

Diplomarbeit

**Mechanische Thrombektomie beim akuten
intrakraniellen Gefäßverschluss**

eingereicht von

Valeria Schachinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Kurt Niederkorn

Dr. Thomas Gattringer

Univ.-Prof. Dr. Hannes Deutschmann

Graz, Dezember 2014

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, Dezember 2014

Schachinger Valeria eh

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit und Verständlichkeit habe ich mich dazu entschlossen im gesamten Text männliche Formulierungen zu verwenden. Falls nicht anders angegeben, gelten selbstverständlich alle Aussagen für beide Geschlechter gleichermaßen.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei meinem Betreuer *Ass. Dr. Thomas Gattringer* bedanken, der mich stets sehr zuverlässig und geduldig, mit fachlicher und menschlicher Kompetenz und Engagement, beim Schreiben dieser Arbeit unterstützt hat.

Ein ebenso großer Dank gilt meinem Betreuer *Univ.-Prof. Dr. Kurt Niederkorn*, der mir das Schreiben dieser Arbeit ermöglicht hat und *Univ.-Prof. Dr. Hannes Deutschmann* von der Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie.

Außerdem bedanke ich mich sehr herzlich bei *Dr. Gerhard Bachmaier* vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation für die Erstellung der Datenbank und zahlreiche geduldige Erläuterungen zu dieser.

Vor allem aber widme ich diese Arbeit all jenen Menschen, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt, begleitet, herausgefordert und inspiriert haben.

Allen voran steht natürlich meine Familie. Ein riesen Dank geht an meine Eltern, Papa und Gerda und Mama und Heinz, deren hundertprozentige Unterstützung und Liebe mir geholfen hat, jegliche Herausforderungen, Freuden und Hürden, die dieses Studium mit sich gebracht hat, zu meistern und an meine Geschwister, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Meinen Freunden danke ich dafür, mein Leben auch abseits des Studiums vollkommen gemacht zu haben. Danke für die motivierenden Gespräche, jährlichen vorweihnachtlichen Mädelsabende, unermüdlichen Laufrunden, Topmodels-Fernsehabende, Konzerte, Reisen um die ganze Welt, unvergesslichen Bergtouren, endlosen Telefonate und natürlich auch für die durchgefeierten Nächte und euren steten Glauben an mich.

Zusammenfassung

Einleitung: Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA ist bis dato die einzige evidenzbasierte Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall. Die mechanische Thrombektomie stellt insbesondere bei intrakraniellen Verschlüssen großer Gefäße und beim Vorliegen einer Kontraindikation zur Lysetherapie eine vermehrt im klinischen Alltag eingesetzte Alternativtherapie dar. Aber ihre Effektivität und Sicherheit ist nach wie vor wissenschaftlich nicht belegt, weshalb eine stetige Qualitätskontrolle der Therapie nötig ist.

Diese Arbeit überprüft die Qualität aller am LKH Graz durchgeführten mechanischen Thrombektomien im Zeitraum von 2011 bis 2014 anhand des neurologischen Outcomes von 145 behandelten Patienten.

Methoden: Retrospektiv wurden 145 Patienten, welche mittels mechanischer Thrombektomie nach stattgehabtem schweren ischämischen Schlaganfall (Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes) im Zeitraum von 2011 bis 2014 am LKH Graz therapiert wurden, untersucht. Die Daten wurden in einer neu erstellten Datenbank (ARCHIMED System) erfasst und deskriptiv sowie explorativ statistisch ausgewertet. Das Hauptaugenmerk lag dabei am neurologischen Outcome der Patienten, gemessen an der „modifizierten Rankin Skala“ (mRS) nach 3 Monaten.

Ergebnisse: Es wurden 145 Patienten (60 weiblich, 85 männlich) untersucht. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren (Mindestalter 23, Maximalalter 85). Der Schlaganfallschweregrad wurde anhand der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIH-SS) bemessen, wobei der mediane Wert bei Aufnahme 15 betrug (Minimalwert 3, Maximalwert 34). 81% (118/145) der Patienten hatten einen Verschluss in der vorderen Zirkulation, 19% (27/145) in der hinteren Zirkulation. Der Grad des Blutflusses wurde anhand der „Thrombolysis in cerebral infarction“ (TICI) Skala bewertet, wobei Grad 2b-3 als erfolgreiche Rekanalisation gewertet wurde. Diese wurde bei 84,8% (123/145) der Patienten erreicht. Von den 142 Patienten mit verfügbaren Follow-Up Untersuchungen überlebten 108 (74,5%). 46,5% (66/142) hatten ein gutes (mRS≤2), 29,6% (42/142) ein schlechtes funktionelles neurologisches Outcome (mRS 3-5) und 23,9% (34/142)

der Patienten sind verstorben (mRS 6). Ein höheres Alter stand in statistisch signifikantem Zusammenhang mit einem schlechteren neurologischen Outcome. Es zeigte sich ein statistisch nicht-signifikanter Trend, dass während der Regeldienstzeit behandelte Patienten ein besseres neurologisches Outcome erreichten, als jene, die in der Journalzeit behandelt wurden.

Konklusion: Diese Studie bestätigt, dass die mechanische Thrombektomie bei Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße sicher und effektiv anwendbar ist. Ein höheres Alter gilt als negativer Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome.

Abstract

Background: Intravenous thrombolysis (IVT) is still the only approved treatment for acute ischemic stroke. In patients with large intracranial vessel occlusion or contraindications for IVT, endovascular mechanical thrombectomy is performed with increasing frequency in everyday clinical practice. Nevertheless, its safety and effectiveness is not yet evidence-based. In this study we assessed the quality of thrombectomies performed at the University Clinic of Graz between 2011 and 2014 in 145 consecutive patients.

Methods: Every patient treated with mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke from 2011 to 2014 was included in this retrospective analysis. Baseline and outcome data of patients were retrieved from the Medical Documentation System (MEDOCS) of the University Clinic of Graz and recorded in a newly implemented database (ARCHIMED) for further statistical analysis. This study focuses on the neurological outcome three months after the stroke index event. The “modified Rankin Scale” (mRS) was used as outcome parameter.

Results: The median age of the 145 investigated patients was 66 years (minimum age 23, maximum age 85). “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIH-SS) was used as parameter for stroke severity at admission. The median NIH-SS score at admission was 15 (minimum 3, maximum 34). There were 81% (118/145) of the patients with an occlusion of the anterior circulation and 19% (27/145) of the anterior circulation.

„Thrombolysis in cerebral infarction“ (TICI) Scale was used as bloodflow parameter. 84.8% (123/145) of the patients had sufficient recanalization (TICI grades 2b or 3).

Follow-up information could be obtained from 142 patients (98%). Of those, 108 (74.5%) survived. Good functional outcome (mRS≤2) was achieved in 46.5% (66/142), 29.6% (42/142) had mRS 3-5 and 23.9% (34/142) died (mRS 6). We found that higher age was a negative predictor for good neurological outcome. Although not statistically significant, there was a trend for a better clinical outcome for patients that were treated during normal working hours as opposed to patients that received thrombectomy outside duty hours.

Conclusion: Our results indicate that mechanical thrombectomy is a safe and effective approach to treat patients with severe ischemic stroke due to large vessel occlusion. Higher age seems to be a negative predictor for a good neurological outcome in this setting.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	IV
Zusammenfassung	V
Abstract	VII
Inhaltsverzeichnis	IX
Glossar und Abkürzungen	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XIV
1 Einleitung	1
1.1 Der Schlaganfall	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Physiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls	2
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Insultes	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Anatomie - arterielle Gefäßversorgung des Gehirns	6
1.1.5.1 Vorderer Kreislauf - Karotisstromgebiet	6
1.1.5.2 Hinterer Kreislauf - vertebrobasiläres Stromgebiet	6
1.1.5.3 Anastomosen - Circulus arteriosus Willisii.....	7
1.2 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	8
1.2.1 Intravenöse Thrombolyse	8
1.2.1.1 Limitationen der IVT.....	10
1.2.2 Mechanische Thrombektomie als Akuttherapie	15
1.2.2.1 Entwicklung mechanischer Thrombektomieverfahren.....	15
1.2.2.2 Der Solitaire FR (Flow Restoration) Stent-Retriever	17
1.2.2.3 Technik der mechanischen Rekanalisation und Durchführung des Eingriffes	18
1.2.2.4 Erste Studienergebnisse zu den Stent-Retrievern	20
1.2.2.5 Überleitung	21
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign und Übersicht	22
2.2 Patientenkollektiv	23
2.3 Datendokumentation	23
2.4 Interventionelles Verfahren	24
2.5 Parameter Definitionen	24

2.5.1	NIH-SS	24
2.5.2	„TICI Score“	24
2.5.3	Modifizierte Rankin Skala (modified Rankin Scale)	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Eigenschaften des Studienkollektives	26
3.2	Aufnahmestatus	28
3.2.1	NIH-SS	28
3.2.2	Initiale Bildgebung	29
3.2.3	Initialer Gefäßbefund	30
3.3	Bridging und interventionelle Therapie	31
3.4	Gefäßrekanalisation	31
3.5	Technischer Erfolg der Thrombektomie und prozedurale Komplikationen	32
3.6	Erhobene Schlaganfall Ätiologie	33
3.7	Klinisches Outcome nach 3 Monaten	33
3.7.1	Klinisches Outcome im Jahresverlauf	34
3.7.2	Klinisches Outcome der Altersgruppen	35
3.7.3	Dienstzeiten	36
4	Diskussion	36
4.1	Basischarakteristika	37
4.2	klinisches Outcome nach 3 Monaten	39
4.2.1	Alter	40
4.2.2	Dienstzeit	43
4.2.3	Zeitlicher Verlauf	43
4.3	Limitationen	44
4.4	Konklusion	45
5	Literaturverzeichnis	46
	Anhang	56

Glossar und Abkürzungen

A. / Aa.	Arterie / Arterien
CBF	zerebraler Blutfluss
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
AVM	arteriovenöse Malformation
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
dl	Deciliter
DWI	diffusion weighted imaging
ECASS	The European Cooperative Acute Stroke Study
et al.	et alii
EVT	endovaskuläre Therapie
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
ICA	Arteria carotis interna
ICH	intrazerebrale Blutung
IMS	Interventional Management of Stroke
INR	International Normalized Ratio
IVT	intravenöse Thrombolyse Therapie
kg	Kilogramm
LKH	Landeskrankenhaus
LVO	large vessel occlusion
MCA	Arteria cerebri media
MERCI	Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Hydrargyrum
MR	Magnetresonanztomographie

MR RESCUE	Mechanical Retrieval and Recanalisation of Stroke Clots Using Embolectomy
mRS	modified Rankin Scale
NIH-SS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
No-LVO	no large vessel occlusion
OEGSF	österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung
OR	odds ratio
OTT	Onset to treat time
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
PWI	perfusion weighted imaging
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SWIFT	Solitaire With the Intention For Thrombectomy
SYNTHESIS	Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke
TICI	Thrombolysis in Cerebral Ischemia
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die 10 häufigsten Todesursachen weltweit (modifiziert nach WHO(2))	1
Abbildung 2 Circulus arteriosus cerebri in Projektion auf die Schädelbasis (23)...	7
Abbildung 3 Der Zusammenhang zwischen der Rekanalisationsrate und dem klinischen Outcome nach 3 Monaten. (33).....	12
Abbildung 4 Vergleich von Groß- und Kleingefäßverschlüssen in Bezug auf Outcome (A) und Moratlität (B) (32).	13
Abbildung 5 Wahrscheinlichkeit der Rekanalisation durch Thrombolyse abhängig von der Thrombuslänge (35).	14
Abbildung 6 Der Merci Retriever – Entfaltung des korkenzieherartigen Coils im Thrombus (39).....	16
Abbildung 7 Ballon zur Kontrolle des antegraden Blutflusses (39).	16
Abbildung 8 A Der Solitaire FR Revascularization Device mit dem am Führungsdraht befestigtem Stent. B Invitro Darstellung des im Thrombus expandierten Stent (43).....	17
Abbildung 9 Interventionelle Technik der Neuro-Thrombektomie.....	19
Abbildung 10 SWIFT Studie - modifizierte Rankin Skala nach 3 Monaten (45)....	20
Abbildung 11 Zentrum bei Erstaufnahme	28
Abbildung 12 Verteilung des Schlaganfallschweregrades bei Aufnahme	29
Abbildung 13 initiale Bildgebung	29
Abbildung 14 betroffene Zirkulation.....	30
Abbildung 15 Schlaganfallätiologie nach den „TOAST“- Kriterien	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Generelle Einschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)	9
Tabelle 2 absolute Ausschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)	9
Tabelle 3 relative Ausschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)	10
Tabelle 4 weitere relative Einschränkungen - Lyseprotokoll OEGSF (29).....	10
Tabelle 6 TICl Flow Grades (54)	25
Tabelle 7 „modifizierte Rankin Skala“(56)	26
Tabelle 8 Eigenschaften des Studienkollektives.....	27
Tabelle 9 Lokalisation des Verschlusses bei der initialen Gefäßbildung	30
Tabelle 10 Details zum interventionellen Eingriff.....	31
Tabelle 11 Rekanalisationsrate	32
Tabelle 12 klinisches Outcome nach 3 Monaten gemessen an der „modified Rankin Scale“	34
Tabelle 13 Vergleich des Outcomes der Jahre 2011/12 versus 2013/2014	35
Tabelle 14 Vergleich der Altersgruppen	35
Tabelle 15 Vergleich der Dienstzeiten.....	36

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall

„Der Schlaganfall ist ein primär klinisch definiertes, polyätiologisches Syndrom, das durch ein plötzlich einsetzendes, fokal-neurologisches Defizit vaskulärer Ursache gekennzeichnet ist.“ (1)

1.1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall stellt weltweit nach ischämischen Herzkrankheiten die zweithäufigste Todesursache dar (2). Jährlich erleiden rund 15 Millionen Menschen weltweit einen Schlaganfall, rund 5 Millionen Menschen sterben an den Folgen und weitere 5 Millionen leben mit einer relevanten Behinderung. Europaweit gibt es rund 650 000 Schlaganfalltote jährlich (3).

