben, was wiederum die therapeutische Herangehensweise beeinflusst.

In der Vergangenheit wurde dies mittels Perfusions-CT (pCT) gemacht, die mehrphasige CTA birgt aber folgende Vorteile im Vergleich zum pCT (48):

- eine geringere Strahlendosis
- die Bilder sind ohne zusätzlicher Postprozessierung zu befunden, d.h. eine schnellere Befundung ist möglich
- eventuelle Bewegungen des Patienten beeinflussen weniger die Qualität des Bildes als beim pCT

Eine gute Kollateralisierung ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der für bessere Rekanalisationserfolge und für ein insgesamt besseres klinisches Outcome spricht.

## **Perfusions-CT**

Das Perfusions-CT (pCT) erlaubt eine Abschätzung des irreversibel geschädigten Parenchyms (*core infarct*) sowie des Parenchyms, das man mit einer endovaskulären Intervention noch retten kann (*penumbra infarct*) (42). Infarkte sind im pCT im Gegensatz zum NCCT sofort sichtbar (39). Die Untersuchung hat sich als dritte diagnostische Säule beim ischämischen Schlaganfall etabliert aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von MR-Geräten und der dringenden Notwendigkeit einer raschen PatientInnenbeurteilung. Falls vorhanden, ist die Magnetresonanztomographie (MR) jedoch dem pCT überlegen, da es für frühe Infarktveränderungen sensitiver ist und keine Strahlendosis an die PatientInnen abgibt (39). Das Perfusions-CT tendiert nämlich zur Überschätzung von ischämischen Arealen und erreicht eine schlechtere Darstellung von kleinen Infarkten im Vergleich zur CTA (43).

Nichtsdestotrotz kann das pCT Informationen zu drei wichtigen Parametern liefern (43):

- Zerebraler Blutfluss (CBF): CBV pro Minute
- Zerebrales Blutvolumen (CBV): Das Volumen an Blut in mL pro 100 g Gehirngewebe
- Mittlere Transitzeit (MTT): Zeit die ein gewisses Volumen braucht, um die Kapillaren durchzufließen

Diese Parameter stehen in folgendem Verhältnis zueinander:

$$\text{CBF} = \text{CBV}/\text{MTT}$$

Diese drei Parameter nehmen jeweils charakteristische Werte für die graue sowie für die weiße Substanz an. Das Besondere am pCT ist, dass es Perfusionskarten des Gehirns liefert, damit kann man Infarktkern von der umgebenden Penumbra, welche dem noch rettbarerem Gewebe entspricht, topographisch unterscheiden (43). Man kann die betroffenen Areale im pCT quantitativ abschätzen und Infarktvolumina ausrechnen (43). Für die Therapieentscheidung ist dies von größter Bedeutung: nur bei einem gewissen Mismatch (Infarktkernvolumen gegen Penumbravolumen) werden die PatientInnen einen Vorteil der Intervention genießen können. Im Falle eines großen Infarktkerns (über 70 - 100 mL bei Aufnahme) ist eine Intervention häufiger Grund einer Blutung im betroffenen Areal und häufiger vergesellschaftet mit einem schlechten Outcome trotz Rekanalisationserfolg (44).

Der Infarktkern zeigt eine verlängerte MTT mit stark gesenkten CBV und CBF (43). Die Penumbra zeigt eine genauso verlängerte MTT. Im Unterschied zu den ischämischen Arealen ist sie aber durch eine geringere Senkung der CBFs und einem normalen bis zu erhöhtem CBV charakterisiert (43).

### **1.7.2) Das MR**

Die Magnetresonanztomographie (das MR) bietet sich beim diagnostischen Schlaganfallprotokoll als zweiter großer Spieler nach dem CT an. Vorteilhaft sind dabei die höhere Läsions sensitivität und bessere Spezifität beim Ausschluss von anderen Läsionarten („stroke mimics“). Das MR bietet im Vergleich zum CT mehrere unterschiedliche Anblicke auf die gleiche Aufnahme dank der unterschiedlichen Gewichtungen und Sequenzen mit einem Gerät. Das Verfahren erzeugt auch keine Strahlen, die die PatientInnen belasten könnten. Nachteile sind die längere Dauer der Aufnahmen, was bei SchlaganfallpatientInnen eine sehr kritische Zeitverschwendung bedeutet, sowie vielfache körperliche oder geistige Limitationen dem Verfahren gegenüber (Schrittmacher, Platzangst, Tremor) (44).

Bei der MR werden Bilder anhand der unterschiedlichen magnetischen Relaxationszeiten des Gewebes erzeugt. Je nach technischen Parametern der Sequenz können verschieden gewichtete Bilder erzeugt werden. Besonders relevante Parameter sind die Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR) (52, 53). In weiterer Folge soll auf die relevantesten Sequenzen für das Schlaganfallprotokoll eingegangen werden.

### **Konventionelle Gewichtungen: T1, T2**

An T1 gewichteten Bildern, welche durch eine kurze TE und TR erzeugt werden, ist im Gehirn die weiße Substanz heller (hyperintens) als die graue, Flüssigkeiten wie der Liquor cerebrospinalis stellen sich dunkler (hypointens) dar (52). Sie ist vor allem zur anatomischen Orientierung sowie zur Darstellung einer Kontrastmittelaufnahme nach dessen Applikation wichtig (124). In T2 gewichteten Bildern, welche durch ein längeres TE und TR zustande kommen, stellen sich sowohl die graue Substanz hyperintens als auch der Liquor cerebrospinalis hyperintens zur weißen Substanz dar (52). In der T2 Gewichtung zeigen sich Entzündungsfoci oder Ödeme hyperintens. Die übliche T2 Sequenz ist jedoch nicht

optimal für die Darstellung von frischen Blutungen, dafür wurde diese als T2\*GRE implementiert. Hierbei handelt es sich um eine Sequenz mit einem Echogradienten statt dem üblichen Spinecho. Besonderheit dieser Sequenz ist, dass sie kleinste Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung des Gewebes sehr früh erkennt und hochspezifisch für kleine Läsionen ist, da in diesem Fall mehrere Gradienten eingesetzt werden (52, 54). Sie ist auf Magnetfeldveränderungen durch Blutbestandteile ausgelegt und macht am besten auf eventuelle (Mikro)Blutungen sowie Veränderungen venöser Strukturen aufmerksam. Des Weiteren kann man in der T2\*GRE Sequenz aktuelle und noch besser ältere Ablagerungen von Hämosiderin darstellen (44). Die T2\*GRE Sequenz wird im Schlaganfallprotokoll deswegen häufig zum Ausschluss einer eventuellen intrakraniellen Blutung genutzt (44). Einziger Nachteil dieser Sequenz ist die geringe räumliche Auflösung aufgrund der angewandten EPI Technik, die Signale von einer einzigen Linie aufnimmt und ein niedriges Signal-to-noise Verhältnis (SNR) aufweist (55).

## **FLAIR**

Auf Basis der T2 gewichteten Sequenz wird beim Schlaganfallprotokoll auch die FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*) durchgeführt. Dabei wird das Signal des Liquors aus der üblichen T2 Sequenz unterdrückt, während das restliche Gehirngewebe sowie etwaige Pathologien besser zum Vorschein kommen (44). Dies wird mittels Inversionswiederherstellungspuls erreicht. Das bedeutet, die gleiche Aufnahme wird mit einem 180 Grad Radiofrequenz Puls zum Inversionszeitpunkt (TI) durchgeführt. Somit werden die Magneteigenschaften vom Gewebe invertiert und können selektiv supprimiert werden (52). Dies ist vor allem nützlich, da das Blut und der Liquor ähnliche Signale in der konventionellen T2 haben können. Wenn der Liquor unterdrückt wird, können Blutansammlungen deutlicher dargestellt werden und somit Differentialdiagnosen (z.B. SAB) ausgeschlossen werden. Die FLAIR Sequenz ist sehr sensitiv für die Darstellung von Mikroblutungen und Differenzierung von frischen oder alten Blutungen. Sie wird oft zusammen mit der DWI betrachtet und je nachdem, in welcher der beiden Sequenzen die Läsion erscheint, kann man das Alter der Läsion bestimmen (DWI-FLAIR Mismatch) (44). Die FLAIR Sequenz besitzt nämlich einen positiv prädiktiven Wert von 100%, dass die Läsion nicht älter als 6 Stunden ist (44). Falls diese Läsion DWI positiv und FLAIR negativ ist, kann das Alter der Läsion auf zwischen 3 – 6 Stunden seit dem Ereignisbeginn datiert werden (56). Nachteil der FLAIR Sequenz ist eine erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte aufgrund der längeren Aufnahmedauer im Vergleich zu anderen

Sequenzen sowie aufgrund des Inversionspulses, der schon durch minimale Bewegungen gestört werden kann (57).

## **DWI-Sequenz**

Die DWI-Sequenz (diffusion weighted imaging) ist eine der wichtigsten MR-Sequenzen für SchlaganfallpatientInnen. Sie ist höchst sensitiv und spezifisch für die Darstellung von Diffusionsanomalien sowie die sensitivste Sequenz für die Darstellung eines Infarkts in der frühen hyperakuten Phase (44).

Im Allgemeinen betrachtet die Diffusionssequenz das Ausmaß der Brown'schen Bewegung in einem Medium. Vereinfacht bedeutet es, die DWI quantifiziert das Ausmaß der Wasserteilchenbewegungen in einer Flüssigkeit (44). Diese hängt von der Schlängelung der Interzellularräume, der Zellanzahl im Gewebe, der Viskosität des Mediums und der Integrität der Zellmembran ab (58). Daraus ergibt sich jeweils ein gewebsspezifischer ADC (apparent diffusion coefficient). Dieser Koeffizient stellt die Beobachtungszeit zur mittleren Bewegung in Verhältnis: Je länger die Zeitdauer, desto höher ist der Koeffizient, was beweglichere Wassermoleküle bedeutet (44). Noch wichtiger: Während das konventionelle MR die räumliche Verteilung von Wasser darstellt, kann man mittels DWI die punktuellen ADC Unterschiede dynamisch darstellen (59).

Besonders ausgeprägt ist die molekulare Diffusion im Gehirn, da dieses einen hohen Wasseranteil besitzt (ca. 75-80%) (60). Die DWI wird somit am häufigsten bei einem Gehirn MR verwendet. Allmählich wird sich aber auch als Ganzkörperaufnahme anstatt eines PET CTs oder an anderen Organen allein durchgeführt (61).

In der Diffusionssequenz sind die wichtigsten abzuklärenden Erscheinungen das Ödem und das Blut, da diese Sequenz am sensitivsten für Gewebsintegrität und zelluläre Zusammensetzung ist (59). Das Ödem begleitet jede reaktive Veränderung im Gehirn. Allein anhand vom Ödemtyp kann man sich differentialdiagnostisch in der DWI signifikant weiterhelfen. Grob gesehen sind das vasogene und das zytotoxische Ödem in der DWI wichtig. Das vasogene Ödem zeichnet sich durch den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und Ansammlung von Flüssigkeit zwischen den Zellen (Interzellularraum) aus, was keine Diffusionsrestriktion bewirkt (62). Ursächlich dafür sind meist maligne Tumore. Im Gegensatz dazu steht das zytotoxische Ödem, wo sich die Flüssigkeit in den Zellen

selbst ansammelt (bedeutet Diffusionseinschränkung), das kann durch z.B. Ischämie, aber auch Traumata verursacht werden; Malignität ist in diesem Fall ausgeschlossen (62).

An zweiter Stelle stehen Blutungen, kleinere Blutablagerungen sowie embolische Geschehnisse. Die Diffusionssequenz ist hervorragend in der Detektion von kleinen Blutungen oder ischämischen Foci (unter 10 mL). Diese würden im konventionellem MR oder nativen CT nicht auffallen (33). Im Gegenteil zum pCT muss man bei der DWI bedenken, dass diese Methode dazu tendiert, die Infarktgröße zu unterschätzen (33). Die genaueste Schätzung der Infarktzunahme liegt im DWI-CBV (im Rahmen einer PWI Sequenz) Mismatch, da CBV eine 100% Sensitivität für die Läsionszunahme besitzt (64).

Vorteilhaft ist die DWI vor allem, falls eine Kontraindikation zur Kontrastmittelverabreichung besteht, da diese nämlich ohne Gadolinium durchgeführt wird. Die DWI Sequenz ist jedoch ungeeignet für die Darstellung der genauen Gehirnanatomie.

### **Infarkt und ADC/DWI in Laufe der Zeit**

Vor allem im MR verändert sich die Erscheinung des Infarkts grundlegend mit dem Vergehen der Zeit. Man unterscheidet eine akute, eine subakute und eine chronische Phase.

Akut (0-7 Tage): ADC sinkt, das DWI-Signal steigt. Dies passiert, da bei einem akut einsetzendem Perfusionsdefizit die Natrium-Kalium Pumpe nicht mehr funktioniert. Somit fällt der bisher vorhandene osmotische Gradient aus. Natrium wird in die Zelle verlagert und zieht das Wasser mit sich. In der Zelle ist die Diffusion, aufgrund der Zellwand, die als Diffusionsbarriere dient, eingeschränkt. Innerhalb der Zelle ist sie jedoch frei. Somit ist das DWI-Signal in diesem abgegrenzten Punkt sehr hoch und es erscheint hyperintens. Weil das aber nur innerhalb der Zelle möglich ist, ist das ADC gering, der Infarkt Punkt erscheint laut ADC Signal hypointens („restricted diffusion“) (64, 65).