Die 10 häufigsten Todesursachen weltweit

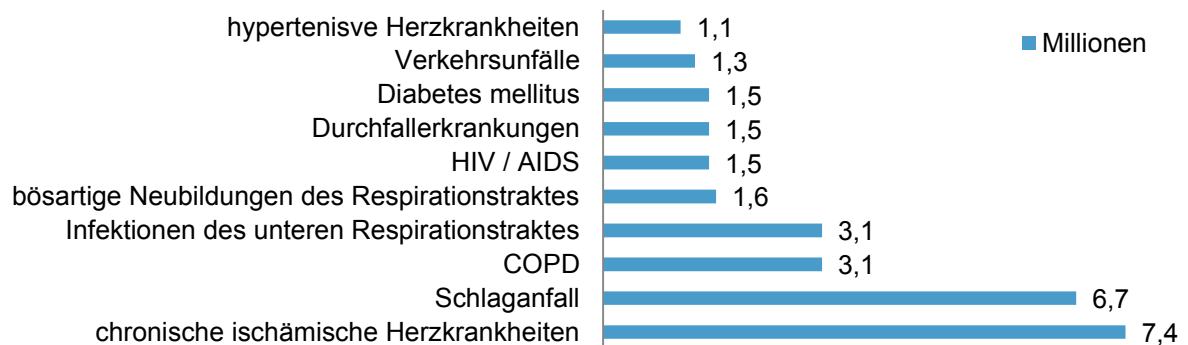


Abbildung 1 Die 10 häufigsten Todesursachen weltweit (modifiziert nach WHO(2))

In Österreich erleiden rund 25 000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall. Von jenen Menschen, welche derzeit mit den Folgen eines Schlaganfalls leben, sind ein Drittel mäßig bis stark behindert und auf Therapieeinrichtungen oder soziale Hilfsdienste angewiesen (4). Bedenkt man, dass der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung stetig steigt, so nimmt auch die Schlaganfallhäufigkeit zu (5). Dies stellt ein massives Gesundheitsproblem dar und wird eine deutliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellen.

1.1.2 Physiologie und Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Für eine normale Hirnfunktion benötigt das Hirnparenchym eine stetige Versorgung mit Sauerstoff und Glucose. Diese kann ausschließlich über eine adäquate Hirndurchblutung erfolgen. Da das Gehirn über keine relevanten Vorräte an Sauerstoff und Glucose verfügt, muss ein konstanter zerebraler Blutfluss (CBF) von 50 ml pro 100 g Hirngewebe pro Minute bestehen.

Eine passende Substratversorgung wird einerseits über den Perfusionsdruck der intrakraniellen Gefäße gewährleistet, welcher physiologisch zwischen 70 und 100 mmHg liegt. Andererseits ist der intrakranielle Gefäßwiderstand, welcher einem autoregulatorischen Mechanismus unterliegt, für die Aufrechterhaltung der Blutversorgung verantwortlich (6, 7).

Kommt es zu einer Verminderung des zerebralen Blutflusses und somit zu einer unzureichenden Substratversorgung, so tritt eine Zellschädigung im Gehirnparenchym auf, welche sich klinisch bereits bei Sekunden anhaltender Minderdurchblutung durch das Auftreten von neurologischen Ausfallssymptomen auswirkt.

Physiologisch sind gewisse Grenzwerte für den zerebralen Blutfluss festgelegt. Sinkt die Durchblutung unter 22 ml pro 100 g pro Minute, so wird die sogenannte „Funktionsschwelle“ erreicht, die zu einer reversiblen Schädigung der Zellen führt. Erst bei einem Absinken des Blutflusses unter 10 ml pro 100 g pro Minute wird die „Infarktschwelle“ erreicht und es kommt zur irreversiblen Schädigung der Zellen. Der Bereich zwischen den genannten Schwellenwerten wird als Penumbra (Randzone) bezeichnet. Sie enthält die reversibel geschädigten, also noch zu rettenden, Zellen. Durch eine anhaltende Ischämie in diesem Bereich steigt der Anteil der irreversibel geschädigten Zellen stetig (6, 7).

Somit wird klar, dass sich jegliche therapeutische Interventionsmaßnahmen auf diesen Parenchymanteil konzentrieren, da durch eine möglichst schnelle Wiederherstellung des Blutflusses die Funktionsfähigkeit der reversibel geschädigten Zellen wieder hergestellt werden kann, ganz im Sinne vom „time is brain“ Konzept.

Je nach Ursache und Lokalisation der sistierenden Durchblutung kann es zu verschiedenen Arten von Schlaganfällen kommen. Diese Arbeit beschäftigt sich im Besonderen mit Territorialinfarkten ausgelöst durch den Verschluss eines großen intrakraniellen Gefäßes.

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Insultes

Der ischämische Schlaganfall ist für 80% aller akuten zerebrovaskulären Ereignisse verantwortlich. Die Ursachen der Durchblutungsstörung lassen sich nach der „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ (TOAST) Klassifikation in 5 Kategorien einteilen (8):

1. Makroangiopathie: Aufgrund von atherosklerotischen Veränderungen an der Gefäßwand kann es zur Gefäßeinengung oder -stenose kommen. Die Makroangiopathie kann auch durch Ablösung einer Plaque zu einer arterio-arteriellen Embolie führen. Die Prädilektionsstellen der intrakraniellen Hirnarterien liegen im Karotissiphon und dem Hauptstamm der A. cerebri media. Bei der Diagnosestellung ist der Ausschluss einer kardialen Emboliequelle als Ursache notwendig. (1, 8).
2. Mikroangiopathie: Es kommt zu pathologischen Veränderungen kleiner zerebraler Gefäße mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen. In diese Kategorie fallen vorwiegend Patienten mit lakunären Infarkten. Häufig besteht eine Vorerkrankung wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus (8).
3. Kardiale Embolie: Die Einteilung in diese Kategorie erfordert den Nachweis zumindest einer kardialen Emboliequelle. Die häufigste kardiogene Schlaganfallursache einer Emboliequelle stellt das Vorhofflimmern dar. Mitral- und Aortenklappenvitien, Myokardinfarkt, Herzwandaneurysma und bakterielle Endokarditis sind weitere Beispiele einer kardialen Embolie (1, 8).
4. Andere Ursachen: In diese Kategorie fallen Patienten mit seltenen Schlaganfallursachen wie zum Beispiel nicht-atherosklerotischen Vaskulopathien wie Dissektion, Antiphospholipid-Syndrom, hämatologische Erkrankungen oder Drogenabusus (1, 8).

5. Unklare Ätiologie: Die Einteilung in diese Kategorie erfolgt, wenn trotz ausführlicher Diagnostik keine Ursache gefunden werden kann oder wenn mehr als eine mögliche Ursache vorliegt (8).

Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Grundsätzlich werden die Risikofaktoren in modifizierbare und nicht-modifizierbare eingeteilt. 2010 wurden im Rahmen der INTERSTROKE Studie 3000 Patienten untersucht (9). Das Ergebnis der Studie bestätigte jenes, vieler vorangehender. Die arterielle Hypertonie ist der häufigste und wichtigste modifizierbare Risikofaktor für die Genese des ischämischen Schlaganfalls (9, 10). Folgende modifizierbare Risikofaktoren werden in absteigender Reihenfolge häufig mit der Entstehung eines ischämischen Insultes assoziiert (9):

- Arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Taille-Hüft-Verhältnis / stammbetonte Fettleibigkeit
- Ernährung
- Mangelnde körperliche Aktivität
- Diabetes mellitus
- Alkoholkonsum (mehr als 30 alkoholhaltige Getränke pro Monat)
- Psychosoziale Faktoren
- Hyperlipidämie
- Vorhofflimmern

Der wichtigste nicht-modifizierbare Risikofaktor ist das Alter. Das durchschnittliche Alter eines Patienten in Österreich, der erstmals einen ischämischen Schlaganfall erleidet, liegt bei 69,9 Jahren bei Männern und bei 76,6 Jahren bei Frauen. Der Trend ist dahingehend, dass die Schlaganfallpatienten älter werden(5).

Außerdem gilt das Geschlecht als Risikofaktor. Männer sind häufiger von einem Schlaganfall betroffen als Frauen (11, 12).

1.1.4 Diagnostik

Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall. Grundsätzlich gilt es, das Zeitfenster zwischen Auftreten des Ereignisses und Beginn der Therapie, möglichst kurz zu

halten (13). Die Zuweisung des Schlaganfallpatienten auf eine spezialisierte „Stroke Unit“ gewährleistet einen schnellen Ablauf des Algorithmus für Diagnostik und Therapie und eine bessere Prognose (14).

Die Prähospitalphase dient der Aufrechterhaltung der Vitalparameter und der Erhebung einer möglichst genauen Anamnese, wobei ein besonderes Augenmerk auf den exakten Zeitpunkt des Einsetzens der ersten Symptome gelegt werden soll, da dies entscheidend für die Therapiewahl ist (15).

In der spezialisierten Schlaganfallambulanz erfolgt ein schneller, zielgerichteter neurologischer Status zur Evaluierung der Symptomatik. Hierbei sind standardisierte Skalen wie die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIH-SS), zur Beurteilung des Schweregrades der neurologischen Symptomatik zu empfehlen (16).

Eine kraniale Computertomographie ist obligat in der Schlaganfalldiagnostik und sollte möglichst schnell erfolgen. Sie dient dem Ausschluss von intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen oder anderen Gewebsveränderungen im Gehirn (z.B. Tumoren), welche eine ähnliche klinische Symptomatik wie der akute ischämische Schlaganfall aufweisen können (17).

Fakultativ kann bei einer schweren Schlaganfallsymptomatik zusätzlich eine CT-Angiographie durchgeführt werden. Sie bildet die Beschaffenheit und Durchgängigkeit der hirnversorgenden Gefäße ab und kann so durch Lokalisierung und Bestimmung der Größe eines Thrombus zur Therapieentscheidung dienen (17).

Eine Magnetresonanztomographie kann ebenso fakultativ als Akutbildgebung eingesetzt werden, sofern sie sofort verfügbar ist. Auch hier steht der Ausschluss intrazerebraler Blutungen im Vordergrund. Zusätzlich dazu kann mittels einer DWI (diffusion weighted imaging)-Sequenz das Ausmaß der ischämischen Läsion schnell und sensitiv dargestellt werden, was einen diagnostischen Vorteil im Vergleich zum CT bringt (18, 19). Mit einer Kombination aus DWI- und PWI (perfusion weighted imaging)-Sequenz kann die Penumbra, also das noch zu rettende Hirnparenchym, im Sinne des „Mismatch“-Konzepts dargestellt werden und somit zur Therapieentscheidung beitragen (17, 20).

1.1.5 Anatomie - arterielle Gefäßversorgung des Gehirns

Die arterielle Versorgung des Gehirns lässt sich in zwei Stromgebiete einteilen. Das Karotisstromgebiet oder vorderer Kreislauf, gespeist von den Aa. carotis interna, versorgt die vorderen Anteile des Gehirns. Die Aa. vertebrales versorgen das vertebrobasiläre Stromgebiet, auch hinterer Kreislauf genannt und somit die hinteren Anteile des Gehirns. In Verbindung stehen sie durch einen Gefäßring, den Circulus arteriosus cerebri (Willisii) und weitere Anastomosen.

1.1.5.1 Vorderer Kreislauf - Karotisstromgebiet

Rechts entspringt die A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus, links direkt aus dem Aortenbogen. Sie teilt sich beidseits ca. auf Höhe des 4. Halswirbels in die A. carotis interna und externa auf.

Wichtig für die Versorgung des Gehirns ist die A. carotis interna, welche durch den Canalis caroticus in den intrakraniellen Raum eintritt. Sie gibt in ihrem weiteren Verlauf als wichtigen Ast die A. communicans posterior, als Teil des Circulus arteriosus cerebri, ab. Das sogenannte „Karotis-T“ bezeichnet die Stelle, an der sich die A. carotis interna in ihre Endäste, die A. cerebri anterior und die A. cerebri media, aufzweigt (21).

1.1.5.2 Hinterer Kreislauf - vertebrobasiläres Stromgebiet

Der hintere Kreislauf wird von den beiden Aa. vertebrales gespeist, welche beidseits aus der A. subclavia entspringen. Sie treten durch das Foramen occipitale magnum in den intrakraniellen Raum ein, geben Äste zur Versorgung des Kleinhirns ab und vereinigen sich zur A. basilaris. Auch sie gibt Äste zum Kleinhirn und zum Hirnstamm ab und teilt sich dann in die linke und rechte A. cerebri posterior auf. Kurz nach deren Ursprung geben diese die Aa. communicantes posteriores, die als Teil des Circulus arteriosus eine direkte Verbindung zum vorderen Kreislauf darstellen, ab (21, 22).

1.1.5.3 Anastomosen - Circulus arteriosus Willisii

Der an der Hirnbasis gelegene Gefäßring stellt den wichtigsten Kollateralkreislauf des Gehirns dar, um im Falle eines Gefäßverschlusses die Blutversorgung im betroffenen Gebiet aufrechterhalten zu können. Wie der gesamte Hirnkreislauf zeichnet sich auch der Circulus arteriosus cerebri durch zahlreiche Varianten aus. Die von den Aa. cerebri posteriores abgehenden Aa. communicantes posteriores stehen in direkter Verbindung zur paarigen A. cerebri media und somit zum vorderen Stromgebiet. Ebenso gehen von der A. cerebri media die Aa. cerebri anteriores ab, welche untereinander über die A. communicans anterior kommunizieren. So wird der Circulus arteriosus geschlossen. Auch über die leptomenigealen Arterien der A. cerebri media, A. cerebri anterior und A. cerebri posterior werden zahlreiche Anastomosen gebildet, die sogenannten „Leptomenigealen-Anastomosen“ nach Heubner (21-23).

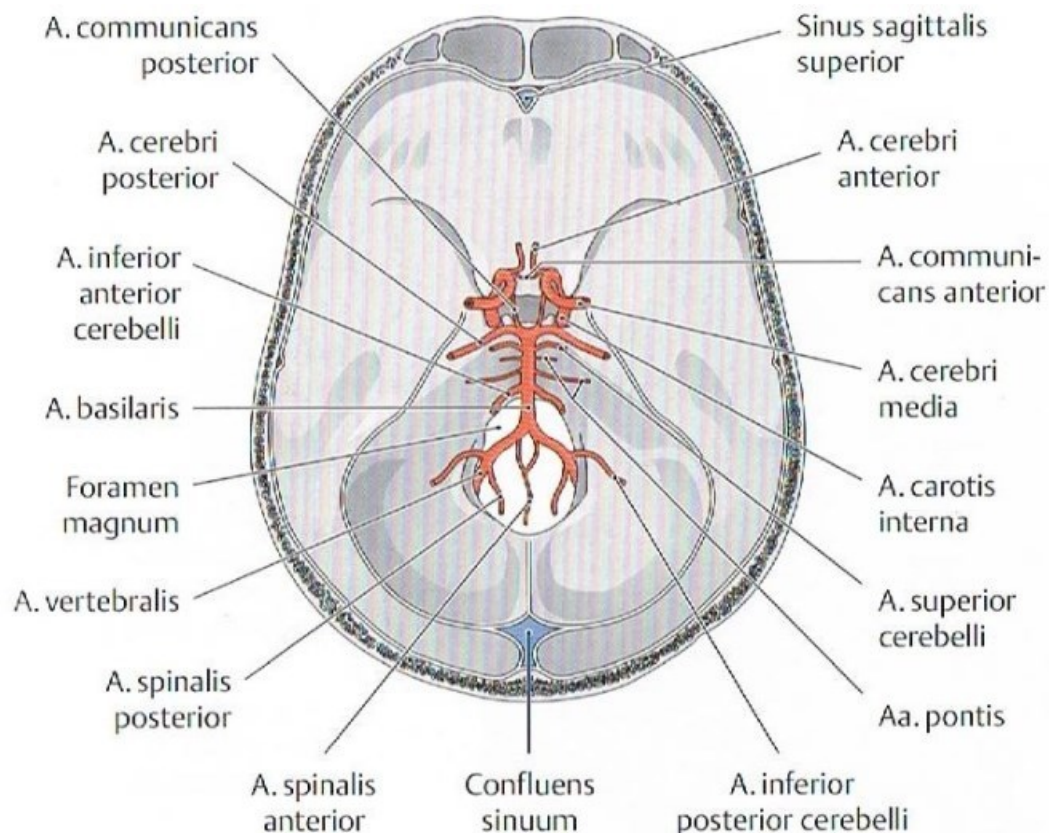


Abbildung 2 Circulus arteriosus cerebri in Projektion auf die Schädelbasis (23).

1.2 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

1.2.1 Intravenöse Thrombolyse

Das Ziel der thrombolytischen Therapie ist eine möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes durch Auflösung des Thrombus und dadurch die Wiederherstellung des Blutflusses im Infarktgebiet, um den Grad der Hirnschädigung möglichst gering zu halten (17).

Eine erfolgreiche Rekanalisation steht in einem engen Zusammenhang mit dem neurologischen Outcome und der Reduktion der Mortalität nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (24).

Seit der großen Studie des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) 1995 gilt die intravenöse Lyse-Therapie (IVT) mittels rekombinatem Gewebsplasminogen Aktivator (rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator) bei Verabreichung innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn als einzige evidenzbasierte Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall (15). 2008 wurden im „New England Journal of Medicine“ die Daten der ECASS-III-Studie (The European Cooperative Acute Stroke Study) veröffentlicht und das zuerst festgelegte Zeitfenster für den Therapiebeginn innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome auf 4,5 Stunden erweitert (25).

Dennoch gilt, je früher die Therapie angewandt wird, desto besser ist das neurologische Outcome, insbesondere bei einer Onset-to-treat-time (OTT) von 90 Minuten (15).

Seit dem 21. Oktober 2002 ist die intravenöse Thrombolyse als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall in Österreich registriert (26). Drei Jahre nach Veröffentlichung der ECASS-III-Studie wurde im Jahr 2011 auch die europäische Lizenz auf ein Zeitfenster von 4,5 Stunden erweitert (19).

Nach den Guidelines der American Heart Association und der American Stroke Association (27) gelten aktuell folgende Empfehlungen für die Anwendung der Thrombolyse:

rt-PA soll innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der ersten Schlaganfallsymptome intravenös in einer Dosis von 0,9 mg / kg Körpergewicht appliziert werden. Wobei 10% der Dosis als Bolus verabreicht werden und 90% als Infusion über eine Stunde mittels Perfusor (27).

Die IVT ist aber nicht bei jedem Patienten unbegrenzt einsetzbar. Basierend auf den Ergebnissen der drei großen Studien ECASS III, ATLANTIS und NINDS (28) haben die American Heart Association und die American Stroke Association entsprechende Guidelines (27) zur Patientenselektion entworfen.

Die Österreichische Schlaganfall Gesellschaft hat angelehnt an diese Guidelines ein Lyseprotokoll erstellt, welches folgende Kriterien beinhaltet (29):

GENERELLE EINSCHLUSSKRITERIEN:

Akuter Ischämischer Schlaganfall

Therapiebeginn innerhalb 4,5 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptomatik

NIH - SS ≥ 4 (in begründeten Einzelfällen NIH-SS 1 - 3)

Tabelle 1 Generelle Einschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)

ABSOLUTE AUSSCHLUSSKRITERIEN:

ICH oder SAB bzw. bereits demarkierter Infarkt

Antikoagulantientherapie vor dem Ereignis mit INR $> 1,7$

Generelle Blutungsneigung (Hämophilie)

Thrombozyten $< 100\ 000$

Heparin innerhalb der letzten 48 Stunden mit Verlängerung der aPTT

Schwerer Schlaganfall oder schweres SHT innerhalb der letzten 3 Monate

Bekannte Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko

Bekannte Endokarditis

Kurz zurückliegende schwere oder lebensbedrohliche Blutungen

Bekannte schwere Lebererkrankungen

Tabelle 2 absolute Ausschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)

RELATIVE AUSSCHLUSSKRITERIEN:

Schwangerschaft

Rasche Besserung (NIH-SS < 4 zum Applikationszeitpunkt)

RR systolisch > 185 mmHg oder diastolisch >110 mmHg

Bekannte zerebrale AVM bzw. Aneurysma

Chirurgischer Eingriff oder Arterienpunktionen innerhalb der letzten 14 Tage

Epileptischer Anfall zu Beginn der Symptomatik

Gastrointestinale, urologische oder gynäkologische Blutungen in den letzten 21 Tagen

Frühere intrakranielle Blutung

Glucose < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl

Wochenbett (bis 10 Tage nach Geburt)

Tabelle 3 relative Ausschlusskriterien – Lyseprotokoll OEGSF (29)

WEITERE RELATIVE EINSCHRÄNKUNGEN:

Alter > 80 bzw. < 18 Jahre

NIHSS > 25

Diabetes + vorausgehender Schlaganfall

Tabelle 4 weitere relative Einschränkungen - Lyseprotokoll OEGSF (29)

Allgemein ist es wichtig, in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls möglichst schnell abschätzen zu können, welcher Patient, unter welchen Umständen, von der Therapie profitieren kann, um längerfristig eine funktionelle Unabhängigkeit nach einem zerebrovaskulären Ereignis erreichen zu können.

1.2.1.1 Limitationen der IVT

Obwohl die IVT als einzige evidenzbasierte Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall den Goldstandard darstellt (15), zeigen sich doch einige Limitationen bei dieser Therapieform. Einen großen Nachteil bringt vor allem das enge Zeitfenster mit sich, in welchem die Therapie effektiv und sicher anwendbar ist

(13, 15). Denn nur ein geringer Prozentsatz der Schlaganfallpatienten erreicht ein Krankenhaus innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn.

Darüber hinaus beeinflussen noch weitere Faktoren den Effekt der IVT, welche in den großen randomisierten Studien zur intravenösen Thrombolysetherapie nicht explizit untersucht wurden und in deren Ergebnissen auch nicht aufscheinen (15, 25, 30). So wurde kein Augenmerk auf die Thrombuslokalisation, -größe, und die Thrombuslast gelegt. Genau diese Faktoren stellen sich aber als Limitationen der intravenösen Thrombolysetherapie dar (31-35).

Die IVT weist eine deutlich geringere Rekanalisationsrate bei proximalen Gefäßverschlüssen auf als bei weiter distal gelegenen (33). Dies ist insofern relevant, da der Grad der Rekanalisation in einem engen Zusammenhang mit dem klinischen Outcome steht (34).

Bhatia et al. haben in ihrer Studie (33) den Zusammenhang zwischen Thrombuslokalisation und der Rekanalisationsrate untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass nur bei 4,4% der distalen ICA-Verschlüsse, bei 32,3% der MCA-Verschlüsse im M1 Segment und 30,8% im M2 Segment und bei 4% der Verschlüsse der A. basilaris eine Rekanalisation erreicht werden konnte. Die Rate der Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes stellt dabei den stärksten Prädiktor für das neurologische Outcome dar (30, 33).

Eine kürzlich im „Journal of Neuroimaging“ erschienene Studie hat den Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Okklusion und dem neurologischen Outcome nach IVT untersucht (34). Das Outcome wurde anhand der „modifizierten Rankin Skala“ (mRS) beurteilt, welche den Grad der körperlichen Beeinträchtigung nach stattgehabtem Schlaganfall angibt, wobei in dieser Studie ein mRS-Wert von 0-2 nach 90 Tagen als gutes neurologisches Outcome definiert wurde.

Nur 24,6% der Patienten mit proximalen Großgefäßverschlüssen (LVO - large vessel occlusion), also mit einem Verschluss der terminalen A. carotis interna (ICA) oder der A. cerebri media (MCA) im M1 oder proximalen M2 Segment, erreichten nach 90 Tagen ein Leben ohne relevante Behinderung (mRS \leq 2) im

Gegensatz zu 69,4% der Patienten mit einem distalen Kleingefäßverschluss (No-LVO - no large vessel occlusion) (34).