Subakut (eine bis drei Wochen): ADC durchgeht eine Pseudonormalisierung (ca. nach 7 Tagen). Es bleiben aber weiterhin irreversible Schäden im Gehirn (auch, wenn sie in der ADC nicht mehr sichtbar sind) (65). Das DWI-Signal bleibt hyperintens, da das T2 Signal stark bleibt und aufgrund seiner langen Halbwertszeit das DWI Signal „durchleuchtet“ („T2 shine through“) (56, 66).

Ab drei Wochen nach dem Ereignis steigt das ADC wieder an und das DWI-Signal normalisiert sich, da retiniertes Wasser aus der Zelle wieder hinaus diffundiert („T2 washout“) (66).

### **MRA – Magnetresonanzangiographie und TOF MRA**

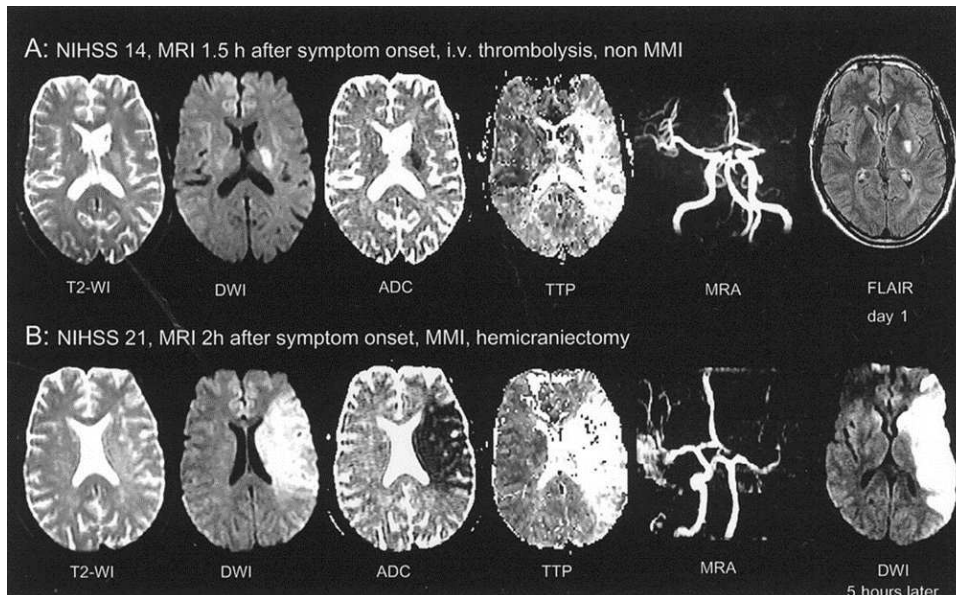
Die Magnetresonanzangiographie stellt, genauso wie die CTA, die Gefäße des Patienten dar. Jedoch im Gegenteil zu ihrem Pendant, ohne ionisierender Strahlung. Das Verfahren gliedert sich, anhand der MR Einstellungen (TE, TR, räumliche Sättigung), in mehrere Modalitäten, diese werden unter zwei Oberbegriffe zusammengefasst: Contrast enhanced (CE) MRA und Non-Contrast enhanced (NCE) MRA. Bei der Durchführung eines Gehirn MRs (cMR) mit Verdachtsdiagnose Schlaganfall sind die CE und die TOF (Time of Flight) Sequenz der MRA interessant. Sie zeigen die Beschaffenheit der Gefäße, eventuelle Plaques im Lumen sowie Thromben, Vasospasmen oder Aplasien (67). Die MRA stellt auch Stenosen dar und schätzt somit die Perfusionskapazität des Gefäßabschnittes (67).

Die zweite MR angiographische Sequenz nennt sich TOF (Time of Flight) MRA und hat als Besonderheit, dass das Signal anhand des Blutflusses erzeugt wird (68). Was die Verschlusslage angeht, ist die TOF mit der SWI (Susceptibility weighted imaging) bei zentralen Verschlüssen vergleichbar, jedoch verliert sie sehr stark an Sensitivität bei peripheren Verschlüssen (69). Im weiteren Vergleich ist die TOF auch der CE MRA unterlegen, da sie in Abstimmung mit DSA Aufnahmen bezüglich der Verschlusslage, ungenauere Korrelate liefert (70). Genauso wie die FLAIR Sequenz ist die TOF MRA ebenso anfällig für Bewegungsartefakte, sie bleibt jedoch als valide Alternative zur CE MRA bestehen, vor allem bei PatientInnen mit einer Kontrastmittelkontraindikation (70).

### **PWI („Perfusion weighted imaging“)**

Die PWI Sequenz des MRs stellt das Pendant zum pCT und benutzt dynamische suszeptibilitätsgewichtete, kontrastierte Sequenzen um Hypoperfusion im arteriellen System zu identifizieren (44). Damit können Perfusionskarten des Gehirns erstellt werden. Vergleicht man die PWI mit der DWI Sequenz der PatientInnen, kann man eine Beurteilung der irreversiblen und reversiblen Ischämiezonen durchführen und den potenziellen Benefit einer endovaskulären Intervention abschätzen (44). Die PWI Sequenz allein ist jedoch

ungenauer als das pCT. Die Berechnungen sind semiquantitativ und hängen von mehreren physiologischen Faktoren ab. Aufgrund dessen wird die PWI standardmäßig in Zusammenhang zur DWI Sequenz betrachtet (PWI/DWI Mismatch) (44, 71). Der PWI/DWI Mismatch ist neben dem DWI/FLAIR Mismatch für die Quantifizierung der Penumbra im MR essenziell.



**Abbildung 1: pCT, MRA und Sequenzen des MRs bei Schlaganfall im zeitlichen Verlauf (110)**

Abgesehen vom CT und MR kann noch eine weitere diagnostische Methode ischämische Schlaganfälle darstellen: Der Ultraschall.

### 1.7.3) Sonographie

#### Transkranieller Doppler Ultraschall

Der Ultraschall kann auch im Falle eines Schlaganfalls aufgrund seiner Geschwindigkeit, guten Verfügbarkeit sowie PatientInnenfreundlichkeit (Bedside Untersuchung) seine Anwendung finden. Damit kann man vor allem bei langere Transportzeit oder nicht eindeutigem CT Befund mit suspekten Symptomen noch einen Versuch zur Identifizierung des Gefäßverschlusses oder der intrakraniellen Blutung, wagen (Sensitivität schwankt von 68% bis zu 100%, Spezifität von 79% bis zu 99%). Es gibt mehrere Modalitäten, am wichtigsten und am häufigsten angewandt ist der transkranielle Doppler Ultraschall (tDU) (72).

Kriterien für einen verdächtigten Verschluss im tDU sind:

- Fehlen eines Color-flow Doppler Signals
- Fehlen eines Pulse-wave Doppler Signals
- Interhemisphärischer Asimmetry Index gleich oder größer 21% (stellt den Unterschied von Blutfluss bei betroffener VS nicht betroffener Hemisphäre)
- Verminderter Velocity Curvature Index

Der tDU kann auch bei Verdacht auf fehlenden Erfolg der IVT und bei Notwendigkeit einer erneuten Intervention oder intraarteriellen Thrombolyse eingesetzt werden (73).

Die Methode wird ebenfalls postoperativ benutzt, um einen eventuellen Anstieg des intrakraniellen Blutdrucks, eine Mittellinienverschiebung oder Blutung zu erfassen (72).

## **1.8) Therapie**

Therapeutisch kann man beim Schlaganfall konservativ oder interventionell vorgehen. Der konservative Therapieansatz umfasst das Monitoring der Vitalparameter mit Korrektur des Blutdrucks, die Schmerzmedikation, die Antikoagulation (mit Thrombo-ASS oder Clopidogrel), die Statingabe und die entsprechende Korrektur des Blutzuckers (Hypo/Hyperglykämie) (31).

Abgesehen von der konservativen Therapie ist, als Teil der operativen Therapiesäule, die endovaskuläre Intervention der Goldstandard. Dabei gibt es die Möglichkeit zur IVT, IAT, MT oder zur BT (31).

### **Die intravenöse Thrombolyse**

Die IVT basiert auf einer intravenösen Injektion vom fibrinolytischen Medikament Alteplase, mit dem Ziel den Thrombus aufzulösen. Zum ersten Mal genehmigt von der FDA im Jahr 1996, wird die Gesamtdosis anhand vom Körpergewicht des Patienten, nach dem Verhältnis 0,9 mg pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90 mg, berechnet (31). Die ersten 10% des Medikamentes werden als Bolus verabreicht, der Rest wird als Infusion in den folgenden 60 Minuten verabreicht (31). Bei Transportzeiten von bis zu 45 Minuten ist das „mothership“ Prinzip anzuwenden (IVT wird im Ankunftszenrum verabreicht) (31). Bei längeren Transportzeiten (über 45 Minuten) ist das „drip-and-ship“ Prinzip besser (IVT wird im ersten Zentrum angefangen, die Infusion läuft während des Transportes bis zur Ankunft ins Primärzentrum) (31). Indiziert ist die IVT vor allem bei kurzen (bis 8 mm), distalen Gefäßverschlüssen (46). Sie ergibt den größten Benefit in den ersten 90 Min ab

Symptombeginn bis 4,5 Stunden seit dem Ereignis (31). Das Zeitfenster kann auf bis zu 9 Stunden seit Symptombeginn erweitert werden, wenn eine (MR oder CT) Perfusionsbildgebung einen zu erwartenden Benefit zeigt (81, 82). Prognostisch günstige Faktoren für den Erfolg der IVT sind junges Alter der PatientInnen, Normotension, normaler Insulinstoffwechsel sowie milde ischämische Symptome ohne Darstellung in der Bildgebung (83). Absolute Kontraindikationen für die IVT sind zerebrale Blutungen, ein Blutdruck über 185/105 mmHg, gerinnungshemmende Therapie oder jegliche andere Pathologie oder Therapie, die das Blutungsrisiko erhöht. (31). Relative Kontraindikationen (z.B. milde Symptome, Diabetes mellitus) schließen die Durchführung der IVT nicht aus, sie kann als „Off-Label“ Therapieansatz durchgeführt werden.

Im Rahmen dieser Therapieoption können zwei wichtige Komplikationen auftreten: die symptomatischen intrazerebralen Blutungen (sICH) sowie das Angio(neurotische)ödem.

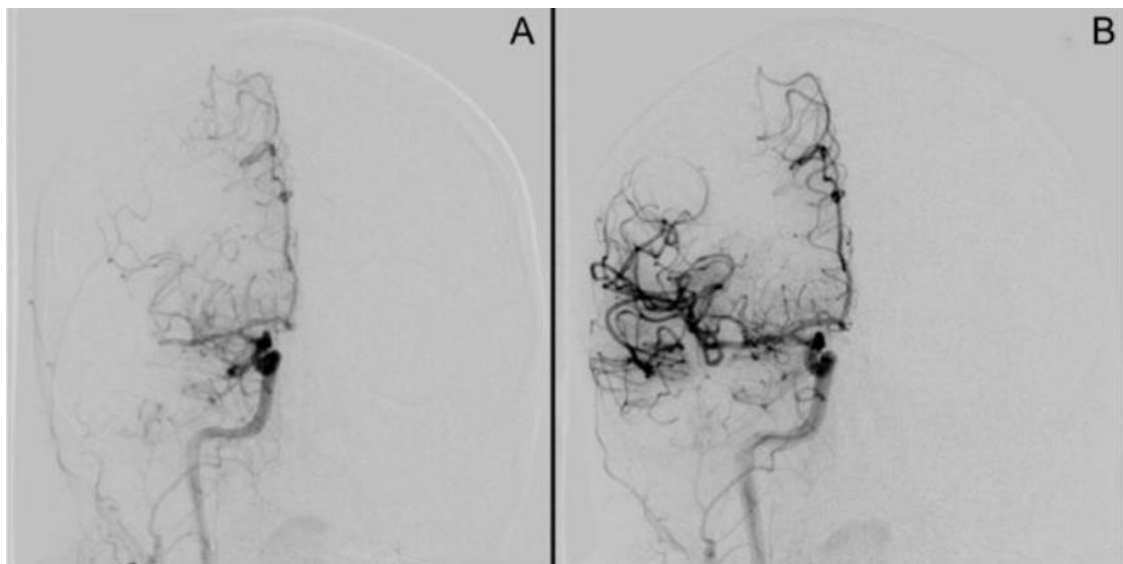
Die Erste wird in ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit maßgeblich durch einen Bluthochdruck begünstigt, eine Hyperglykämie hingegen ist an sich mit einem signifikant schlechteren Endergebnis assoziiert, weswegen diese beiden Werte als wichtige Zusatzparameter engmaschig im Auge behalten werden müssen (84, 85). Das Zweite stellt insbesondere eine akute Lebensgefahr aufgrund der Schwellungsreaktion der Schleimhäute des Atemtraktes dar. Es kann aber mittels entsprechendem Notfallmanagement gut behandelt werden. Falls die IVT kontraindiziert sein soll, kommt die MT zum Einsatz.