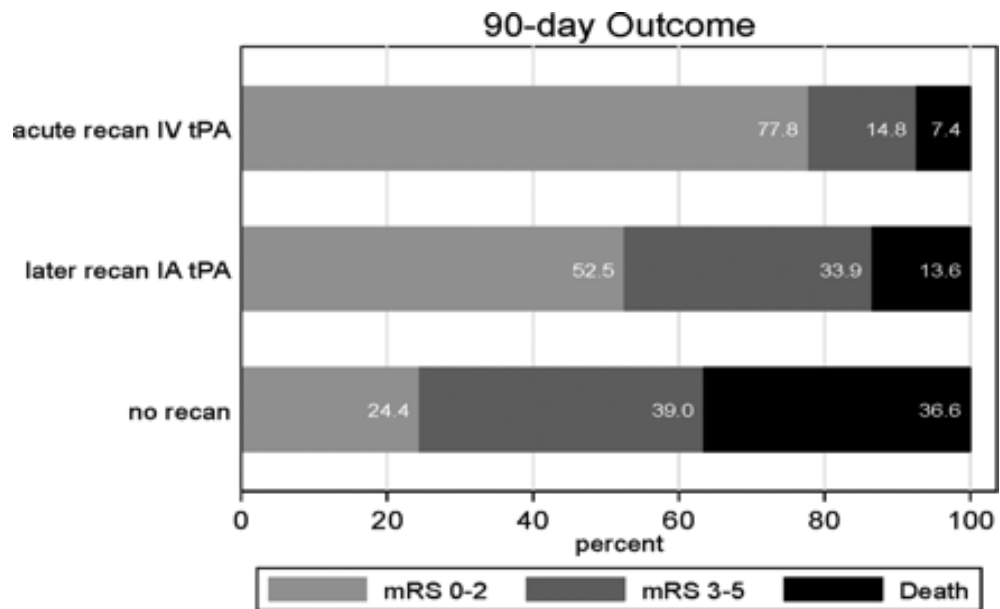


Abbildung 3 Der Zusammenhang zwischen der Rekanalisationsrate und dem klinischen Outcome nach 3 Monaten. (33)

Das erklärt warum ein Großgefäßverschluss im Vergleich zu Kleingefäßverschlüssen mit einer 4,5-fachen Mortalität verbunden ist und die Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes (mRS≤2) um das 3fache sinkt (32).

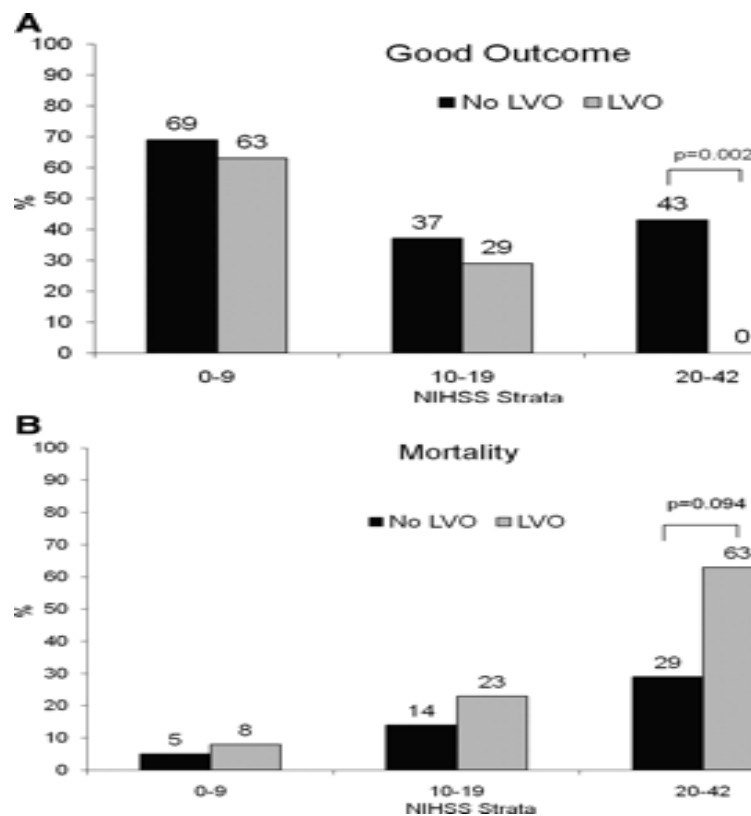


Abbildung 4 Vergleich von Groß- und Kleingefäßverschlüssen in Bezug auf Outcome (A) und Moratlität (B) (32).

Eine weitere Studie zeigte den engen Zusammenhang zwischen der Thrombuslänge und der Rekanalisationsrate. Riedel et al. haben 138 Patienten untersucht, welche mittels systemischer Lysetherapie behandelt wurden. Bei 62 Patienten konnte eine Rekanalisation und damit ein medianer mRS 2 bei Entlassung erreicht werden, aber bei keinem dieser 62 Patienten überschritt die Länge des Thrombus 8 mm. Bei den übrigen 76 Patienten war der Thrombus meist länger als 8 mm und der mediane mRS-Wert bei Entlassung betrug 5.

Insgesamt war eine Rekanalisation mit IVT bei einer Thrombuslänge über 8 mm in weniger als 1% der Fälle zu erwarten (35).

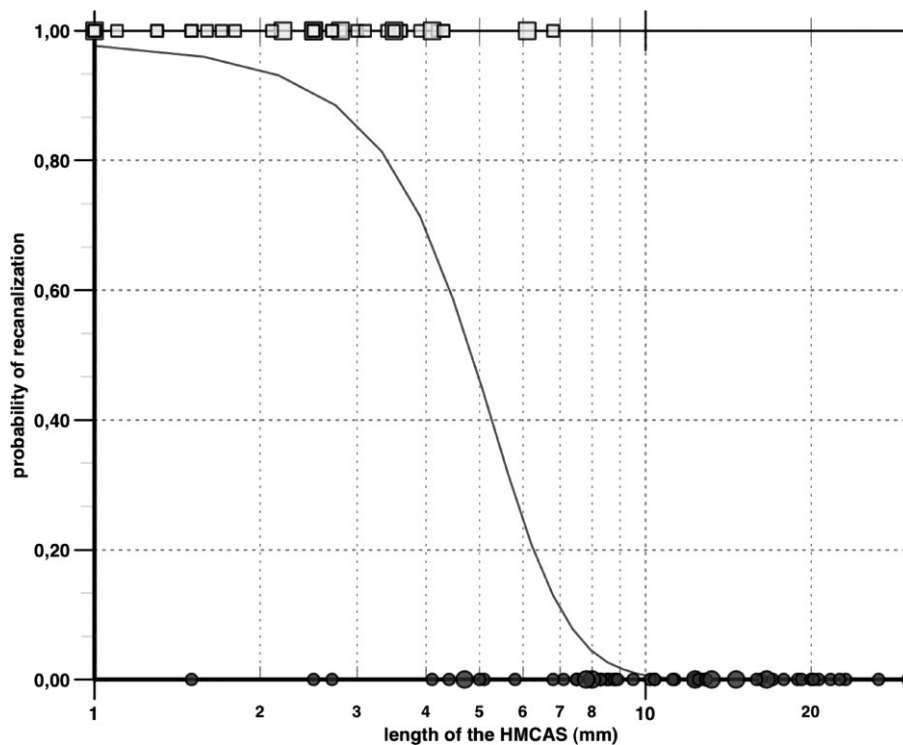


Abbildung 5 Wahrscheinlichkeit der Rekanalisation durch Thrombolyse abhängig von der Thrombuslänge (35).

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studien, so kann man erkennen, dass die systemische Lysetherapie nicht die optimale Therapie für jede Art des ischämischen Infarktes darstellt. Es ist notwendig eine alternative Therapie bei jenen Patienten anzuwenden, welche einen Verschluss eines intrakraniellen Großgefäßes mit einer hohen Thrombuslast und einer Thrombuslänge über 8 mm haben.

Da ein bedeutender Anteil aller ischämischen Schlaganfälle durch einen Großgefäßverschluss ausgelöst wird (32), viele Patienten aufgrund einer Kontraindikation nicht mit der IVT behandelt werden können und nur wenige im vorgegebenen Zeitfenster das Krankenhaus erreichen, hat man begonnen andere Therapieformen zu entwickeln.

1.2.2 Mechanische Thrombektomie als Akuttherapie

1.2.2.1 Entwicklung mechanischer Thrombektomieverfahren

Der geringe Prozentsatz an Rekanalisationsraten bei Großgefäßverschlüssen und die ausgedehnten Ausschlusskriterien der systemischen Lysetherapie führten zu der Überlegung, eine endovaskuläre lokale Therapieform anzustreben. Die gezielte intraarterielle, lokale Applikation eines Fibrinolytikums direkt in den Thrombus soll die Wirkung des Medikaments auf diesen verstärken und so eine schnellere Wiederherstellung des Blutflusses erreichen.

Die randomisierte PROACT II Studie in den 90er Jahren zeigte bei 66% der Patienten eine Rekanalisation durch die intraarterielle Gabe von pro-Urokinase in einem Zeitfenster von 6h nach Symptombeginn, verglichen mit 18% in der Kontrollgruppe, welche ausschließlich Heparin erhielten (36). Allerdings ergab die Studie auch eine höhere Rate an symptomatischen Hirnblutungen im endovaskulären Therapiearm (36, 37). Trotz der guten Resultate in Bezug auf den wiederhergestellten Blutfluss wurde die intraarterielle Thrombolysse von der „US Food and Drug Administration“ (FDA) nicht als Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall zugelassen.

Basierend auf den hohen Rekanalisationsraten der PROACT II Studie, folgten Anstrengungen die endovaskulären Therapiestrategien zu verbessern. Es erschienen katheterbasierte Systeme auf dem Markt, welche eine Entfernung des Blutgerinnsels durch Thrombusfragmentation und -aspiration bezweckten. Das Ziel war und ist eine Akutbehandlung für Patienten mit proximalen Großgefäßverschlüssen, bei welchen die thrombolytische Therapie versagt oder welche aufgrund der Ausschlusskriterien und Kontraindikationen dafür nicht in Frage kommen.

Das MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) Retrieval System ist seit August 2004 das erste auf dem Markt zugelassene interventionelle, katheterbasierte System zur intrakraniellen mechanischen Thrombektomie. Es kann bei Patienten mit Großgefäßverschlüssen in einem Zeitfenster bis zu 8 Stunden eingesetzt werden, welche für die systemische Lyse nicht zulässig sind oder wo diese versagt hat (38).

Das System besteht aus einem Mikrodraht, der den Thrombus passieren soll. Distal und teilweise innerhalb des Gerinnsels entfaltet sich ein korkenzieherartiger Coil aus Nitinol (siehe Abbildung 6). Durch eine Kombination aus Zurückziehen des Coils mit dem Thrombus in den Führungskatheter und simultaner Aspiration soll eine vollständige Entfernung des Thrombus erfolgen (39).



Abbildung 6 Der Merci Retriever – Entfaltung des korkenzieherartigen Coils im Thrombus (39).

Um eine Embolusverschleppung bei möglicher Thrombusfragmentation zu vermeiden, wird zur Kontrolle des antegraden Blutflusses ein Ballon am Führungskatheter aufgeblasen (39).

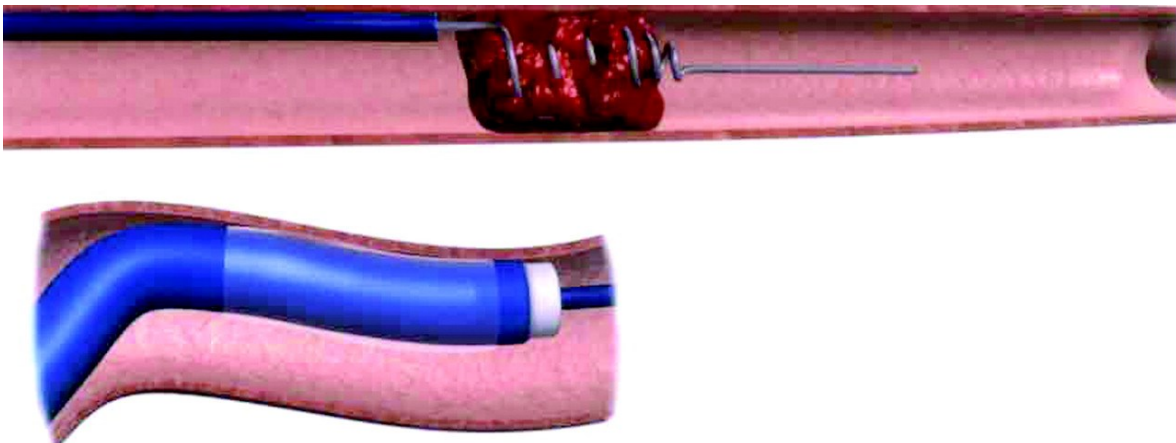


Abbildung 7 Ballon zur Kontrolle des antegraden Blutflusses (39).

Die MERCI Studie, welche die Sicherheit und Effektivität des neuen Thrombektomieverfahrens beweisen sollte, zeigte Rekanalisationsraten von 48 % mit dem MERCI Retrieval System und 60% in Kombination mit lokaler Lyse (38).

Es folgte eine stetige Weiterentwicklung der endovaskulären Therapiestrategien. Weitere Systeme, welche proximal des Thrombus ansetzen, entwickelten sich. Das erste zugelassene dieser Systeme war das Penumbra System. Die Wiedereröffnung des Gefäßes erfolgt durch eine Kombination aus mechanischer

Thrombusfragmentation und gleichzeitiger Aspiration (40). Bei mehr als 80 % der Patienten konnte damit eine Rekanalisation des verschlossenen Gefäßes und somit eine bessere Rate als mit dem MERCI Retrieval System erreicht werden. Allerdings brachte dieses System auch einige periprozedurale Komplikationen wie Gefäßverletzungen und Vasospasmen mit sich (40, 41).

Die neueste und erfolgreichste Entwicklung sind die „Stent-Retriever“. Der bekannteste davon ist das SOLITAIRE FR (Solitaire Flow Restoration) System.