### **1.8.1) Endovaskuläre Therapieansätze**

#### **DSA (Digitale Subtraktionsangiographie)**

Die DSA ist eine bildgebende Methode, welche mittlerweile hauptsächlich therapeutisch eingesetzt wird und aus einem Suprapositionsbild besteht. Das Verfahren verläuft biphasisch: Zunächst wird ein Maskenbild erfasst, das ein fluoroskopisches Bild der Region mit einer Darstellung der Anatomie durch Röntgenstrahlung zeigt. Danach wird jodhaltiges Kontrastmittel intravenös verabreicht und in kurzer Abfolge die zweite Aufnahme durchgeführt. Diese zeigt nur die kontrastierten Gefäße. Um ein genaues morphologisches Korrelat zu haben können, werden diese zwei Bilder überlagert. Für die gewünschte Beurteilung der Gefäße wird als Letztes das erste Bild entfernt und die röntgendichte Umgebung ausgeblendet. Was die Darstellung der Gefäße mit Kollateralkreisläufen und die subsequente Perfusion dieser angeht, ist die DSA das beste Verfahren von den bis jetzt

genannten (74). Was sie auszeichnet, ist die zeitliche Auflösung des Geschehens im Patienten, im Gegensatz zu einer CTA oder einem MR Bild, die beide Momentaufnahmen sind. Die DSA kann schlecht im akuten Setting benutzt werden aufgrund der Dauer und Invasivität im Vergleich zu anderen diagnostischen Tools (75). Ein weiterer signifikanter Nachteil der DSA ist, dass in bis zu einem Viertel der Fälle die PatientInnen kleine Infarkte aufgrund dieser Untersuchung entwickeln können (76). Dieses Risiko wird durch Herzerkrankungen, lange Dauer der Untersuchung (über 10 Minuten) und dem Alter der PatientInnen (über 55 Jahre) erhöht (77). Rein diagnostisch wird die DSA heutzutage für die Darstellung von vaskulären Malformationen, bei welchen ihre hohe örtliche und zeitliche Auflösung benötigt wird und nicht für die Schlaganfallabklärung eingesetzt aufgrund der möglichen Komplikationen und Kontraindikationen (121). Sie wird im Rahmen von Behandlungen, wie z.B. der MT, eingesetzt (122).



**Abbildung 2: DSA vor und nach der Thrombektomie bei rechtem ACM Verschluss - A = TIC1 0, B = TIC1 3 (111)**

### **Die intraarterielle Thrombolyse**

Die IAT läuft nach dem ähnlichen Prinzip wie die IVT ab, nur wird das Fibrinolytikum direkt arteriell verabreicht, d.h. die Dosiswirkung ist viel stärker und zielgerichteter auf den Verschluss allein (86). Sie wurde als Alternative zur IVT bei PatientInnen mit Kontraindikationen, Nicht-Ansprechen oder Überschreiten des Zeitfensters für eine systemische Lysetherapie entwickelt (86). Für das Prozedere ist eine allgemeine Narkose der PatientInnen erforderlich. In weiterer Folge wird die A. femoralis punktiert, der Führungsdraht eingeführt, bis vor das verschlossene Gefäß sondiert und angiographiert.

Nachdem die anatomischen Verhältnisse dargestellt sind, wird die Verschlussstelle erreicht, der Thrombus durchdrungen und das Medikament (Fibrinolytikum wie z.B. Urokinase oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor wie z.B. Tirofiban) lokal freigesetzt (87).

Die intraarterielle Thrombolyse wurde immer mit einer anderen Therapieoption kombiniert und verlor seit der Etablierung der MT an Bedeutung aufgrund des höheren Blutungsrisikos sowie niedrigeren Rekanalisationserfolge, vor allem im ACM Stromgebiet, im Vergleich zur MT (86).

Analog zur MT sind Nachteile von der IAT die invasive Natur der Therapieoption mit möglicher Läsion der Gefäße (Perforation bis zur Gefäßdissektion) sowie daraus entstehender ICB (88). Des Weiteren können auch ENTs als Konsequenz der Reperfusionstechnik vorkommen. In letzter Zeit wird jedoch vermehrt die Möglichkeit in Betracht gezogen, nach einer „üblichen“ BT die IAT zur Behandlung von distalen Embolien oder unzufriedenstellenden Rekanalisationsergebnissen einzusetzen. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend und deuten auf eine Rückkehr der IAT als endovaskulärer Therapieansatz (89).

### **Die mechanische Thrombektomie**

Die MT wird entweder mit einem Stent oder unter Aspiration durchgeführt und basiert auf der Einführung eines Katheters in das okkludierte Gefäß mit tatsächlicher Entfernung des Thrombus aus dem Körper der PatientInnen.

Der Patient wird in Allgemeinnarkose in den Interventionsraum gebracht. Dort wird die A.femoralis punktiert mit einer Seldinger Nadel. Anschließend wird eine Schleuse in den Patienten eingebracht und mit einem Katheter der jeweilige Gefäßabgang aus der Aorta sondiert und unter angiographischer Kontrolle in die Arteria carotis interna der betroffenen Seite ein Draht eingebracht. Der Führungskatheter wird über diesen Draht i.d.R. bis vor den Karotissiphon vorgeschoben. Deren Lage wird mit Einspritzen von Kontrastmittel überprüft. Nachdem man sich sicher ist, dass der Katheter richtig positioniert ist, wird das ausgewählte Device bis zum Verschluss vorgeschoben, im Falle eines Stentretreivers ist zuvor eine Sondierung bis distal des Verschlusses mittels Mikrodraht und Mikrokatheter erforderlich, bei Verwendung eines Aspirationskatheters kann direkt über diesen mittels Mikrodraht sondiert werden. Mit einem Aspirationskatheter gelangt man an die Verschlussstelle und aspiriert den Thrombus aus dem Körper in die an den Katheter angeschlossene Aspirationsspritze oder Pumpe. Im Falle eines Stent-Retrievers verbleibt das Gerät paar

Minuten am Verschlussort („dwell time“), damit sich der Stent richtig entfaltet und den Thrombus korrekt erfasst. Danach zieht man das Konglomerat manuell zurück und entfernt man es über die Schleuse bei der Punktionsstelle aus dem Körper der PatientInnen. Der Rekanalisationserfolg wird unabhängig von der Wahl der Devices mit einer postinterventionellen DSA Aufnahme abgebildet, sodass man es nach dem mTICI Score einstufen kann. Der Stent-Retriever oder Aspirationskatheter, der Führungskatheter und die Schleuse werden am Ende alle entfernt und die Punktionsstelle wird mit einem Druckverband sowie gegebenenfalls eines Verschlusssystems verschlossen (117).

Die MT kann nach drei Funktionsprinzipien durchgeführt werden: Stent-Retriever, Aspiration und kombinierte Techniken mit Aspiration und Stentretreiver. Zur Fragmentierung des Thrombus im Rahmen der Thrombektomie können auch Ultraschall oder Laserverfahren genutzt werden, die drei oben genannten Prinzipien werden jedoch am häufigsten verwendet (94). Die Retriever-Technik erlebte ihren Durchbruch um das Jahr 2015, als mehrere RCTs dazu erschienen sind, die den Benefit des Therapieansatzes für sich und später auch in Kombination mit der IVT bewiesen haben (95, 90, 96). In den letzten Jahren hat sich jedoch die Stent-Retriever und Aspirationstechnik durchgesetzt. Die Kombinationstechnik zeigt bessere angiographische sowie klinische Erfolge als die MT allein (mit Stent-Retriever oder Aspirationstechnik), und erzielt signifikant häufiger eine erfolgreiche Rekanalisation mit first pass effect (FPE) und erfordert daher eine kürzere Zeit bis zur Rekanalisation („puncture to needle time“) (97).

Sie wird bevorzugt bei Großgefäßverschlüssen in der vorderen Strombahn angewendet mit optimaler Wirkung in einem Zeitintervall von bis zu 6 Stunden seit dem Ereignis (90). Bei entsprechender Indikation (Wake-up stroke, unklarer Ereignisbeginn oder Verschluss im hinteren Kreislauf) kann nach erweiterter Bildgebung die Grenze von 6 Stunden auf bis zu 24 Stunden seit Ereignisbeginn verlängert werden (91, 92). Die MT kann momentan, aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit an Kathetergrößen, vor allem proximale Gefäßverschlüsse behandeln. Die Komplikationsrate ist bei der mechanischen Thrombektomie gering. Diese kann aber Hämatomen, Vasospasmen, Gefäßdissektionen und Pseudoaneurysmen umfassen (93). Eine letzte wichtige Komplikation sind sekundäre Embolien in fremde Territorien (93).

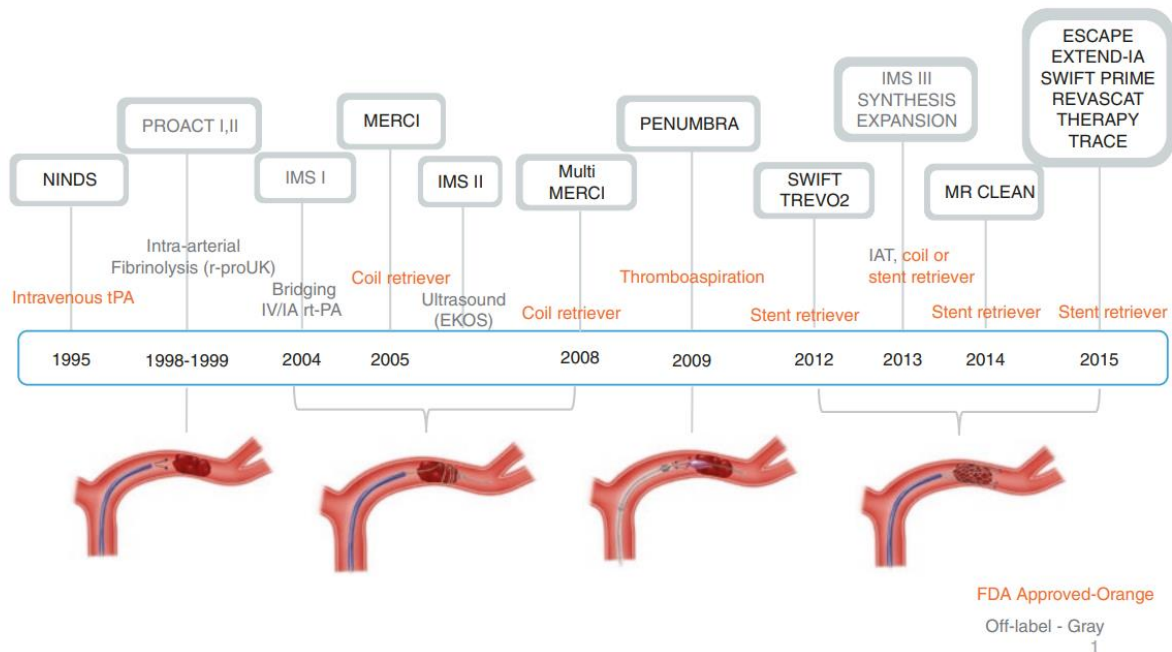


Abbildung 3: Studien für die Entwicklung der MT (86)

Die MT kann aufgrund des technischen Aufwandes und den speziellen, dafür notwendigen Geräten nur in ausgewählten Zentren durchgeführt werden. Der PatientInnentransport dorthin kann länger dauern (vor allem bei PatientInnen mit Insult in der hinteren Strombahn). Da für SchlaganfallpatientInnen „time is brain“ gilt, wird davor häufig eine IVT verabreicht (sofern keine IVT-Kontraindikationen vorliegen). In manchen Fällen kann auch die Kombination der IVT und MT angewendet werden, um die Wartezeit bis zur MT zu überbrücken. Diese Therapieoption nennt man Bridging-Thrombolyse (BT) (98).

### 1.8.2) Sekundärprophylaxe

Als wichtigste konservative Vorkehrung, aber vor allem als postiktale therapeutische Möglichkeit, kommen Bewegung und Sport ins Spiel. Körperliche Aktivität in der Freizeit senkt das Risiko um bis zu 25%, während Sport im Rahmen der Arbeitsstunden das Schlaganfallrisiko bis zu 36% senken (78). Generell spielt Bewegung auch eine wichtige Rolle bei der Rehabilitationstherapie, da SchlaganfallpatientInnen in bis zu 80% der Fälle motorisch eingeschränkt sein können und mindestens 30% der PatientInnen mit einem dauerhaften motorischen Defizit zu rechnen haben (79,80).

## **2) Fragestellung**

Der aktuelle wissenschaftliche Stand anhand der neuesten Studien besagt einen Vorteil der Lysetherapie in Kombination mit einer mechanischen Thrombektomie mit einem Stentretreiver oder Aspirationskatheter. Ein wichtiges Thema bleiben jedoch die Komplikationen, die mit solchen Eingriffen einhergehen, vor allem die PEs und ENTs, was diese begünstigt und wie man diesen am besten entgegenwirken kann. Meine Fragestellung beschäftigt sich damit, ob die BT mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet ist. Studien darüber konnten bisher keine einheitliche Meinung erzielen, diese Tatsache macht das Thema besonders spannend. Ich möchte diese Fragestellung anhand einer retrospektiven Datenanalyse untersuchen. Die Fragen, die im Rahmen meiner Diplomarbeit beantwortet werden sollen, lauten:

1. Gibt es einen Unterschied in dem erzielten Erfolg der Rekanalisation und klinischem Outcome zwischen lysierten und nicht lysierten PatientInnen?
2. Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit der Embolien sowie Blutungen zwischen lysierten und nicht lysierten PatientInnen?
3. Hat die verwendete Thrombektomietechnik einen Einfluss auf das Ergebnis?