1.2.2.2 Der Solitaire FR (Flow Restoration) Stent-Retriever

Das Solitaire FR (Flow Restoration)-System zählt zu den Systemen der zweiten Generation. Bei diesem Thrombektomiesystem handelt es sich um einen sogenannten „Stent-Retriever“. Wie der Name schon impliziert, besteht er aus einem selbstexpandierenden Stent, der sich jedoch nach seiner Entfaltung im Thrombus nicht ablöst sondern wieder zurück in den Führungsdraht gezogen werden kann. Somit vereinen sich die Vorteile eines Stents, nämlich die sofortige Wiederherstellung des antegraden Blutflusses, mit denen eines Thrombektomiewerkzeuges, der Bergung des thrombotischen Materials aus dem zerebralen Blutflusses (42).

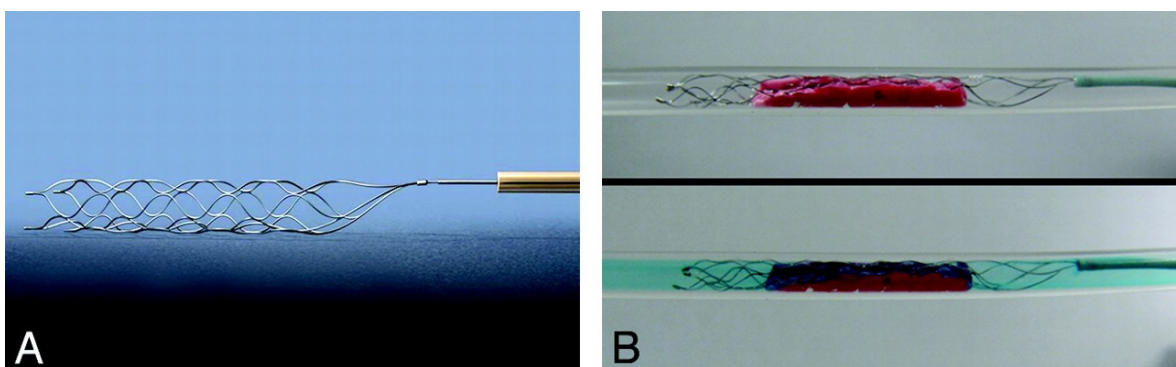


Abbildung 8 A Der Solitaire FR Revascularization Device mit dem am Führungsdraht befestigtem Stent. B Invitro Darstellung des im Thrombus expandierten Stent (43).

1.2.2.3 Technik der mechanischen Rekanalisation und Durchführung des Eingriffes

Mittels transfemorale Sondierung wird der Führungsdraht in das betroffene zerebrale Zirkulationsgebiet vorgeschoben.

Anschließend platziert man einen Führungskatheter mit Okklusionsballon in der cervikalen A. carotis interna. Danach wird mit einem Mikrokatheter und einem Mikrodraht der Thrombus passiert und der Mikrokatheter distal des Thrombus platziert (siehe Abb. 9 b). Nun erfolgt eine angiographische Darstellung der hirnersorgenden GefäÙe und der genauen Position des Verschlusses (siehe Abb. 9 a).

Der Stent-Retriever wird nun geöffnet. Dies erfolgt durch langsames Zurückziehen des Mikrokatheters, wodurch sich der Stent expandiert. Im Idealfall decken die Maschen des expandierten Stents den Thrombus vollständig ab und drücken diesen komplett an die Gefäßwand. (Abb. 9 c) So wird umgehend der zerebrale Blutfluss wieder hergestellt.

Mittels angiographischer Kontrolle werden die korrekte Lage des Stents und der bestehende Blutfluss überprüft. (Abb. 9 d)

Nach seiner vollständigen Expansion (3-7min) werden der Stent, an dessen Maschen der Thrombus hängt, und der Mikrokatheter zurück in den Führungsdraht gezogen.

Um währenddessen den antegraden Blutfluss zu unterbrechen, erfolgt eine kontinuierliche Aspiration über den Führungskatheter und die Inflation des proximalen Ballonkatheters. Durch den so umgekehrten Blutfluss kann es nicht zum Abströmen von thrombotischem Material in die weitere Blutzirkulation kommen (42-44).

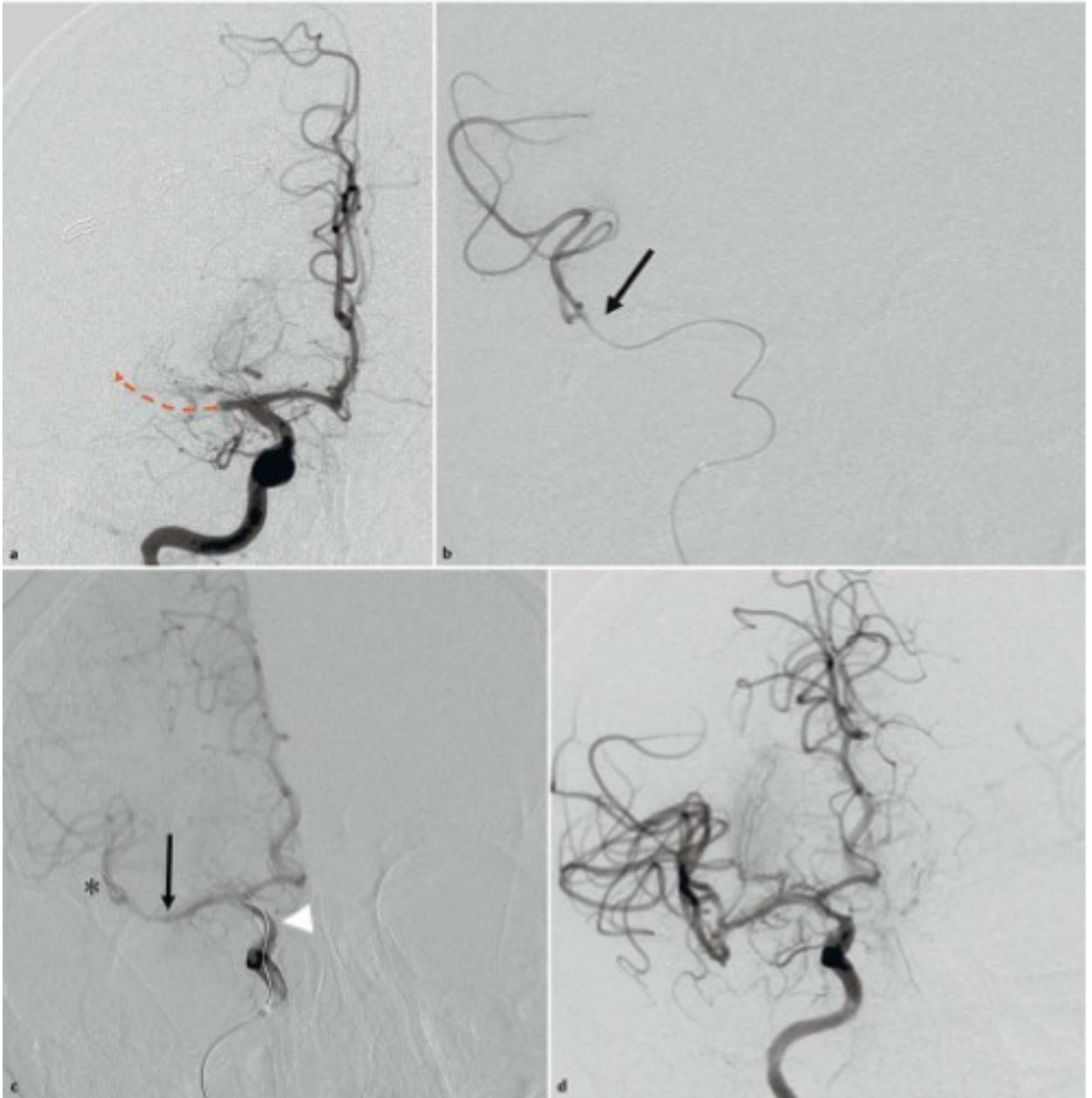


Abbildung 9 Interventionelle Technik der Neuro-Thrombektomie.

a Thrombembolischer Verschluss der rechten A. cerebri media, die in der angiografischen Darstellung kurz nach dem Karotis-T abbricht. Der theoretische Verlauf ist durch die rot gestrichelte Linie dargestellt. **b** Der Verschluss wird mit einem Mikrokatheter passiert und die korrekte Position des Mikrokatheters distal des Verschlusses angiografisch kontrolliert (Pfeil: Mikrokatheterspitze). **c** Einbringen eines selbstexpandierenden Stent-Retrievers, der sich durch Rückzug des Mikrokatheters öffnet. Hierdurch kommt es bereits zur Wiederherstellung des antegraden Fluss in dem Gefäßsegment (Pfeil; Stern: distale Spitze des Stent-Retrievers, weißer Pfeil: Draht des Trägersystems des Stent-Retrievers). **d** Vollständige Reperfusion des Mediaterritoriums nach 2-maliger Thrombektomie mit dem geöffneten Stent-Retriever (42).

1.2.2.4 Erste Studienergebnisse zu den Stent-Retrievern

2012 wurde die SWIFT Studie veröffentlicht, welche das neue Solitaire FR System mit dem zu der Zeit zugelassenen MERCI Retriever verglich. Die Studie wurde aufgrund der starken Überlegenheit des Solitaire flow restoration Device frühzeitig abgebrochen. Der neue Stent-Retriever erreichte bei 61% der Patienten den primären Endpunkt einer erfolgreichen Rekanalisation (TIMI 2 oder 3) ohne symptomatischer Hirnblutung, im Vergleich zu 24% mit dem MERCI Retriever. Auch im Follow-Up nach 3 Monaten schnitten die mit Solitaire behandelten Patienten besser ab (45).

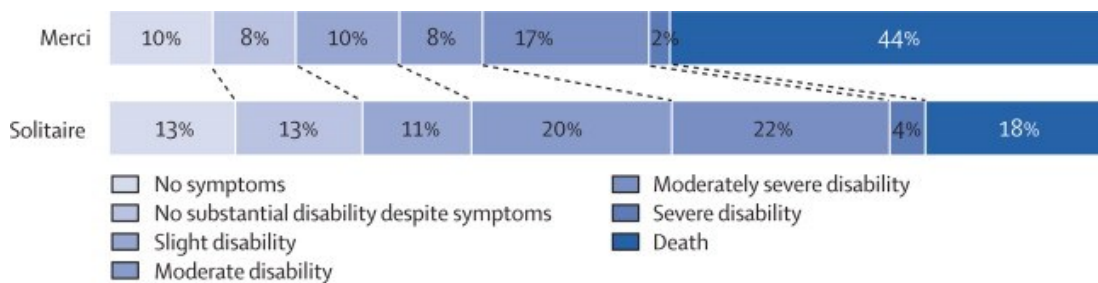


Abbildung 10 SWIFT Studie - modifizierte Rankin Skala nach 3 Monaten (45)

Dennoch konnte bis dato keine der großen randomisierten Studien einen Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber der systemischen Lysetherapie beweisen. Die IMS III Studie, welche die mechanische Thrombektomie nach IVT mit IVT als einzige Therapie vergleicht, wird vorzeitig abgebrochen, da sich kein signifikanter Unterschied im neurologischen Outcome in den beiden Therapiearmen feststellen lässt (46). Ebenso können die SYNTHESIS Studie (47) und die MR RESCUE Studie (48) keine Überlegenheit der endovaskulären gegenüber der systemischen thrombolytischen Therapie als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall feststellen (46-48). Diese Tatsache kann allerdings darin begründet sein, dass in den drei großen Studien nur 4% der Patienten mit den neuen Stent-Retrievern therapiert wurden, während die anderen Patienten im endovaskulären Therapiearm eine Behandlung mit alten Thrombektomieverfahren erhielten.

Am 9ten „World Stroke Congress“ im Oktober 2014 präsentierte Dr. Dippel die Ergebnisse seiner Studie mit 500 untersuchten Patienten, welche erstmals die

Überlegenheit der EVT gegenüber der IVT an einem vergleichbaren Patientenkollektiv beweisen konnten. Die endovaskuläre Therapie war vor allem bei höheren initialen NIH-SS Werten und bei einer Onset-to-Treat-Time von 120 Minuten oder mehr, überlegen (49). Die gesamte Studie wird in Kürze veröffentlicht.

1.2.2.5 Überleitung

Die Ergebnisse der zahlreichen Studien führten also zu einer Zulassung der mechanischen Thrombektomiesysteme. Aber bis dato fehlen große, randomisiert-kontrollierte Studien, die die Überlegenheit der endovaskulären gegenüber der intravenösen Therapie beweisen konnten.

Da die Technik für die Therapie zur Verfügung steht und sie durch hohe Rekanalisationsraten überzeugt, wird sie auch im klinischen Alltag an spezialisierten Zentren immer häufiger angewandt. Daher ist es wichtig, aufgrund der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz, eine stetige Kontrolle der Therapie durchzuführen.