## **3) Methodik**

Die Studie wurde als retrospektive Datenanalyse gestaltet. Die analysierten Daten wurden aus den Befunden, der an die Universitätsklinik für Radiologie am LKH - Univ. Klinikum Graz vom Jahr 2016 bis einschließlich 2021 eingelieferten PatientInnen, erhoben. Abgefragt und erhalten wurden die Daten mit der Hilfe des Institutes für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation (IMI). Die RAD Befunde wurden durch die Daten zu den selben PatientInnen aus dem Stroke Register der Universitätsklinik für Neurologie auf Vollständigkeit überprüft, wenn nötig bzw. möglich ergänzt und mit ihnen verglichen. Bei gewissen weiterhin fehlenden Daten wurden diese aus dem Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ herausgesucht.

Das Datenmanagement wurde mit anonymisierten Daten in einer Excel Tabelle geführt. Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 28, IBM) ausgeführt. Kategorische Variablen werden als Häufigkeit mit Prozent angegeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsrange (IQR). Ob die Daten normalverteilt

waren, wurde mittels Shapiro-Wilk Test und visueller Analyse der QQ-Plots festgestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat Test, t-Test oder Mann-Whitney-U Test untersucht. Mögliche Einflussfaktoren auf den technischen Erfolg der Thrombolyse wurden mittels binär logistischer Regression dargestellt. Gruppenvergleiche im Rahmen der verwendeten Thrombektomietechnik und technischem Erfolg sowie Embolien wurden mittels Chi-Quadrat Test untersucht, falls sich ein globaler Unterschied zeigte, wurde für den Einzelvergleich zwischen den Gruppen eine Bonferroni Korrektur des p-Wertes vorgenommen. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Durchführung einer mechanischen Thrombektomie zur Behandlung eines intrakraniellen Großgefäßverschlusses mit oder ohne vorausgegangener IVT an der Abteilung für interventionelle Radiologie LKH Graz bei Erwachsenen.

Ausschlusskriterien waren fehlende klinische Dokumentation bzgl. der Haupt- oder Nebenzielgrößen (mTICI Score, mRS90, Durchführung der IVT) sowie fehlende Eintragung im Stroke Register. Ein Patient wurde aufgrund einer zusätzlichen neurologischen Intervention ausgeschlossen (Teilembolisation einer AVM).

### **3.1) Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen**

Hauptzielgrößen dieser Studie sind der Rekanalisierungsgrad des betroffenen Gefäßes anhand der mTICI Skala (modifizierte Treatment In Cerebral Infarction Skala) und der Behinderungsgrad nach 90 Tagen seit dem Ereignis, quantifiziert mittels modifizierter Rankin Skala (mRS). Als Sicherheitskenngößen wurden symptomatischen Blutungen sowie periinterventionellen Blutungen ausgewertet.

Sekundärer Endpunkt dieser Arbeit ist der Einfluss der Technik der MT (Stent-Retriever oder Aspirationskatheter) mit oder ohne IVT und ob dies einen Einfluss auf die Thrombenfragmentation und Verschleppung in PatientInnen bewirkt, bei denen eine distale Embolie in DSA Aufnahmen festgestellt wurde.

Das Ergebnis der Thrombektomien wurde mittels der mTICI Skala (modifizierte Treatment in Cerebral Infarction Skala) bewertet. Dieser wurde dem Befunddokument der Thrombektomie entnommen. Sollte dieser nicht angegeben gewesen sein, oder wenn der ältere TICI Score verwendet wurde habe ich gemeinsam mit meinem Betreuer Clemens Reiter die DSA Aufnahmen des Eingriffs nach mTICI neu ausgewertet.

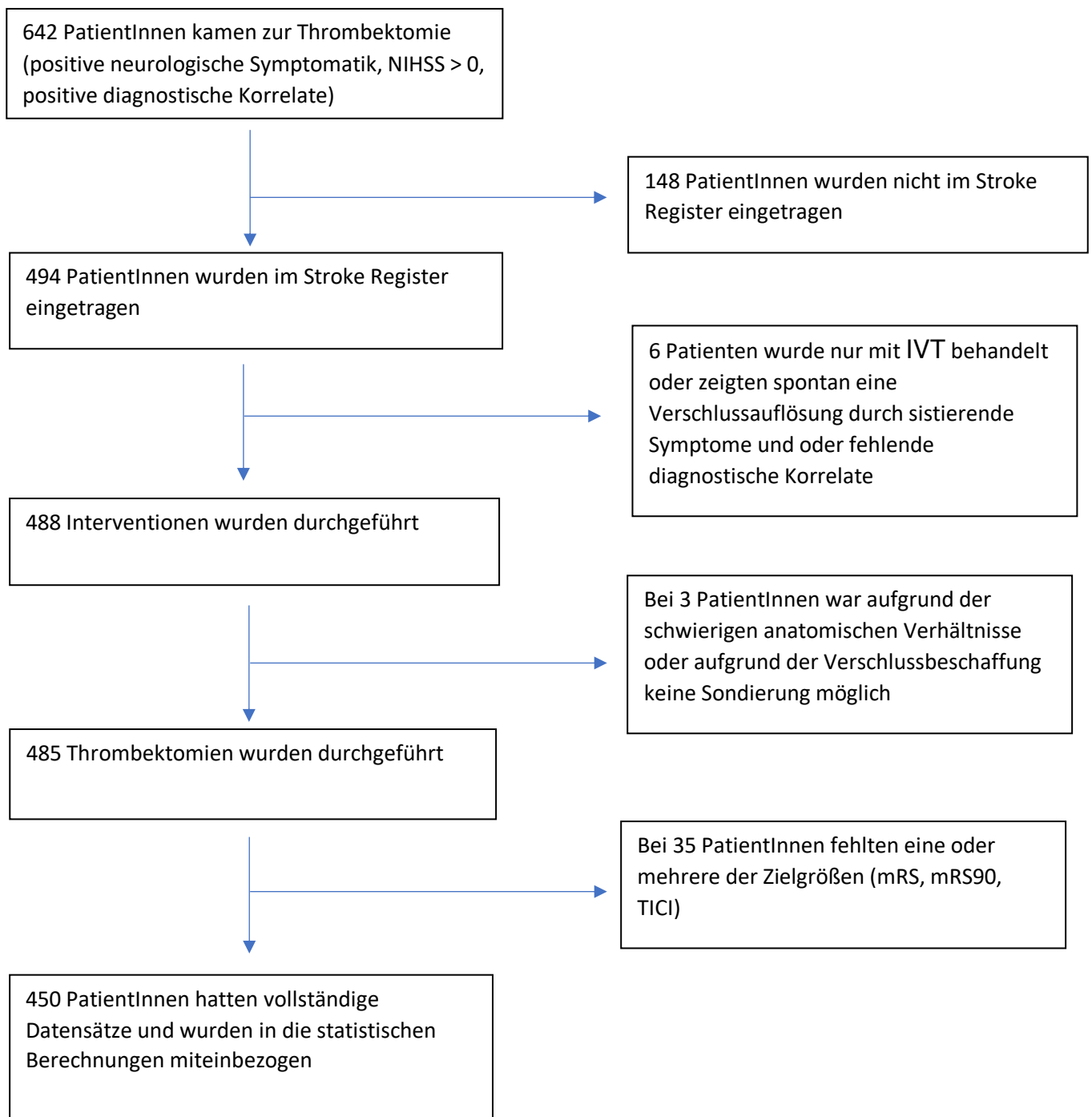
### **3.2) Angabe des Ethikvotums**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde ein Ethikvotum eingeholt. Dieses kann man im Anhang kann mit entsprechender Ethikkommissionsnummer (35/196 ex 22/23) finden.

## **4) Ergebnisse**

### **4.1) Demographie des Patientenkollektivs**

Insgesamt wurden 642 PatientInnen analysiert. 192 PatientInnen sind aus der endgültigen Analyse aufgrund mangelhafter Daten oder fehlender Follow-up Untersuchung nach 90 Tagen ausgeschieden. Dies erklärt sich dadurch, dass diese PatientInnen meist in ein externes Krankenhaus verlegt wurden und somit die Information nicht im Informationssystem des LKH - Univ. Klinikum Graz eingetragen wurde. Die Ergebnisse stammen von insgesamt 450 PatientInnen. Ein Flow-Chart der Studie findet sich in Abbildung 1.



**Abbildung 4: Flussdiagramm mit Ein- und Ausschlusskriterien der PatientInnen mit genauen Anzahlen**

Das Kollektiv setzt sich gleichmäßig aus Frauen und Männern zusammen, alle PatientInnen waren über 18 Jahre alt (Mittelwert: 71,2 Jahren +/- 12,4 Jahre). Tabelle 1 beschreibt die allgemeinen demographischen Eigenschaften des Kollektivs.

<b>Demographie - Eigenschaften</b>	<b>Gesamt</b>	<b>IVT nein</b>	<b>IVT ja</b>	<b>p Wert</b>
n (%)	450	232 (51,6)	218 (48,4)	
Alter (Median±SD)	71,2±12,4	71,9±12,1	70,5±12,8	
Weiblich (%)	227 (50,4%)	119 (51,3%)	108 (49,5%)	0,710
Vorderer Stromgebiet	404 (89,8%)	202 (87,1%)	202 (92,7%)	0,050
ACA Verschluss	10 (2,2%)	2 (0,9%)	8 (3,7%)	0,043
ACM Verschluss	321 (71,3%)	154 (66,4%)	167 (76,6%)	0,017
CarotisT Verschluss	74 (16,4%)	41 (17,7%)	33 (15,1%)	0,468
ACI Verschluss	121 (26,9%)	64 (27,6%)	57 (26,1%)	0,731
Hinterer Stromgebiet	49 (10,9%)	32 (13,8%)	17 (7,8%)	0,041
A. basilaris Verschluss	44 (9,8%)	29 (12,5%)	15 (6,9%)	0,045
<b>Risikofaktoren</b>				
Hypertonus	269 (59,8%)	137 (59,1%)	132 (60,6%)	0,746
Kardiovask. Erkrankung	145 (32,2%)	78 (33,6%)	67 (30,7%)	0,513
Hypercholesterinämie	140 (31,1%)	76 (32,8%)	64 (29,4%)	0,436
Diabetes mellitus	82 (18,2%)	47 (20,3%)	35 (16,1%)	0,248
pAVK	26 (5,8%)	12 (5,2%)	14 (6,4%)	0,570
Nikotinabusus	46 (10,2%)	17 (7,3%)	29 (13,3%)	0,037
VHFA	164 (36,4%)	92 (39,7%)	72 (33%)	0,144
<b>Vormedikation Gerinnung</b>				
Best. Thrombozytenaggregationshemmung	95 (21,1%)	44 (19%)	51 (23,4%)	0,250
OAK	92 (20,4%)	70 (30,2%)	22 (10,1%)	0,000

**Tabelle 1: Demographische Übersichtstabelle**

Entsprechend wurden die PatientInnen auch anhand der angewandten Technikmethoden, der Anzahl der therapeutischen Versuche für eine Rekanalisation und der entstandenen Embolien eingestuft. Diese Eigenschaften werden in Tabelle 2 zwischen den Gruppen, die eine IVT bekommen haben und der Gruppe, die ohne IVT weiter behandelt wurde, verglichen.

<b>Technik - Eigenschaften</b>	<b>Gesamt</b>	<b>IVT nein</b>	<b>IVT ja</b>	<b>p Wert</b>
Stent-Retriever	289 (64,2%)	133 (57,3%)	156 (71,6%)	0,007
Direkte Aspiration	49 (10,9%)	30 (12,9%)	19 (8,7%)	
Beides	112 (24,9%)	69 (29,7%)	43 (19,7%)	
<b>Anzahl der Versuche (median±IQR)</b>	2±2	2±2	2±2	0,253
<b>Embolie ja, n (%)</b>	133 (29,6%)	68 (29,3%)	65 (29,8%)	0,906
<b>Emboliety</b>				
Proximal	46	23	23	0,912
Mittel	20	11	9	
Distal	67	34	33	
<b>Komplikationen</b>				
Symptomatische ICB	33 (7,3%)	14 (3,1%)	19 (4,2%)	0,276
Tod nach interventionellen Komplikationen	3 (0,67%)	2 (0,45%)	1 (0,22%)	0,599

**Tabelle 2: Tabelle über technische Eigenschaften sowie Komplikationen**

Komplikationen sind im Rahmen der Interventionen in knappen 7% der PatientInnen aufgetreten ( $p = 0,276$ ), darunter mit drei Todesfällen aufgrund von periinterventionellen Komplikationen ( $p = 0,599$ ), wobei sich kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte. Im ersten Fall ist der Patient dem Infarkt, aufgrund einer Reokklusion des betroffenen Gefäßes erlegen, obwohl die initiale Thrombektomie mit einer vollständigen Rekanalisation (mTICI 3) erfolgreich war. Im zweiten Fall war die Todesursache ebenfalls ein erneuter Verschluss des betroffenen Gefäßes, was eine weitere Entwicklung des Infarktes zu bedeuten hatte. Die Rekanalisation war bei diesem Patienten fast vollständig (mTICI 2c). Die dritte Patientin ist an einer intrazerebralen Blutung gestorben. Das Ergebnis der Intervention war in diesem Fall auf den Grad mTICI 2a beschrieben. Alle drei PatientInnen sind innerhalb der ersten 24 Stunden nach den Interventionen verstorben.