Diese Diplomarbeit soll die Effektivität und Sicherheit der durchgeführten mechanischen Thrombektomien am LKH-Universitätsklinikum Graz überprüfen. Um auch fortan eine stetige zentrumsinterne Kontrolle über die Qualität der Therapie zu gewährleisten, wurde eine Datenbank zur Auswertung und Dokumentation erstellt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Übersicht

Es handelt sich um eine retrospektive Studie im Rahmen einer Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Neurologie Graz. Dafür wurden die Daten aller Patienten, welche im Zeitraum von Mai 2011 bis August 2014 an der Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie am LKH Graz mittels mechanischer Thrombektomie als Akuttherapie bei einem intrakraniellen Großgefäßverschluss behandelt wurden, gesammelt. Die Datenakquirierung erfolgte aus dem Krankenhausinformationssystem „MEDOCS“ und der bereits bestehenden Datensammlung der Schlaganfallambulanz im Rahmen des ENDOSTROKE Registers. ENDOSTROKE ist ein internationales, multizentrisches Register, in dessen Rahmen Daten zur EVT gesammelt werden, um die Qualität der Therapie zu untersuchen und Prädiktoren für ein gutes klinisches Outcome ausfindig zu machen (50, 51).

Ziel dieser Studie war, die Effektivität und Qualität der mechanischen Thrombektomie als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall an der Abteilung für Neurologie am LKH Graz zu überprüfen. Dazu wurde das klinische Outcome nach drei Monaten untersucht. Das Nebenziel der Studie bestand in der Identifikation eventueller Prädiktoren (Interventionszeitpunkt, Alter, Dienstzeit) für ein gutes klinisches Outcome durch die statistische Auswertung.

Um aktuell und auch fortan eine kontinuierliche zentrumsinterne Qualitätsprüfung zu erlangen, wurde vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz eine neue ARCHIMED Datenbank erstellt. ARCHIMED wurde als dezidiertes Wissenschaftssystem am Klinikum Graz 1998 eingeführt. Das System ermöglicht die rasche und einfache Erstellung von Formularen und eine wissenschaftlich-statistische Auswertung. Ursprünglich wurde es am Wiener AKH vom Institut für Medizinische

Computerwissenschaften (IMC, heute: Abteilung Medizinische Informations- und Auswertesysteme MIAS) entwickelt.

Eine weitere statistische Auswertung erfolgte mittels „Microsoft Excel 2011 for Mac“ und mit Hilfe des Programmes „IBM SPSS Statistics“ Version 22.

Es liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

2.2 *Patientenkollektiv*

Das Patientenkollektiv umfasste alle Altersklassen und Geschlechter, welche im Zeitraum von Mai 2011 bis August 2014 an der Universitätsklinik für Radiologie, Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie am LKH Graz, mittels mechanischer Thrombektomie als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall therapiert wurden. Dabei handelte es sich um 145 Patienten (85 Männer, 60 Frauen) zwischen 23 und 85 Jahren.

Die Patienten wurden entweder direkt am LKH Graz aufgenommen oder von einer anderen neurologischen Einheit in der Steiermark überwiesen. Nur wenige Patienten wurden von einer nicht-neurologischen Einheit aus einem peripheren Krankenhaus in der Steiermark überwiesen.

2.3 *Datendokumentation*

Basisdaten, Risikofaktoren, Schlaganfallschweregrad gemessen an der „NIH-SS“ Skala, Ereignisdatum und Zeit, präinterventionelle IVT, Bildgebung, verwendetes Thrombektomiesystem, Rekanalisationsgrad gemessen nach „TICI Graden“, prozedurale Komplikationen, erhobene Schlaganfallätiologie nach den „TOAST-Kriterien“ und klinisches Outcome nach 3 Monaten gemessen an der „modifizierten Rankin Skala“ wurden aus dem Krankenhausinformationssystem und der bestehenden Datensammlung des ENDOSTROKE Registers erhoben und in die Datenbank ARCHIMED eingegeben.

2.4 Interventionelles Verfahren

Das Verfahren der mechanischen Thrombektomie wurde ausschließlich an der Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie am LKH Graz, bevorzugt von interventionellen Neuroradiologen oder interventionellen Radiologen, durchgeführt. Die Wahl des Thrombektomiesystems lag dabei im Ermessen des durchführenden Operators.

2.5 Parameter Definitionen

2.5.1 NIH-SS

Die klinische Ausprägung des Schlaganfallschweregrades bei der Aufnahme wurde anhand der „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIH-SS Scale) beurteilt.

Es handelt sich um eine Skala von 0-42 Punkte reichend, wobei 0 keine Schlaganfallsymptome beschreibt und 42 die schwerste Form des Schlaganfalls darstellt (16). Eine Tabelle zur neurologischen Befunderhebung nach NIH-SS befindet sich im Anhang.

2.5.2 „TICI Score“

Die Rekanalisationsrate wurde anhand der „Thrombolysis in cerebral infarction“ (TICI) Skala bewertet.

Die TICI Skala dient der Messung des Blutflusses und soll zur standardisierten Bewertung des zerebralen Blutflusses mittels 3 Graden der Perfusion dienen (52-54).

Für diese Studie wurde eine erfolgreiche Rekanalisation mit einem TICI Grad 2b – 3 festgelegt.

Grade 0	Keine Perfusion, kein anterograder Fluss distal des Verschlusses
----------------	--

Grade 1	Penetration but no perfusion. Contrast penetration exists past the initial obstruction but with minimal filling of the normal territory.
----------------	--

Grade 2a Partial perfusion with incomplete distal branch filling of < 50% of the expected territory

Grade 2b Partial perfusion of incomplete distal branch filling of $\geq 50\%$ -99% of the expected territory

Grade 2c Near complete perfusion without clearly visible thrombus but with delay in contrast run-off

Grade 3 Full perfusion with normal filling of all distal branches of the expected territory in a normal hemodynamic fashion

Tabelle 5 TICl Flow Grades (54)

2.5.3 Modifizierte Rankin Skala (modified Rankin Scale)

Das klinische Outcome nach drei Monaten wurde mit Hilfe der „modifizierten Rankin Skala“ (mRS) bemessen (55). Durch diese 6-teilige Skala wird der verbliebene Behinderungsgrad im Sinne der neurologischen Beeinträchtigung nach einem stattgehabten Schlaganfall bewertet (56, 57).

Die Skala von 0 bis 6 beschreibt den Bereich von vollständiger Gesundheit bis zum Tod.

mRS 0 Keine Symptome.

mRS 1 Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.

mRS 2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
mRS3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
mRS4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
mRS5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
mRS6	Tod infolge des Apoplex.

Tabelle 6 „modifizierte Rankin Skala“(56)

Die Beurteilung der jeweiligen Parameter erfolgte von erfahrenen Schlaganfallneurologen.

Für diese Studie wurde ein gutes klinisches Outcome mit einem „mRS-Wert“ 0, 1 oder 2 definiert ($mRS \leq 2$).

Die Nachuntersuchungen erfolgten nach durchschnittlich 3 Monaten in der Schlaganfallambulanz der Neurologie am LKH Graz.

3 Ergebnisse

3.1 Eigenschaften des Studienkollektives

Das Patientenkollektiv setzte sich aus insgesamt 145 Patienten zusammen, welche im Zeitraum von 2011 bis 2014 mittels mechanischer Thrombektomie als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall behandelt worden sind.

Das Medianalter der Kohorte lag bei 66,00 Jahren mit einem Mindestalter von 23 Jahren und einem Maximalalter von 85 Jahren. Das durchschnittliche Alter mit einer Standardabweichung von ± 14 Jahren lag bei 62,90 Jahren.

Dabei handelte es sich um 85 (58,6 %) männliche und 60 (41,4 %) weibliche Patienten.

Hypertonie und Vorhofflimmern stellten die häufigsten Risikofaktoren dar.

86,2 % der Patienten waren mit einem mRS-Wert von 0 vor dem Ereignis ohne Beeinträchtigung.

Tabelle 8 zeigt eine detaillierte Darstellung der Basischarakteristika des Patientenkollektivs.

Behandelte Patienten	N= 145
Alter in Jahren:	
Medianwert	66
Min-Max	23 - 85
Mittelwert	62,9
Standardabweichung	± 14,14
Geschlecht – Anzahl (%):	
Männlich	85 (58,6)
Weiblich	60 (41,4)
Risikofaktoren – Anzahl (%):	
Hypertonus	84 (57,9)
Vorhofflimmern	47 (32,4)
Hypercholesterinämie	26 (17,9)
Diabetes	25 (17,2)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	22 (15,2)
Nikotinabusus	21 (14,5)
Periphere AVK	7 (4,8)
Keine	24 (16,6)
mRS Wert vor dem Schlaganfall – Anzahl (%):	
mRS 0	125 (86,9)
mRS 1	4 (2,8)
mRS 2	7 (4,8)
mRS 3	5 (3,4)
mRS 4	2 (1,4)
mRS 5	0
Nicht beurteilbar	1 (0,7)

Tabelle 7 Eigenschaften des Studienkollektivs

Die Aufnahme erfolgte bei ungefähr der Hälfte der Patienten direkt am LKH Graz, rund 1/3 wurde von einer anderen neurologischen Einheit aus der Steiermark an die Neurologie des LKH Graz überwiesen und 14 Zuweisungen erfolgten aus einer nicht-neurologischen Einheit der Steiermark (siehe Abb. 11).

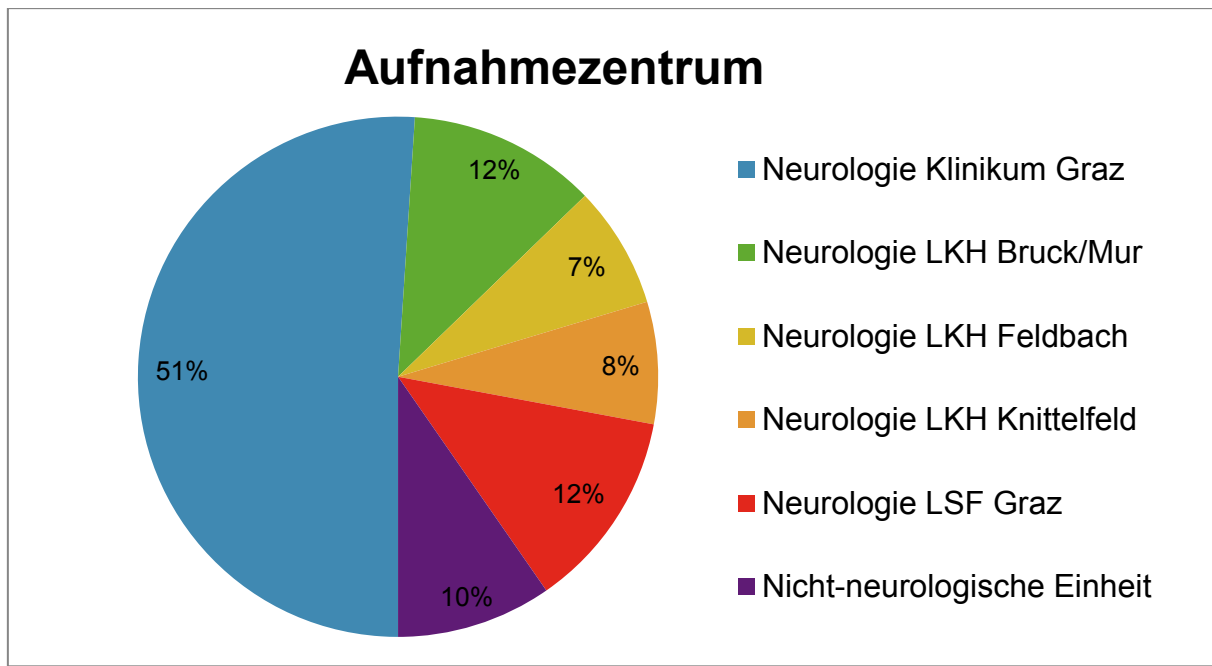


Abbildung 11 Zentrum bei Erstaufnahme

3.2 Aufnahmestatus

3.2.1 NIH-SS

Bei Aufnahme wiesen die Patienten einen medianen NIH-SS Wert von 15 gemessen an der „National Institut of Health Stroke Scale“ auf, wobei sich der geringste Wert auf 3, der höchste Wert auf 34 belief.

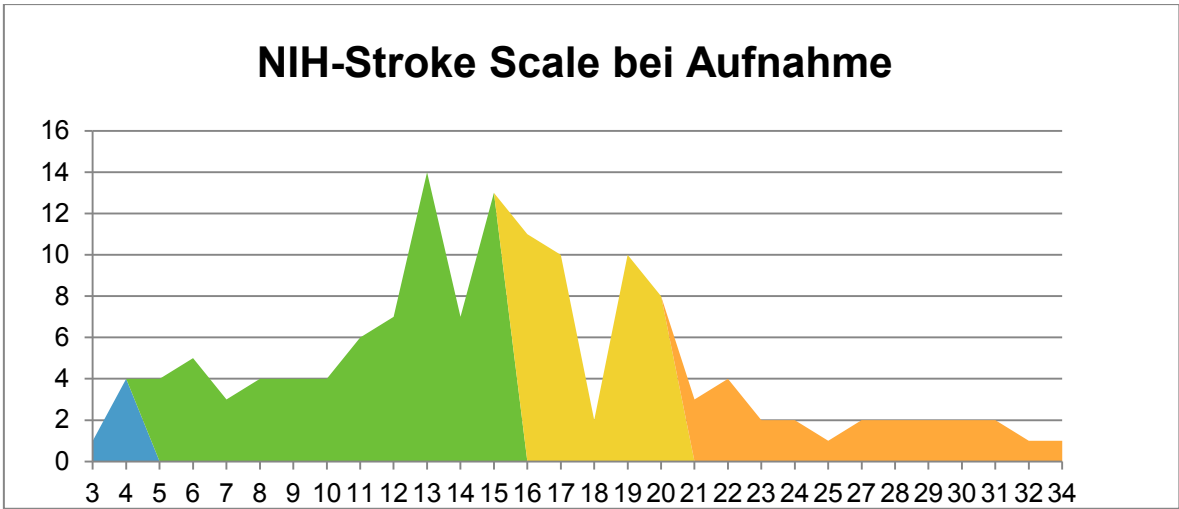


Abbildung 12 Verteilung des Schlaganfallschweregrades bei Aufnahme

3.2.2 Initiale Bildgebung

91,7% der Patienten erhielten als initiale Bildgebung eine Computertomographie, nur 8,3% wurden primär mit einer Magnetresonanztomographie diagnostiziert. Die initiale Gefäßbildgebung der Wahl stellte mit 75,9 % die CT-Angiographie dar. Bei 18,6 % der Patienten wurde eine MR-Angiographie durchgeführt und 8 Patienten erhielten keine initiale Gefäßdiagnostik vor dem endovaskulären Eingriff.

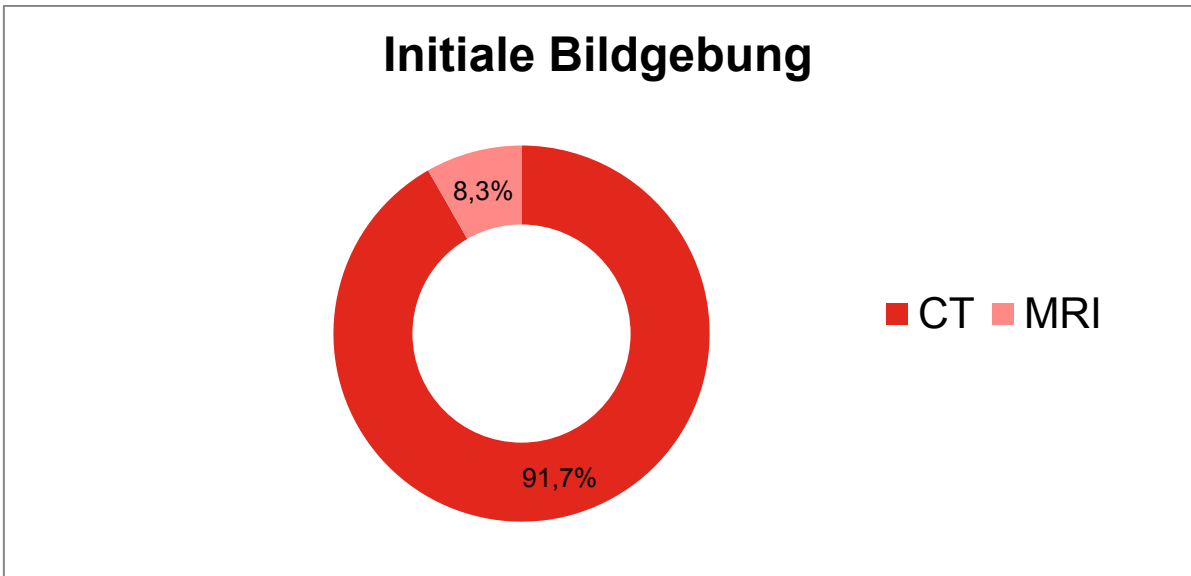


Abbildung 13 initiale Bildgebung

3.2.3 Initialer Gefäßbefund

In mehr als 80% der Fälle war die vordere Zirkulation von einer Okklusion betroffen, vor allem die A. cerebri media im M1 Segment oder im Bereich der T-Gabelung, gefolgt von der A. basilaris in der hinteren Zirkulation. Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Verschlüsse auf die vordere und hintere Zirkulation. Tabelle 9 gibt einen genaueren Überblick über die Lokalisation der Gefäßverschlüsse.

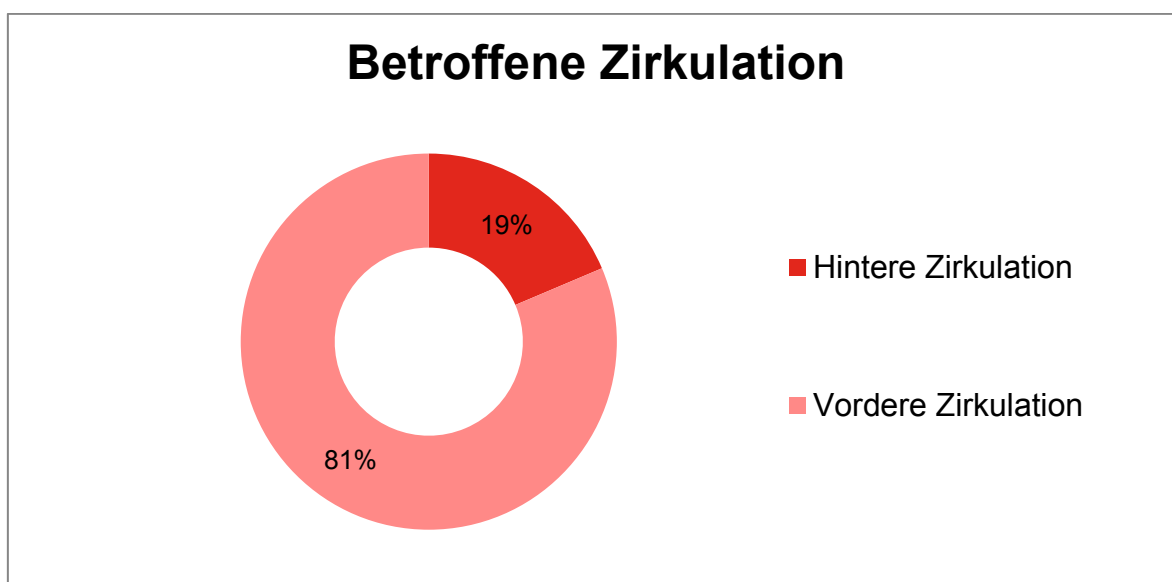


Abbildung 14 betroffene Zirkulation

Behandelte PatientInnen	n= 145
Initialer Gefäßbefund – Anzahl (%)	
M 1	88 (60,7)
M 2	11 (7,6)
T-Gabelverschluss	15 (10,3)
Distaler ACI-Verschluss, T-Gabel jedoch offen	2 (1,4)
Basilaris Verschluss	27 (18,6)
Andere Gefäße	2 (1,4)

Tabelle 8 Lokalisation des Verschlusses bei der initialen Gefäßbildung

3.3 Bridging und interventionelle Therapie

Bei nahezu $\frac{2}{3}$ der Patienten wurde vor dem endovaskulären Eingriff eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA im Sinne eines Bridging-Verfahrens durchgeführt (siehe Tab. 10).

Die mechanische Thrombektomie wurde bei 81 (55,9%) Patienten von einem interventionellen Neuroradiologen, bei 64 (44,1%) Patienten von einem interventionellen Radiologen durchgeführt. Dabei erfolgten mehr als die Hälfte (57%) der Eingriffe in der Journalzeit und nicht in der Regeldienstzeit, wobei der „Solitaire Stent-Retriever“ am häufigsten als Thrombektomiesystem eingesetzt wurde. (siehe Tab. 10)

Therapie	n = 145
Bridging mit rTPA – Anzahl (%)	
präinterventionelle i-v.- Thrombolyse	94 (64,8)
keine Thrombolyse	51 (35,2)
Operateur – Anzahl (%):	
Interventioneller Neuroradiologe	81 (55,9)
Neuroradiologe	64 (44,1)
Dienstzeit – Anzahl (%):	
Regeldienst	61 (42,1)
Journaldienst	84 (57,9)

Tabelle 9 Details zum interventionellen Eingriff

3.4 Gefäßrekanalisation

Die Kontrollangiographie, welche jeweils am Ende des Eingriffes durchgeführt wurde, zeigte bei über 80% der Patienten eine erfolgreiche Rekanalisation (Grad 2b-3 gemessen an der TICI Skala). Bei 13 Patienten konnte keine

Wiederherstellung des Blutflusses, also Flussgrad 0 gemäß der TICI Skala, im betroffenen Gefäßsegment erreicht werden (siehe Tabelle 11).

Rekanalisationsrate			
TICI Grad	Anzahl (%)	N= 145	
Grad 0	13 (9,0)		
Grad 1	2 (1,4)		
Grad 2a	7 (4,8)		
Grad 2b	29 (20)	} 123 (84,8)	erfolgreiche Rekanalisation
Grad 2c	29 (20)		
Grad 3	65 (44,8)		

Tabelle 10 Rekanalisationsrate

3.5 Technischer Erfolg der Thrombektomie und prozedurale Komplikationen

Bei 25,5% der Patienten traten prozedurale Komplikationen auf, wobei 4 Patienten an den Komplikationen verstorben sind. Die häufigste Komplikation stellte die intrazerebrale Blutung dar, wovon 15 Patienten betroffen waren.

Bei 8 Patienten kam es zu einer Reokklusion des Zielgefäßes. Es trat im Verlauf bei keinem Patienten ein erneutes zerebrovaskuläres Ereignis nach der Intervention auf.

28 Patienten verstarben noch während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus.

3.6 Erhobene Schlaganfall Ätiologie

Als Ursache für das zerebrovaskuläre Ereignis stand die kardiale Embolie im Vordergrund gefolgt von makroangiopathischen Ursachen. Häufig konnte trotz entsprechender Diagnostik die Ursache des ischämischen Infarktes nicht ausfindig gemacht werden.

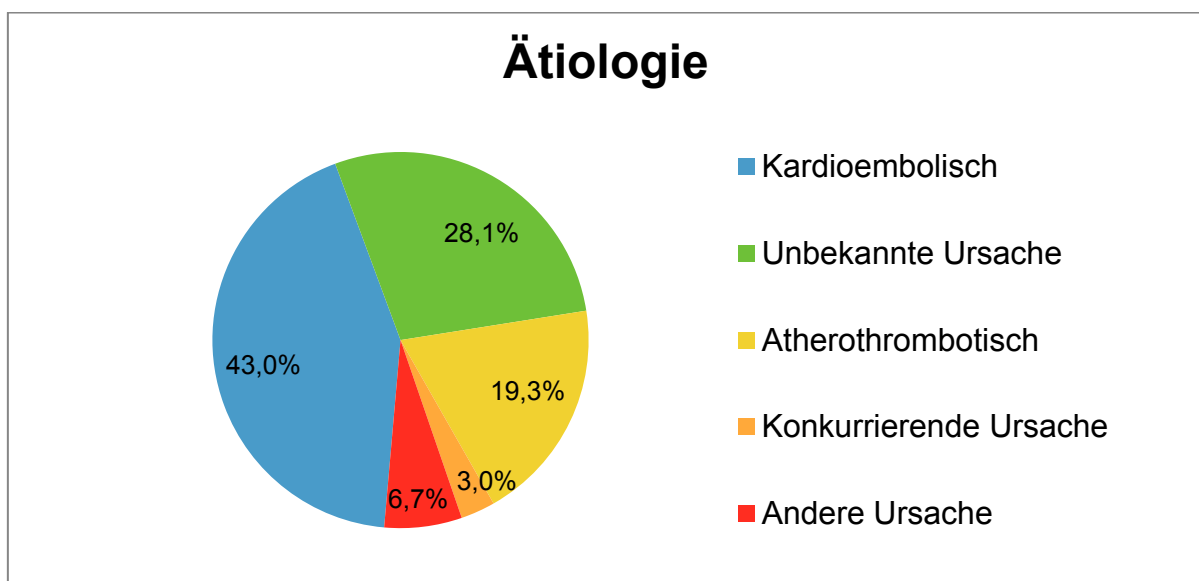


Abbildung 15 Schlaganfallätiologie nach den „TOAST“- Kriterien

3.7 Klinisches Outcome nach 3 Monaten

Bei 142 Patienten erfolgte eine Follow-Up Untersuchung. Die Fallzahl ergibt sich dadurch, dass bei 3 von den insgesamt 145 Patienten der Schlaganfall zum Zeitpunkt der Auswertung noch weniger als 3 Monate zurücklag, weshalb noch keine Nachuntersuchung erfolgen konnte. Diese Patienten wurden nicht in die Berechnung des klinischen Outcomes einbezogen.

66 (46,5%) der 142 Patienten schlossen die Nachuntersuchung nach 3 Monaten mit einem guten klinischen Outcome ($mRS \leq 2$) ab. 42 (29,6%) Patienten lagen gemessen an der „modifizierten Rankin Skala“ zwischen 3 und 5 Punkten und 34 (23,9%) Patienten sind verstorben ($mRS 6$).