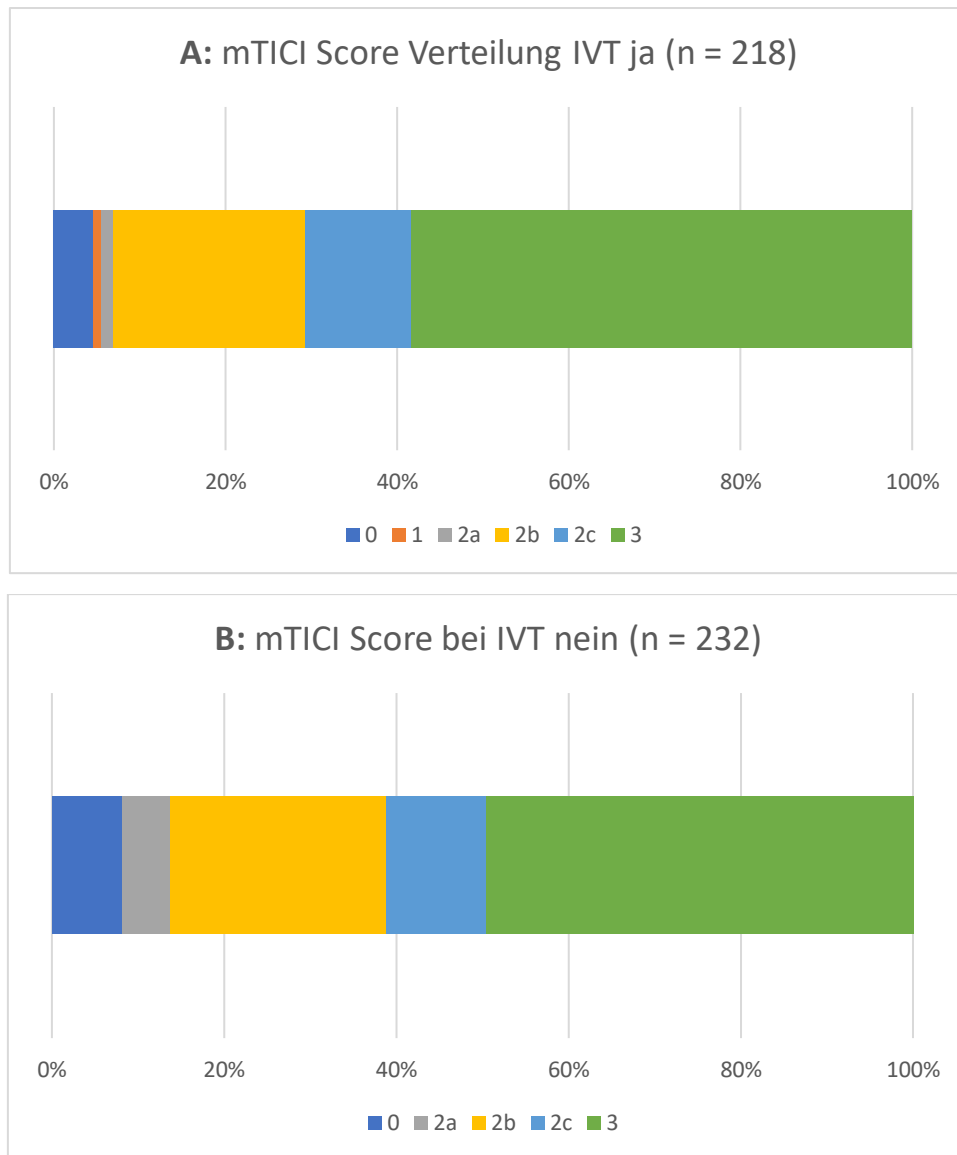
In Tabelle 3 werden die Outcome Daten anhand des mTICI Scores und des mRS90 dargestellt.

Outcome - Eigenschaften	Gesamt	IVT nein	IVT ja	p Wert
mTICI>2a	403 (89,6%)	200 (86,2%)	203 (93,1%)	0,017
<b>mTICI</b>				
0	29 (6,4%)	19 (8,2%)	10 (4,6%)	0,022
1	2 (0,4%)		2 (0,9%)	
2A	16 (3,6%)	13 (5,6%)	3 (1,4%)	
2B	107 (23,8%)	58 (25%)	49 (22,5%)	
2C	54 (12%)	27 (11,6%)	27 (12,4%)	
3	242 (53,8%)	115 (49,6%)	127 (58,3%)	
mRS90 <3	175 (38,9%)	78 (33,6%)	97 (44,5%)	0,018
mRS90 (median±IQR)	4±4	4±5	3±4	0,005
0	60 (13,3%)	25 (10,8%)	35 (16,1%)	
1	79 (17,6%)	37 (15,9%)	42 (19,3%)	
2	36 (8%)	16 (6,9%)	20 (9,2%)	
3	39 (8,7%)	18 (7,8%)	21 (9,6%)	
4	91 (20,2%)	50 (21,6%)	41 (18,8%)	
5	35 (7,8%)	19 (8,2%)	16 (7,3%)	
6	110 (24,4%)	67 (28,9%)	43 (19,7%)	

**Tabelle 3: Tabelle zu technischen sowie neurologischem Outcome**

Der mTICI Score und das mRS90 stehen zuerst einseitig dichotomisiert angegeben (mTICI > 2a, mRS90 < 3) und danach in vollem Ausmaß aufgezählt.

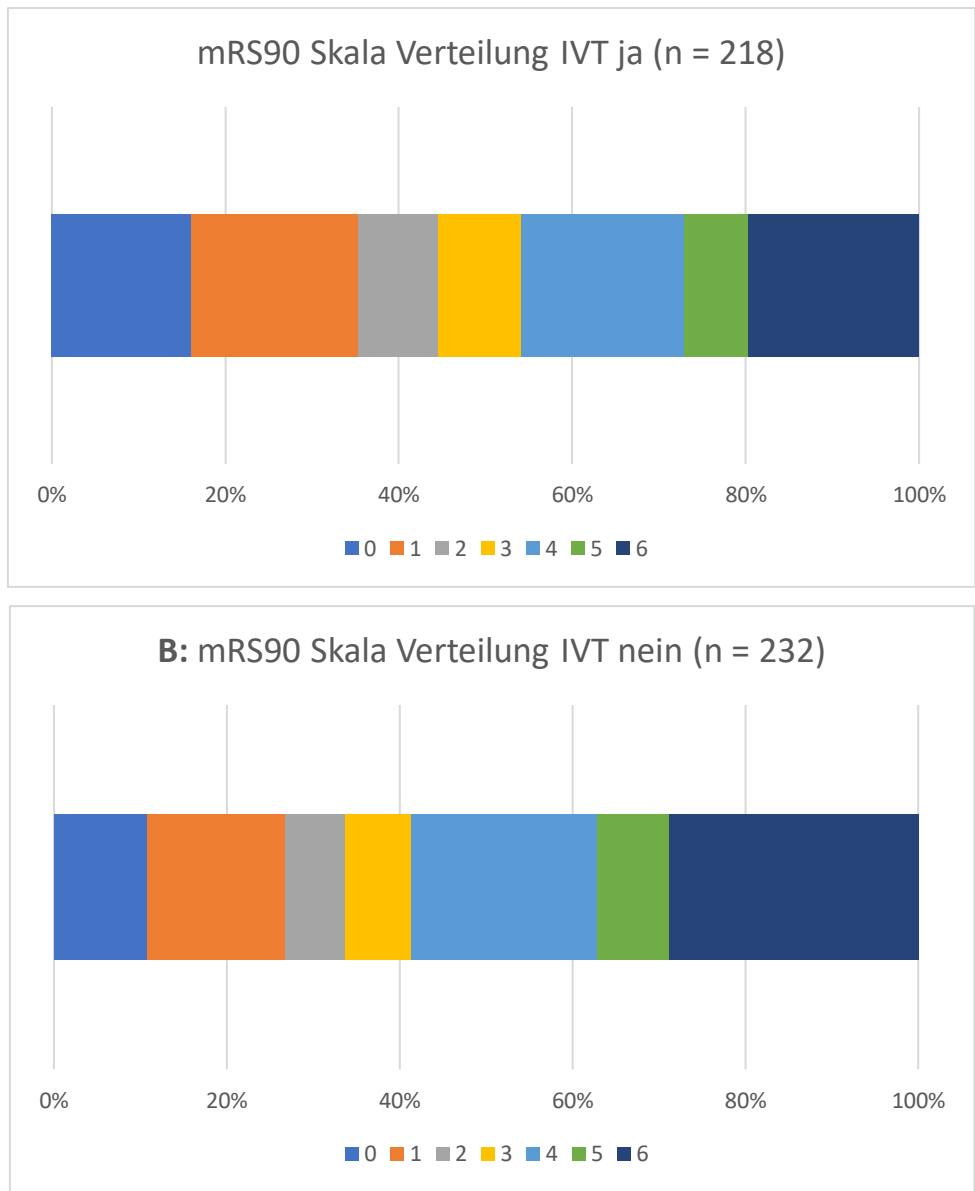
Daraus erschließt sich, dass fast alle PatientInnen einen sehr guten Rekanalisationserfolg erfahren haben (89,6%), ca. 50% davon sogar den maximalen Erfolg (mTICI 3) erreichen. Dieser Wert zeigt sich in der IVT ja Gruppe, im Vergleich zur IVT nein Gruppe, signifikant unterschiedlich (93,1% VS 86,2%, p = 0,017). Deutlich unterschiedlich sind sich die Gruppen auch in den nicht erfolgreichen mTICI Werten, da steigt die IVT ja Gruppe signifikant besser aus als die Vergleichsgruppe (TICI 0 – 2a).



**Abbildung 5: Balkendiagramm des mTICI Scores im Vergleich bei den IVT Subgruppen:**

**A stellt die IVT Gruppe dar, B die ohne IVT**

Ein hoher mTICI Score bedeutet jedoch nicht zwangsläufig auch einen sehr guten neurologischen Outcome. Auch in diesem Fall schneidet die IVT ja Gruppe signifikant besser ab als die Gruppe ohne IVT (44,5% VS 33,6%,  $p = 0,018$ ). Besonders bei den Todesfällen, die insgesamt einen knappen Viertel im allgemeinen PatientInnenkollektiv ausmachen, zeigt sich die Gefährlichkeit des Schlaganfalls sowie den signifikanten Vorteil der IVT im Kampf gegen die Erkrankung (Anzahl an Todesfällen IVT nein: 28,9% versus IVT ja: 19,7%) ( $p = 0,005$ ).



**Abbildung 6: Balkendiagramm der mRS90 Skala im Vergleich bei den IVT Subgruppen:**

**A stellt die IVT Gruppe dar, B die ohne IVT**

## 4.2) Regressionsanalyse

Um Prädiktoren für den technischen Erfolg festzustellen, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse der behandelten PatientInnen mit einer Trennung nach  $mTICI > 2$  durchgeführt. Dort zeigten sich folgende positiv prädiktiv vergesellschaftete Parameter mit einer zufriedenstellenden Rekanalisation: Anwendung einer IVT, Anzahl der gebrauchten Versuche für die Intervention sowie Vorbehandlung mit Antikoagulanzen. Die gesamten Ergebnisse der Regression sind in Tabelle 7 gezeigt.

	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
Geschlecht m/w	,360	1,418
Alter	,834	,996
Anzahl der Versuche	,000	,567
IVT	,005	3,113
Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet	,486	6,395
Gefäßverschluss der Arteria cerebri anterior	,079	,238
Gefäßverschluss der Arteria cerebri media	,866	1,202
Gefäßverschluss des Carotis-T Abschnittes	,984	,979
Gefäßverschluss der Arteria carotis interna	,229	,503
Gefäßverschluss im hinteren Stromgebiet	,608	3,439
Hypercholesterinämie	,995	1,003
Hypertonus	,405	,690
Kardiovaskuläre Erkrankungen	,110	2,295
Diabetes mellitus	,888	1,073
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	,144	,333
Nikotinabusus	,357	,590
Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA)	,145	,537
Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern	,573	1,314
Vorbehandlung mit oralen Antikoagulanzen (OAK)	,030	3,730
Konstante	,553	5,202

**Tabelle 4: Binär logistische Regression**

### **4.3) Subgruppenanalyse anhand der Technik mit Kreuztabellen**

In SPSS wurden die Daten noch in Subgruppen anhand der Technik, also Stent-Retriever oder Aspiration, unterteilt. Diese wurden dann jeweils für die Unterschiede im mTICI Score und der entstandenen Embolien untersucht. Dafür wurden der Chi-Quadrat verwendet, sowie im Falle eines signifikanten globalen Unterschieds wurden die Einzelgruppen verglichen.

Im Falle des mTICI Scores zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,356$ ).

		mTICI>2a		Gesamt
		nein	ja	
<b>Retriever ohne IVT</b>	<b>1,00</b>	9	124	133
%		7%	93%	100%
<b>Retriever mit IVT</b>	<b>2,00</b>	5	151	156
%		3%	97%	100%
<b>Aspirationskatheter ohne IVT</b>	<b>3,00</b>	3	27	30
%		10%	90%	100%
<b>Aspirationskatheter mit IVT</b>	<b>4,00</b>	1	18	19
%		5%	95%	100%
<b>Gesamt</b>		18	320	30
<b>p = 0,356</b>				

Tabelle 5: Kreuztabelle der Technik Subgruppen im Zusammenhang mit dem mTICI Score

Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Relation in der Kreuztabelle bei der Technik in Bezug auf entstandene distale Embolien ( $p = 0,017$ ). Wenn man die Kreuztabelle betrachtet mit der Anwendung der IVT als Vergleichsparameter zwischen der Aspiration und dem Stent-Retriever, ergab sich, dass die Aspirationsgruppe mehrere Emboliegeschehen aufwies (21% Retriever zu 53% Aspiration).

		Embolie		Gesamt
		nein	ja	
<b>Retriever ohne IVT</b>	<b>1,00</b>	99	34	133
%		74%	26%	100%
<b>Retriever mit IVT</b>	<b>2,00</b>	123	33	156
%		79%	21%	100%
<b>Aspirationskatheter ohne IVT</b>	<b>3,00</b>	25	5	30
%		83%	17%	100%
<b>Aspirationskatheter mit IVT</b>	<b>4,00</b>	9	10	19
%		47%	53%	100%
<b>Gesamt</b>		256	82	338
<b>p = 0,017</b>				

Tabelle 6: Kreuztabelle der Technik Subgruppen im Zusammenhang mit den Embolien

In weiterer Folge wurden die jeweiligen Techniksubgruppen mit den Embolieereignissen im Chi Quadrat Test verglichen.

Dieser ergab: Unter Aspiration kamen bei Anwendung der IVT doppelt so viele Embolien vor im Vergleich zur Gruppe ohne IVT ( $p = 0,039$ ). Bei der Stent-Retrievergruppe wurde kein Unterschied festgestellt ( $p = 0,906$ ).

		Stent-Retriever mit oder ohne IVT		Gesamt
		RetrieverIVT nein	Retriever IVT ja	
Embolie	nein	99	123	222
	%	45%	55%	100%
	ja	34	33	67
	%	51%	49%	100%
Gesamt		133	156	289
<b>p = 0,906</b>				

Tabelle 7: Kreuztabelle der Retriever Subgruppe im Zusammenhang mit den Embolien

		Aspirationskatheter mit oder ohne IVT		Gesamt
		Aspiration IVT nein	Aspiration IVT ja	
Embolie	nein	25	9	34
	%	74%	26%	100%
	ja	5	10	15
	%	33%	67%	100%
Gesamt		30	19	49
<b>p = 0,039</b>				

Tabelle 8: Kreuztabelle der Aspiration Subgruppe im Zusammenhang mit den Embolien

PatientInnen, welche mittels Aspirationskatheter thrombektomiert wurden, zeigten unter der IVT signifikant häufiger ( $p = 0,039$ ) Embolien.

## 5) Diskussion

Die Hauptergebnisse meiner Studie sind:

- IVT in Kombination mit der MT (nach BT Prinzip) hat einen positiven Einfluss auf den Rekanalisationserfolg, eingestuft nach mTICI Score sowie auf einen guten Outcome, eingestuft nach der mRS Skala, abgefragt nach 90 Tage seit dem Ereignis
- Der Vergleich zwischen der IVT versus der nicht IVT Gruppe ergab keine signifikanten Unterschiede was neue Embolien ( $p = 0,906$ ) oder symptomatischen Blutungen angeht ( $p = 0,276$ )
- Bei der MT mittels Aspirationskatheter zeigten sich mehr Embolien in der Gruppe der lysierten als bei der MT mittels Stent-Retriever ( $p = 0,039$ )

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den eindeutig positiven Einfluss der BT auf den technischen Erfolg der MT im Falle eines ischämischen Schlaganfalls mit Großgefäßverschluss. Der Rekanalisationserfolg bei der IVT ja Gruppe ist signifikant verbessert, was signifikant bessere mTICI Score Ergebnisse, im Vergleich zur Gruppe ohne IVT, bedeutet ( $p = 0,017$ ).

Der Rekanalisationserfolg wurde zusätzlich mittels Regression untersucht, um dessen Einfluss auf andere Parameter festzustellen. Unter diesen vergesellschafteten Parametern findet man die Anzahl der benötigten Versuche, die Einnahme von oralen Antikoagulantien sowie die Anwendung der IVT, die schon oben untermauert wurde.

Die Anzahl der Versuche ist auch in der Literatur schon bekannt als positiv prädiktiver Faktor (27). Es geht so weit, dass die Interventionisten mittlerweile bei den Interventionen einen sogenannten „first pass effect“ (FPE) anstreben. Das bedeutet, am besten gelingt die Intervention, wenn man in einer Passage den Thrombus in toto bergen kann (27). Der Zusammenhang zwischen gutem mTICI Score und vorausgehender Einnahme von oralen Antikoagulantien ist schwieriger eindeutig festzulegen, es gibt wenige Studien dazu. Die, die sich mit dem Thema auseinandersetzen, besagen aber vor allem kein erhöhtes Risiko auf eine ICB in den 24 Stunden nach Intervention sowie eine vergleichbare Rekanalisationsrate (mTICI Score) mit der Gruppe ohne Antikoagulation (114).

Dieses Ergebnis stimmt mit der restlichen Literatur zu diesem Thema überein (118, 119, 120). Das wird darüber bestimmt, dass die IVT einerseits das Plasminogen stimuliert und in enzymatischer weiterer Folge die Umwandlung in Plasmin fördert. Da die Alteplase vor

allem auf plasminogenaktiviertes Fibrin wirkt, wird die Fibrinolyse hauptsächlich bei frischen Gerinnseln in Gang gesetzt, da diese einen sehr hohen Anteil davon besitzen. (127) Außerdem staut sich der Wirkstoff bei der Verschlussstelle an, was eine lokale Konzentrationssteigerung bewirkt und somit eine verstärkte Wirkung im Bereich des Gerinnsels bedeutet. (125) So kommt es dann zur Fibrinfragmentbildung im Rahmen des Gerinnsels. Dies hat sowohl Vor- als auch Nachteile: Einerseits lässt sich das Gerinnsel leichter von der Gefäßwand trennen bzw. leichter bergen, andererseits fördert dies die Thrombusinstabilität und -fragmentierung. (127) Das kann sowohl selbstständig als auch durch Hantieren mit den Thrombektomie Devices zustande kommen. Daraus ergibt sich das Thema der distalen Embolien und die Fragestellung, ob die IVT mehr Nutzen als Risiken bringt für die PatientInnen oder nicht.

Als zweiten Punkt sind mögliche Komplikationen aufgrund von einer Alteplase Einnahme zu besprechen. Trotz der hauptsächlich lokalen Wirkung des Medikamentes sowie der genauen Dosierung, kann es immer wieder zu unerwünschten Effekten kommen. Damit sind in erster Linie Gehirnblutungen gemeint, darunter die intrazerebrale sowie subdurale Blutung als Hauptvertreter der Gruppe. Alteplase kann dazu beitragen, indem den vom Ereignis geschädigten Gefäßwände und oder der verletzten Blut-Hirn-Schranke eine ausreichende Gerinnung nicht ermöglicht wird bzw. die hämostatische Wirkung im Körper durch Plasminogen Aktivierung im zirkulierenden Fibrin reduziert wird. (126) Eine ausreichende Hämostase wäre jedoch dringend notwendig, um Wandschwachstellen in den Gefäßen zu beheben. Durch Reperfusionsschäden sowie durch unerwünschte Nebenwirkungen der Alteplase auf die Gehirnzellen (z.B. Blut-Hirn-Schrankenpermeabilitätssteigerung) kann es vorkommen, dass die Gefäße fragiler werden und es somit zu sekundären Blutungen kommt, besonders im betroffenen Gefäßbereich sowie in der zerebralen Mikrozirkulation. (126) Risikofaktoren für mögliche postinterventionelle Blutungen sind Hypertonus, hohes Alter, ausgedehnter Schlaganfall sowie Hyperglykämie. (128) Sollte sich eine ICB aufgrund von IVT Gabe entwickeln, kann dies verheerende Konsequenzen haben, nämlich kann die Mortalität auf bis zu 83% aufkommen. (126) In unserer Studie sind signifikante ICB in 7,3% der gesamten Fälle aufgetreten mit einer leichten Tendenz für die IVT PatientInnen (4,2%) ( $p = 0,276$ ). Dies ist geringer als sonst zu erwarten wäre laut Literatur (131).

Wie schon erwähnt, kann Alteplase die Gerinnsel „aufweichen“. Dies kann bei großen, starren sogenannten „weißen“ Thromben, die viel Fibrin enthalten, von Vorteil sein, da sie

tendenziell schwieriger zu bergen sind und im Durchschnitt mehrere Bergungsversuche benötigen für eine Thrombusentfernung. (127) Bei weicheren, „roten“ Thromben, die aus vielen Erythrozyten bestehen und wenigen, dünnen Fibrinnetzen, kann das jedoch nachteilig agieren. Der rote Thrombus wird ebenso aufgeweicht, jedoch bis zu einem Maß, bei welchem das Gerinnsel selbst nicht mehr fähig ist sich zusammenzuhalten. (127) Der Thrombus kann somit spontan oder durch Kontakt mit Thrombektomiegeräten derartig fragmentieren, dass Teile davon nach distal im betroffenen Gefäß ausgeschwemmt werden. (127) Diese definiert man als Embolie in neuen Territorien oder periphere Embolie. Problematisch ist daran, dass diese genauso wie ein standhafter, größerer Thrombus einen Verschluss verursachen können, jedoch ist die Lokalisation davon viel distal gelegener im Vergleich zum ursprünglichen Verschluss. Diese distalen Embolien sind so klein, dass sie mit bisher vorhandenen Devices nicht erreicht werden können, einerseits aufgrund von deren zu großem Durchmesser, andererseits aufgrund der zu kurzen Führungsdraht- und Mikrokatheterlänge sowie der Sicherheitsvorkehrungen, die aufgrund der Gefäßverletzlichkeit und Perforationsgefahr nicht gewährleistet werden können. (130) Diese Embolien können sowohl asymptomatisch und somit für die PatientInnen vernachlässigbar sein, sie können aber auch zu kleineren, jedoch dauerhaften Schäden führen. (129) Die Relevanz und das Ausmaß der Behinderung durch diese Embolien werden zurzeit in Studien untersucht. Ebenfalls wird untersucht, welche Faktoren dazu beitragen, dass solche Embolien auftreten, wie in dieser Arbeit auch. Die Zukunftsaussicht dafür ist sowohl die Erstellung von neuen Devices, die länger und schmaler sein werden, um die distalen Embolien physisch zu entfernen, als auch die erneute Einführung von intraarterieller Thrombolyse für eine pharmakologische Auflösung der Fragmente in loco. (108) Zusätzlich zu den künftigen Therapieverbesserungsaussichten kann man schon gegenwärtig die Anwendung eines proximalen Ballon-okkludierten Führungskatheter in Betracht ziehen, um Embolien und Thrombusfragmentierung zu vermindern. (127)

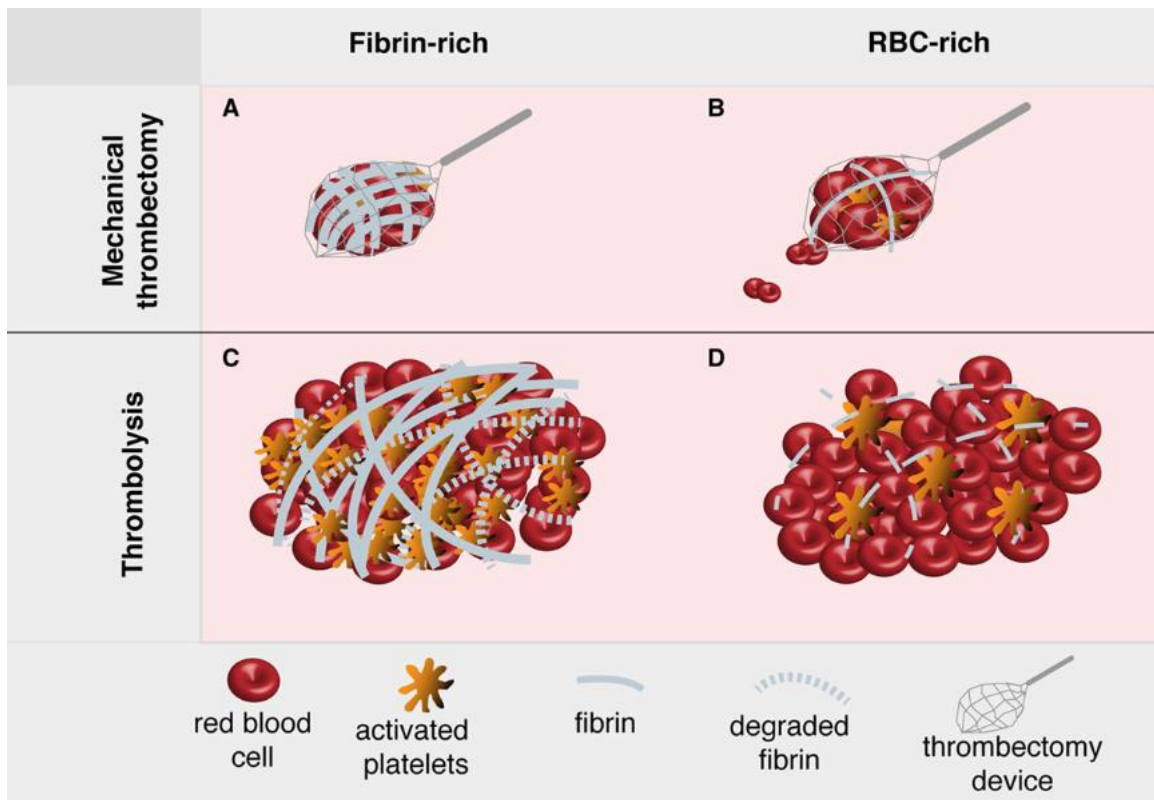


Abbildung 7: Thrombuszusammensetzung und das Verhalten bei MT und IVT anhand von dessen Struktur (127)

Die zweite Hauptzielgröße, der mRS90, zeigt bei der IVT ja Gruppe ebenfalls mit signifikantem Unterschied im Vergleich zur IVT nein Gruppe ( $p = 0,018$ ), dabei wird großes Augenmerk auf dem signifikant besseren Ergebnis der IVT Gruppe was die Mortalität angeht, gelegt (28,9 % vs 19,7 %). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die PatientInnen der IVT ja Gruppe auch vor dem Ereignis niedrigere mRS Werte hatten als die IVT nein Gruppe.

Nichts zuletzt stellt sich heraus, dass es in den Technik Subgruppen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Embolien gibt. Da steigt die Aspirationskathetergruppe mit mehreren Embolien aus ( $p = 0,008$ ), in den mTICI Score Werten zeigte sich jedoch kein Unterschied ( $p = 0,356$ ).

Alles in allem lässt sich das Ergebnis dieser Arbeit sehr gut mit dem Stand der Wissenschaft zu diesem Thema sowie zur generellen Literatur dazu vereinbaren. Diese besagt einen klaren Vorteil der IVT hinsichtlich des Rekanalisationserfolges sowie der Prävention bleibender neurologischer Schäden (118, 119, 120).

Abschließend ist also zu sagen, dass die intravenöse Thrombolyse im Rahmen der BT den technischen Erfolg der mechanischen Thrombektomie positiv beeinflusst: Die PatientInnen werden damit häufiger vollständig rekanalisiert was mit einer höheren Lebenserwartung, einem höheren Grad an Lebensqualität und einem geringeren Behinderungsgrad einhergeht. Dass die Aspirationskathetergruppe eine höhere Embolierate aufweist, mag darauf zurückzuführen sein, dass in dem Zeitraum, aus welchem die erhobenen Daten stammen, noch keine Ballon-okkludierte Führungskatheter (BFKs) für Aspirationskatheter verwendet wurden. Diese sind seit einigen Jahren in der Wissenschaft bekannt und sollen bei der Bergung des Thrombus eventuelle Verschleppung von thrombotischem Material, hauptsächlich nach distal, verhindern (107, 115). Besserer Outcome ergibt sich auch aufgrund eines FPEs und genau dieser ist positiv vergesellschaftet mit dem Gebrauch von BFKs (27).

## **6) Limitationen**

Diese Studie wurde als retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Bei einigen PatientInnen waren keine vollständigen Datensätze für die Studie vorhanden, aufgrund dessen solche PatientInnen ausgeschlossen wurden. Des Weiteren war auch eine längerfristige Nachverfolgung der PatientInnen und deren Lebensqualität anhand des mRS eingeschränkt möglich. Die therapeutische Vorgehensweise am LKH - Univ. Klinikum Graz zum Zeitpunkt der Datensammlung unterscheidet sich teilweise von den heutigen Empfehlungen der Therapie der SchlaganfallpatientInnen (z.B. IVT unabhängig des NIHSS). Eine weitere potentielle Einschränkung der Studie ist die kleine Größe der Subgruppen. All das muss für die Deutung der Ergebnisse dieser Studie mitberücksichtigt werden.

Der künftige Ausblick der endovaskulären Schlaganfalltherapie richtet sich zunehmend in Richtung der IAT mit Tenecteplase, die eine höhere Affinität gegenüber Fibrin zeigt sowie eine längere Wirkungsdauer besitzt im Vergleich zu Alteplase (127) Desweiteren wird die Entwicklung von noch filigraneren Devices für Interventionen in mittleren und distalen Abschnitten der Gefäße mit besonderem Augenmerk auf die mittelgroßen Gefäße angestrebt. (108) Man tendiert jedoch weiterhin dazu, die IVT als generelle Therapiemaßnahme sowie die BT zur Zeitgewinnung und Steigerung des Therapieerfolgs bei Transporten in ein anderes Krankenhaus, zu nutzen. (109)

## **7) Interessenskonflikte**

Die Autorin steht in keinem Interessenskonflikt mit dem Thema. Sie ist weder beruflich noch privat dazu voreingenommen.

## 8) Literaturverzeichnis

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, u. a. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Juli 2013;44(7):2064–89.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 27. November 2018;2018:3238165.
3. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. Januar 2006;37(1):263–6.
4. Ganesh A, Al-Ajlan FS, Sabiq F, Assis Z, Rempel JL, Butcher K, u. a. Infarct in a New Territory After Treatment Administration in the ESCAPE Randomized Controlled Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke*. Dezember 2016;47(12):2993–8.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, u. a. 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*. Januar 1993;24(1):35–41.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1–5.
7. Panel null, Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, u. a. Etiology of Stroke. *Stroke*. Juli 1997;28(7):1501–6.
8. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke*. Juni 2016;47(6):1486–92.
9. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol*. 18. März 2008;51(11):1049–59.
10. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation*. 4. Juli 2006;114(1):63–75.
11. Denk H, Böcker W, Heitz P, Moch H. *Repetitorium Pathologie*. Urban & Fischer in Elsevier; 2008.
12. Caplan LR. *Caplan's stroke: a clinical approach*. 4. Ausgabe. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2009. Seite 656
13. Klijn CJM, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol*. Oktober 2010;9(10):1008–17.
14. Hossmann KA, Heiss WD. History of the Letzte Wiese/Last Meadow Concept of Brain Ischemia. *Stroke*. März 2016;47(3):e46–50.
15. Zahlen und Fakten – ÖGSF [Internet]. [zitiert 11. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.xn--gsf-rna.at/stroke-units/zahlen-und-fakten/>
16. Bevölkerungszahl Österreichs stieg auf knapp 8,98 Mio. zu Jahresbeginn 2022. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/fileadmin/announcement/2022/05/20220215BevoelkerungszahlAnfang2022.pdf>
17. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. Mai 2008;3(2):105–16.
18. Gorelick PB, Whelton PK, Sorond F, Carey RM. Blood Pressure Management in Stroke. Hypertension. Dezember 2020;76(6):1688–95.
19. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, u. a. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 5. März 2016;387(10022):957–67.

20. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, u. a. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36–41.
21. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, u. a. Alcohol consumption—A risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *The American Journal of Medicine*. 1. Januar 1991;90(1):489–97.
22. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, u. a. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types—a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 18. Mai 2010;10:258.
23. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(14):1291–7.
24. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 16. April 2005;365(9468):1415–28.
25. Lee E-J, Kim SJ, Bae J, Lee EJ, Kwon OD, Jeong H-Y, et al.. Impact of onset-to-door time on outcomes and factors associated with late hospital arrival in patients with acute ischemic stroke. *PLOS ONE* 2021;16(3):e0247829.
26. Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R. Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav*. September 2018;8(9):e01087.
27. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, u. a. First Pass Effect. *Stroke*. März 2018;49(3):660–6.
28. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.. *Stroke* 1988;19(5):604–7.)
29. NIH Stroke Scale | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [zitiert 11. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/know-stroke/health-professionals/nih-stroke-scale>
30. Da Ros V, Cortese J, Chassin O, Rouchaud A, Sarov M, Caroff J, u. a. Thrombectomy or intravenous thrombolysis in patients with NIHSS of 5 or less? *J Neuroradiol*. Juli 2019;46(4):225–30.
31. Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., et al.: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 23.02.2023)
32. Shafaat O, Sotoudeh H. Stroke Imaging. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 11. März 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546635/>
33. Vymazal J, Rulseh AM, Keller J, Janouskova L. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke. *Insights Imaging*. 29. September 2012;3(6):619–27.
34. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. April 2001;22(4):654–9.
35. Chalela JA, Kasner SE. The fogging effect. *Neurology*. 25. Juli 2000;55(2):315–315.
36. Zbesko JC, Nguyen TVV, Yang T, Frye JB, Hussain O, Hayes M, u. a. Glial scars are permeable to the neurotoxic environment of chronic stroke infarcts. *Neurobiol Dis*. April 2018;112:63–78.
37. Aswendt M, Wilhelmsson U, Wieters F, Stokowska A, Schmitt FJ, Pallast N, u. a. Reactive astrocytes prevent maladaptive plasticity after ischemic stroke. *Prog Neurobiol*. Februar 2022;209:102199.
38. Potter CA, Vagal AS, Goyal M, Nunez DB, Leslie-Mazwi TM, Lev MH. CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer. *RadioGraphics*. Oktober 2019;39(6):1717–38.

39. Gaillard F. Radiopaedia. [zitiert 11. März 2024]. Ischemic stroke | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Verfügbar unter: <https://radiopaedia.org/articles/ischaemic-stroke>
40. Byrne D, Walsh JP, MacMahon PJ. An acute stroke CT imaging algorithm incorporating automated perfusion analysis. *Emerg Radiol.* Juni 2019;26(3):319–29.
41. Caruso P, Ridolfi M, Lugnan C, Ajčević M, Furlanis G, Bellavita G, u. a. Multimodal CT pc-ASPECTS in infratentorial stroke: diagnostic and prognostic value. *Neurol Sci.* Oktober 2021;42(10):4231–40.
42. Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, Huk WJ, u. a. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics.* 2003;23(3):565–92.
43. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW, Spektor V. Imaging of Stroke: Part 1, Perfusion CT???Overview of Imaging Technique, Interpretation Pearls, and Common Pitfalls. *American Journal of Roentgenology.* Januar 2012;198(1):52–62.
44. Vert C, Parra-Fariñas C, Rovira A. MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Eur J Radiol.* November 2017;96:125–32.
45. Kaschka IN, Kloska SP, Struffert T, Engelhorn T, Göllitz P, Kurka N, u. a. Clot Burden and Collaterals in Anterior Circulation Stroke: Differences Between Single-Phase CTA and Multi-phase 4D-CTA. *Clin Neuroradiol.* September 2016;26(3):309–15.
46. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The Importance of Size. *Stroke.* Juni 2011;42(6):1775–7.
47. Baliyan V, Shaqdan K, Hedgire S, Ghoshhajra B. Vascular computed tomography angiography technique and indications. *Cardiovasc Diagn Ther.* August 2019;9(Suppl 1):S14–27.
48. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo ECS, Singhal AB, u. a. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke.* Oktober 2010;41(10):2316–22.
49. Hacking C, Sharma R, Deng F, et al. Single phase CT angiographic collateral scores in acute stroke. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 23 Apr 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-71517>
50. García-Tornel A, Carvalho V, Boned S, Flores A, Rodríguez-Luna D, Pagola J, u. a. Improving the Evaluation of Collateral Circulation by Multiphase Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Patients Treated with Endovascular Reperfusion Therapies. *Interventional Neurology.* 1. September 2016;5(3–4):209–17.
51. Koch-Institut R. Wie steht es um unsere Gesundheit? [Internet]. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2015 [zitiert 27. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/2185>
52. Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ. MRI: The Basics: The Basics. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 400 S.
53. Preston D. MRI Basics [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://case.edu/med/neurology/NR/MRI%20Basics.htm>
54. Tang M, Chen T, Zhang X, Huang X. GRE T2\* -weighted MRI: Principles and clinical applications. *BioMed research international.* 16. April 2014;2014:312142.
55. Zwanenburg JJM, Versluis MJ, Luijten PR, Petridou N. Fast high resolution whole brain T2\* weighted imaging using echo planar imaging at 7T. *Neuroimage.* 15. Juni 2011;56(4):1902–7.
56. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics.* 2012;32(5):1285–97; discussion 1297-1299.

57. Krupa K, Bekiesińska-Figatowska M. Artifacts in Magnetic Resonance Imaging. *Pol J Radiol.* 23. Februar 2015;80:93–106.
58. Hansen B, Vestergaard-Poulsen P. Mapping the parameter space of a T2-dependent model of water diffusion MR in brain tissue. *Magn Reson Imaging.* Oktober 2006;24(8):1031–8.
59. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics.* Oktober 2006;26 Suppl 1:S205-223
60. Keep RF, Hua Y, Xi G. Brain water content. A misunderstood measurement? *Transl Stroke Res.* Juni 2012;3(2):263–5.
61. Ciliberto M, Maggi F, Treglia G, Padovano F, Calandriello L, Giordano A, u. a. Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiol Oncol.* 30. Juli 2013;47(3):206–18.
62. Wallesch CW, Unterberg A, Dietz V. 2.3 Hirnödeme [Internet]. 2005. Aufl. *Neurotraumatologie.* Thieme Verlag; 2005 [zitiert 23. April 2024]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-22456>
63. Kingsley PB, Monahan WG. Selection of the optimum b factor for diffusion-weighted magnetic resonance imaging assessment of ischemic stroke. *Magnetic Resonance in Med.* Mai 2004;51(5):996–1001.
64. Schaefer PW, Hunter GJ, He J, Hamberg LM, Sorensen AG, Schwamm LH, u. a. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(10):1785–94.
65. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology.* August 1999;212(2):333–9.
66. Hiwatashi A, Kinoshita T, Moritani T, Wang HZ, Shrier DA, Numaguchi Y, u. a. Hypointensity on diffusion-weighted MRI of the brain related to T2 shortening and susceptibility effects. *AJR Am J Roentgenol.* Dezember 2003;181(6):1705–9.
67. Song JW, Rafla SD, Obusez EC, Raymond SB, Gurol EM, Schaefer PW, u. a. High resolution vessel wall MR imaging in prestenotic intracranial atherosclerotic disease. *J Clin Neurosci.* Mai 2019;63:278–80.
68. Boujan T, Neuberger U, Pfaff J, Nagel S, Herweh C, Bendszus M, u. a. Value of Contrast-Enhanced MRA versus Time-of-Flight MRA in Acute Ischemic Stroke MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* September 2018;39(9):1710–6.
69. Radbruch A, Mucke J, Schweser F, Deistung A, Ringleb PA, Ziener CH, u. a. Comparison of Susceptibility Weighted Imaging and TOF-Angiography for the Detection of Thrombi in Acute Stroke. *PLOS ONE.* mag 2013;8(5):e63459.
70. Niu J, Ran Y, Chen R, Zhang F, Lei X, Wang X, u. a. Use of PETRA-MRA to assess intracranial arterial stenosis: Comparison with TOF-MRA, CTA, and DSA. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2023 [zitiert 22. Oktober 2023];13. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.1068132>
71. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, u. a. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 13. Juli 2010;75(2):177–85.
72. Antipova D, Eadie L, Macaden AS, Wilson P. Diagnostic value of transcranial ultrasonography for selecting subjects with large vessel occlusion: a systematic review. *Ultrasound J.* 22. Oktober 2019;11(1):29.

73. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Hill MD, Calleja S, Tomsick T, u. a. Derivation of transcranial Doppler criteria for rescue intra-arterial thrombolysis: multicenter experience from the Interventional Management of Stroke study. *Stroke*. April 2005;36(4):865–8.
74. Golshani B, Lazzaro MA, Raslau F, Darkhabani Z, Baruah D, Eastwood D, u. a. Surveillance imaging after intracranial stent implantation: non-invasive imaging compared with digital subtraction angiography. *J Neurointerv Surg*. Juli 2013;5(4):361–5.
75. Lange MC, Bruch TP, Pedrozo JC, Maranhã L, Sakae TM, Pacheco R, u. a. The use of neurovascular ultrasound versus digital subtraction angiography in acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. März 2015;73(3):218–22.
76. Ball JB, Lukin RR, Tomsick TA, Chambers AA. Complications of intravenous digital subtraction angiography. *Arch Neurol*. Oktober 1985;42(10):969–72.
77. Willinsky RA, Taylor SM, terBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic Complications of Cerebral Angiography: Prospective Analysis of 2,899 Procedures and Review of the Literature. *Radiology*. Mai 2003;227(2):522–8.
78. Gallanagh S, Quinn TJ, Alexander J, Walters MR. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Stroke. *ISRN Neurol*. 2011;2011:953818.
79. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, u. a. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation*. 27. April 2004;109(16):2031–41.
80. Ingwersen T, Wolf S, Birke G, Schlemm E, Bartling C, Bender G, u. a. Long-term recovery of upper limb motor function and self-reported health: results from a multicenter observational study 1 year after discharge from rehabilitation. *Neurological Research and Practice*. 27. Dezember 2021;3(1):66.
81. Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. *Stroke*. September 2019;50(9):2637–9.
82. Altersberger VL, Sibolt G, Enz LS, Hametner C, Scheitz JF, Henon H, u. a. Intravenous Thrombolysis 4.5-9 Hours After Stroke Onset: A Cohort Study from the TRISP Collaboration. *Ann Neurol*. August 2023;94(2):309–20.
83. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, u. a. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 14. August 2001;57(3):474–80.
84. Kamel H. Good Blood Pressure Control Is Good for Your Brain [Internet]. [zitiert 24. April 2024]. Verfügbar unter: <https://www.jwatch.org/na31376/2013/06/28/good-blood-pressure-control-good-your-brain>
85. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, Chandrasekaran PN, Hanley DF, Hsu CY, u. a. Effect of Moderate and Severe Persistent Hyperglycemia on Outcomes in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. April 2022;53(4):1226–34.
86. Oh MS. History of Intra-arterial Thrombolysis. In: Lee SH, Herausgeber. *Stroke Revisited: Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2017 [zitiert 22. Oktober 2023]. S. 59–70. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-1424-6\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-1424-6_7)
87. Jansen O, Brückmann H, Berkefeld J. editors *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls*. 1. Thieme; 2011. 212 S.
88. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, u. a. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*. Februar 2008;39(2):379–83.

89. De Mase A, Candelaresi P, Spina E, Giordano F, Barbato S, Servillo G, u. a. Intra-Arterial Thrombolysis to Improve Final Thrombolysis in Cerebral Infarction Score after Thrombectomy: A Case-Series Analysis. *Neurointervention*. Juli 2023;18(2):123–8.
90. Saver Jeffrey L., Goyal Mayank, Bonafe Alain, Diener Hans-Christoph, Levy Elad I., Pereira Vitor M., u. a. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285–95.
91. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, u. a. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 4. Januar 2018;378(1):11–21.
92. Zi W, Qiu Z, Wu D, Li F, Huang W, Shi Z, u. a. Assessment of Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion via a Nationwide Prospective Registry. *JAMA Neurol*. 1. Mai 2020;77(5):561–73.
93. Stampfl S, Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schieber S, Ringleb PA, u. a. Combined proximal balloon occlusion and distal aspiration: a new approach to prevent distal embolization during neurothrombectomy. *J Neurointerv Surg*. April 2017;9(4):346–51.
94. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurol*. 16. Januar 2018;18(1):8.
95. Ganesh A, Al-Ajlan FS, Sabiq F, Assis Z, Rempel JL, Butcher K, u. a. Infarct in a New Territory After Treatment Administration in the ESCAPE Randomized Controlled Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke*. Dezember 2016;47(12):2993–8.
96. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, u. a. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 1. Oktober 2016;15(11):1138–47.
97. Okuda T, Arimura K, Matsuo R, Tokunaga S, Hara K, Yamaguchi S, u. a. Efficacy of combined use of a stent retriever and aspiration catheter in mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. September 2022;14(9):892–7.
98. Park MS, Yoon W, Kim JT, Choi KH, Kang SH, Kim BC, u. a. Drip, Ship, and On-Demand Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *PLOS ONE*. 3. März 2016;11(3):e0150668.
99. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, u. a. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. August 2003;34(8):e109-137.
100. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, u. a. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. September 2013;44(9):2650–63.
101. Jang KM, Nam TK, Ko MJ, Choi HH, Kwon JT, Park SW, u. a. Thrombolysis in Cerebral Infarction Grade 2C or 3 Represents a Better Outcome than 2B for Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurgery*. 1. April 2020;136:e419–39.
102. Almekhlafi MA, Mishra S, Desai JA, Nambiar V, Volny O, Goel A, u. a. Not All “Successful” Angiographic Reperfusion Patients Are an Equal Validation of a Modified TIC1 Scoring System. *Interv Neuroradiol*. Januar 2014;20(1):21–7.
103. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. Mai 1957;2(5):200–15.
104. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. März 2007;38(3):1091–6.

105. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, u. a. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 2005;76(2):191–5.
106. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. April 2005;36(4):777–81.
107. Pilgram-Pastor SM, Piechowiak EI, Dobrocky T, Kaesmacher J, Den Hollander J, Gralla J, u. a. Stroke thrombectomy complication management. *J Neurointerv Surg*. Oktober 2021;13(10):912–7.
108. Saver JL, Chapot R, Agid R, Hassan A, Jadhav AP, Liebeskind DS, u. a. Thrombectomy for Distal, Medium Vessel Occlusions: A Consensus Statement on Present Knowledge and Promising Directions. *Stroke*. September 2020;51(9):2872–84.
109. Černík D, Cihlár F, Neumann J, Doláková L, Šaňák D, Cihlár D, u. a. Transport strategy for ischaemic stroke patients with large vessel occlusion. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(6):464–71.
110. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, u. a. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. August 2003;34(8):1892–9.
111. Matur AV, Candelario-Jalil E, Paul S, Karamyan VT, Lee JD, Pennypacker K, u. a. Translating Animal Models of Ischemic Stroke to the Human Condition. *Transl Stroke Res*. Dezember 2023;14(6):842–53.
112. Broderick JP, Schroth G. What the SWIFT and TREVO II Trials Tell Us About the Role of Endovascular Therapy for Acute Stroke. *Stroke*. Juni 2013;44(6):1761–4.
113. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation. *Circulation Research*. 28. April 2017;120(9):1501–17.
114. Küpper C, Feil K, Wollenweber FA, Tiedt S, Herzberg M, Dorn F, u. a. Endovascular stroke treatment in orally anticoagulated patients: an analysis from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *J Neurol*. 1. Mai 2021;268(5):1762–9.
115. Kang DH, Kim BM, Heo JH, Nam HS, Kim YD, Hwang YH, u. a. Effect of balloon guide catheter utilization on contact aspiration thrombectomy. 23. November 2018 [zitiert 28. Juni 2024]; Verfügbar unter: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/131/5/article-p1494.xml>
116. de Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, u. a. CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. *RadioGraphics*. Oktober 2008;28(6):1673–87.
117. Mathews S, De Jesus O. Thrombectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 29. Juni 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562154/>
118. Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, Dowling RJ, Bush SJ, Bivard A, u. a. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4·5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 9. Juli 2022;400(10346):116–25.
119. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion. *Stroke*. Januar 2021;52(1):356–65.
120. Maingard J, Shvarts Y, Motyer R, Thijs V, Brennan P, O'Hare A, u. a. Outcomes of endovascular thrombectomy with and without bridging thrombolysis for acute large vessel occlusion ischaemic stroke. *Internal Medicine Journal*. 2019;49(3):345–51.
121. Nam HH, Jang DK, Cho BR. Complications and risk factors after digital subtraction angiography: 1-year single-center study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 26. September 2022;24(4):335–40.

122. Simon S, Langan S, Cooke J, Simon S, Langan S, Cooke J. Increasing Efficacy of Thrombectomy by Using Digital Subtraction Angiography to Confirm Stent Retriever Clot Integration. *Cureus* [Internet]. 4. April 2016 [zitiert 29. Juni 2024];8. Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/4093-increasing-efficacy-of-thrombectomy-by-using-digital-subtraction-angiography-to-confirm-stent-retriever-clot-integration#!/>
123. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. Januar 2020;21(20):7609.
124. Symms M. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1. September 2004;75(9):1235–44.
125. Pearlman J, Nickson C. Alteplase (rtPA) [Internet]. *Life in the Fast Lane • LITFL*. 2019 [zitiert 14. September 2024]. Verfügbar unter: <https://litfl.com/alteplase-rt-pa/>
126. Flick MJ. Mechanism of ICH with tPA thrombolysis. *Blood*. 8. Juli 2021;138(1):8–9.
127. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. März 2021;52(3):1131–42.
128. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, u. a. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Front Neurol* [Internet]. 14. Mai 2021 [zitiert 14. September 2024];12. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.661955/full>
129. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, u. a. Risk of Thrombus Fragmentation during Endovascular Stroke Treatment. *American Journal of Neuroradiology*. 1. Mai 2017;38(5):991–8.
130. Andersson T, Yeo LLL. Challenges in Thrombectomy: Access Problems, Hard Clots, Relapsing Occlusions, and Embolization to New Territories. In: Hui FK, Spiotta AM, Alexander MJ, Hanel RA, Baxter BW, Herausgeber. *12 Strokes: A Case-based Guide to Acute Ischemic Stroke Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [zitiert 14. September 2024]. S. 289–309. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-56857-3\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-030-56857-3_22)
131. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol* [Internet]. 9. Februar 2021 [zitiert 6. Oktober 2024];11. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.629920/full>

## 9) Anhang



**Medizinische Universität Graz**  
Ethikkommission

Neue Stiftingtalstr. 6 - West, Q/04, A-8010 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928

### **VOTUM** gültig bis 12.04.2024

**EK-Nummer:** 35-196 ex 22/23

**Studientitel:** Einfluss der Bridging-Thrombolyse auf den technischen Erfolg der mechanischen Thrombektomie beim akuten ischämischen Schlaganfall - eine retrospektive Datenanalyse

**Prüfer:** Dr. med. univ. Clemens Reiter  
Medizinische Universität Graz, Univ.Klinik für Radiologie

**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Dr. med. univ. Clemens Reiter, 8010 Graz, Neue Stiftingtalstraße 6

**CRO:** -

**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz, Univ.Klinik für Radiologie  
**Ansprechpartner:** Dr. med. univ. Clemens Reiter, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 9

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 01.03.2023 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### **Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:**

##### **Dokumente eingegangen am 22.01.2023, begutachtet im 'expedited Review' am 01.03.2023**

✓ Cover Letter	19.01.2023
Antragsformular untefertigt	20.01.2023
Originalprotokoll Konzeptformular 01	12.07.2022
✓ CV PI Reiter November 2022	

##### **Dokumente eingegangen am 16.03.2023, begutachtet im 'expedited Review' am 12.04.2023**

✓ Antragsformular	13.03.2023
✓ Originalprotokoll 1.0	08.03.2023
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	16.03.2023
Sonstiges: Konzeptformular	16.03.2023
✓ Letter of Authorization MUG ohne Auflage	15.03.2023

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

EK-Nummer: **35-196 ex 22/23**

Votum (12.04.2023)

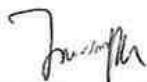
Seite 1 von 2

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004; Directive 2001/20 EC), SAEs (Verordnung 74/2017 und 746/2107) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

**zusätzliche Auflagen:** Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 12. April 2023




---

Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender




---

Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!