Tabelle 12 zeigt die genaue Auflistung des 3-Monate-Outcomes gemessen an der „modifizierten Rankin Skala“.

Klinisches Outcome nach 3 Monaten			
modifizierte Rankin Skala – Anzahl (%)		N= 142	
mRS 0	21 (14,8)	} 66 (46,5)	mRS ≤ 2
mRS 1	23 (16,2)		
mRS 2	22 (15,5)		
mRS 3	11 (7,7)	} 42 (29,6)	mRS 3-5
mRS 4	23 (16,9)		
mRS 5	8 (4,9)		
mRS 6	34 (23,9)	} 34 (23,9)	mRS 6

Tabelle 11 klinisches Outcome nach 3 Monaten gemessen an der „modified Rankin Scale“

3.7.1 Klinisches Outcome im Jahresverlauf

Um einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Jahren und dem klinischen Outcome herzustellen, erfolgte eine Unterteilung der Kohorte in zwei Gruppen (2011/12 und 2013/2014). Die beiden Gruppen wurden bezüglich ihres klinischen Outcomes nach drei Monaten verglichen. Während in den Jahren 2011/2012 der mediane „mRS-Wert“ im 3-Monate-Outcome bei 2 lag, erreichte er 2013/2014 einen Medianwert von 3. Dieses Ergebnis ist jedoch gemessen mit dem parameterfreien statistischen „Mann-Whitney-U-Test“ nicht signifikant (siehe Tabelle 13).

Klinisches Outcome nach 3 Monaten „mRS“			
Jahr	Patienten	Median	Mittlerer Rang
2011/2012	61	2	65,24
2013/2014	81	3	76,22
p= 0,11 (nicht signifikant)			

Tabelle 12 Vergleich des Outcomes der Jahre 2011/12 versus 2013/2014

3.7.2 Klinisches Outcome der Altersgruppen

Für einen Bezug des klinischen Outcomes zum Alter der Patienten erfolgte eine Altersstratifizierung in Quartilen. Die statistische Analyse durch den Kruskal-Wallis-Test zeigte mit einem hochsignifikanten Ergebnis, dass ein höheres Alter (>74 Jahre) in einem deutlich schlechteren klinischen Outcome resultierte ($p < 0,01$). Tabelle 14 zeigt das 3-Monate-Outcome der 4 Altersgruppen.

Klinisches Outcome nach 3 Monaten „mRS“		
Alter (Quartilen)	Patienten (Anzahl)	Median (mRS)
23-53 (1.Quartile)	38	2
54-66 (2.Quartile)	34	2,5
67-74 (3.Quartile)	36	2
>74 (4.Quartile)	34	4,5
p < 0,01 hochsignifikant		

Tabelle 13 Vergleich der Altersgruppen

3.7.3 Dienstzeiten

Außerdem erfolgte eine statistische Analyse des klinischen Outcomes nach 3 Monaten in Bezug auf die Dienstzeit, in welcher die mechanische Thrombektomie durchgeführt wurde. Die Kohorte wurde in die zwei Gruppen, Regeldienstzeit (Montag bis Freitag exklusive Feiertage von 07:00 – 15:00 Uhr) und Journalzeit (jede Zeit außerhalb der Regeldienstzeit), geteilt. Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezogen auf das klinische Outcome festgestellt werden ($p= 0,260$).

Klinisches Outcome nach 3 Monaten „mRS“		
Dienstzeit	Patienten (Anzahl)	Median (mRS)
Regeldienst	60	2
Journaldienst	80	3
p < 0,260 nicht signifikant		

Tabelle 14 Vergleich der Dienstzeiten

4 Diskussion

Die endovaskuläre Therapie als Akuttherapie beim ischämischen Schlaganfall stellt in der Praxis bei großen intrakraniellen Gefäßverschlüssen eine anerkannte Therapieform dar. Große randomisierte Studien konnten deren Potential mit hohen Rekanalisationsraten beweisen, was sich auch in kleineren unkontrollierten Fallserien mit Thrombektomiesystemen der 2. Generation widerspiegelte (37, 40, 58, 59). Sie wird zunehmend im klinischen Alltag in der Schlaganfallbehandlung eingesetzt und hat sich vor allem bei jenen Patienten etabliert, welche von der Standardtherapie nicht profitieren konnten oder Kontraindikationen aufwiesen.

Trotzdem ist nach wie vor die systemische Lysetherapie als einzige evidenzbasierte Behandlungsform die Therapie der ersten Wahl (15, 25), denn keine der Studien zur endovaskulären Therapie konnte die Überlegenheit dieser gegenüber der systemischen Lysetherapie beweisen (47, 60).

Grundsätzlich ist es schwierig die beiden Therapieformen direkt miteinander zu vergleichen. Während die IVT vor allem bei Schlaganfällen mit klinisch milderer Symptomatik, also niedrigeren initialen NIH-SS Werten, und damit einhergehend Okklusionen kleinerer intrakranieller Gefäße eine besonders gute Wirksamkeit zeigt (34, 35), hat die EVT ihre Stärken vor allem bei schwer ausgeprägten Schlaganfällen mit kompletter proximaler Okklusion großer intrakranieller Gefäße (31, 34). Aus diesem Grund scheint es nicht sinnvoll, die beiden Therapieformen an einem identen Patientenkollektiv direkt miteinander zu vergleichen. Viel wichtiger ist es in Zukunft nicht Vergleiche der Therapien anzustellen, sondern eine adäquate Patientenselektion für die jeweilige Therapie anzustreben. Es gilt Prädiktoren für ein gutes klinisches Outcome für beide Therapieformen herauszufinden, um so eine möglichst effektive und sichere Akuttherapie beim ischämischen Infarkt gewährleisten zu können.

Die mangelnde Datenlage zur exakten Patientenselektion für die jeweilige Therapieform und zur Effektivität der mechanischen Thrombektomie macht die Therapiewahl in der Praxis zu einer Einzelfallentscheidung ohne wissenschaftliche Absicherung. Das erklärt die Wichtigkeit unserer fortlaufenden, zentrumsinternen Qualitätsüberprüfung der endovaskulären Behandlung.

4.1 Basischarakteristika

In dieser Studie wurden 145 Patienten nach stattgehabter Okklusion eines intrakraniellen Großgefäßes in der vorderen oder hinteren Zirkulation untersucht. Jeder Patient, der mittels mechanischer Thrombektomie an der Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie am LKH Graz von 2011 bis 2014 therapiert wurde, wurde in die Studie eingeschlossen.

Da unsere Patienten hochselektioniert waren und spezifisch für diese Therapie ausgewählt wurden, unterscheiden sich die Basischarakteristika eindeutig von jenen der IVT Studien. Einen besonderen Unterschied kann man beim

Schlaganfallschweregrad erkennen. Dementsprechend lag der mediane NIH-SS Wert unserer Patienten bei 15 Punkten. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten in einer der größten Studien zur systemischen Thrombolyse (15) einen medianen NIH-SS Wert von 9 auf. Man kann bereits an diesem grundlegenden Unterschied erkennen, dass ein Vergleich der Studien nicht zielführend wäre. Andere Studien zur mechanischen Thrombektomie hingegen behandelten Patienten mit eindeutig höheren NIH-SS Werten (58, 59, 61). Das heißt, dass die Patienten, die für die mechanische Thrombektomie selektioniert werden, meist jene sind, welche eine schwerere klinische Ausprägung der Schlaganfallsymptomatik aufweisen.

Das mediane Alter unserer Patienten lag bei 66 (von 23 bis 85) Jahren, das Durchschnittsalter bei 62,9 (± 14) Jahren. In anderen Studien zur mechanischen Thrombektomie, zum Beispiel der großen Multi MERCI Studie (59) lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 68 ± 16 Jahren und auch in weiteren Studien war das Patientenkollektiv älter (58, 61). Der Grund dafür könnte sein, dass es bereits vor Beginn der ersten an unserem Zentrum durchgeführten Thrombektomien Studien über die Auswirkung des höheren Alters (über 80) auf das klinische Outcome gab und ältere Patienten dementsprechend nicht zur endovaskulären Therapie ausgewählt wurden. Dieser Zusammenhang ist aber suggestiv und kann im Nachhinein nicht mehr nachgewiesen werden. Andere monozentrische, retrospektive Fallserien zur endovaskulären Therapie weisen eine ähnliche Altersverteilung auf wie unsere Studie (62, 63). Man könnte daraus schließen, dass die mechanische Thrombektomie vielleicht gerade wegen ihres Neuheitswertes und der fehlenden eindeutigen Studien im klinischen Alltag nach wie vor eher begrenzt und mit großem Respekt eingesetzt wird. Gerade bei älteren Patienten fiel die Nutzen-Risiko-Abschätzung häufiger zugunsten des Nutzens aus.

Die Verteilung der Geschlechter – 58,6% Männer, 41,4 % Frauen - entspricht der Literatur und anderen Studien (5, 64).

4.2 klinisches Outcome nach 3 Monaten

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag am klinischen Outcome nach drei Monaten gemessen an der „modifizierten Rankin Skala“.

Von den insgesamt 145 Patienten überlebten 108 (76,1%). Vergleichbare Fallserien liefern ähnliche Ergebnisse (62, 63). In der ENDOSTROKE Studie (51), mit 362 Patienten, überlebten 73% (117/362).

Galimanis et al. (62) untersuchten retrospektiv 623 endovaskulär behandelte Patienten. Sie gaben eine Überlebensrate von 80,5 % an.

Bedenkt man, dass unsere Patienten überwiegend ein sehr schweres klinisches Schlaganfallbild aufwiesen, so ist eine Überlebensrate von 76 % auch im Hinblick auf die vorhandene Literatur zufriedenstellend. Ziel der Therapie ist aber, möglichst vielen Patienten ein unbeeinträchtigt Leben nach dem Schlaganfall zu ermöglichen. Für die statistische Auswertung wurde deshalb ein mRS-Wert ≤ 2 als gutes neurologisches Outcome angenommen. Per definitionem heißt das für den Patienten schlechtesten Falls, dass er eine leichte Beeinträchtigung hat, sich ohne Hilfe versorgen kann, aber im Alltag leicht eingeschränkt ist.

46,5 % (66/145) unserer Patienten erreichten nach 3 Monaten ein gutes klinisches Outcome. Dieses Ergebnis entspricht oder ist sogar tendenziell besser als das der großen randomisierten Studien zur mechanischen Thrombektomie wie der SWIFT (Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thromectomy) Studie (mRS ≤ 2 , 44%) oder der Multi MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) Studie (mRS ≤ 2 , 36%) (58, 65). Auch die kürzlich erschienene multizentrische ENDOSTROKE Studie mit 362 behandelten Patienten hat vergleichbare Werte. (mRS ≤ 2 , 41%) (38, 51, 58).

Man kann also daraus folgern, dass die mechanische Thrombektomie am LKH Graz effektiv und mit guter Qualität angewandt wird. Bezüglich des klinischen Outcomes nach 3 Monaten sind die Ergebnisse sogar besser als die großer randomisierter Studien.

Betrachtet man die Ergebnisse aus einem kritischen Blickwinkel, lebt beinahe ein Drittel der Patienten nach dem Schlaganfall mit einer mäßigen bis starken Behinderung. Das heißt, diese Patienten können den Alltag nicht selbstständig

bewältigen und sind in weiterer Folge auf soziale Hilfsdienste oder Therapieeinrichtungen angewiesen. Angesichts der Alterspyramide und der damit steigenden Schlaganfallhäufigkeit, wird auch die Anzahl der pflegebedürftigen Menschen steigen, was zu massiven gesundheitsökonomischen Problemen führen wird.

4.2.1 Alter

Mittlerweile haben bereits mehrere Studien ein höheres Alter als negativen Prädiktor für das klinische Outcome nach mechanischer Thrombektomie beschrieben (51, 66-68). Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in unserer Studie wieder.

Während die Patienten in der untersten Altersquartile (23-53 Jahre) einen medianen mRS Wert von 2 aufwiesen, lag dieser in der obersten Altersquartile (über 74 Jahre) bei mRS 4,5. Die Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$), das heißt, es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem klinischen Outcome, wobei ältere Patienten über 74 deutlich häufiger mit einer neurologischen Beeinträchtigung nach dem Schlaganfall leben müssen als jüngere.

Bereits mehrere Studien haben diesen Zusammenhang untersucht und ähnliche Ergebnisse geliefert. Sowohl die Solitaire als auch die MERCI Study Group gaben ein höheres Alter als schlechten Prädiktor für das klinische Outcome an (66, 67). Die größte Studie dazu, die gepoolte Analyse der MERCI und Multi MERCI Studie mit 305 Patienten, untersuchte Prädiktoren für ein gutes klinisches Outcome nach mechanischer Thrombektomie. Das Ergebnis war, passend zu den Ergebnissen unserer Studie, dass ein jüngeres Alter als unabhängiger Prädiktor (OR 0,96, 95% KI) für ein besseres klinisches Outcome galt. Aber die Studie beschrieb auch, dass der Rekanalisationsgrad als stärkster Prädiktor (OR 20,4, 95% KI) zu bezeichnen ist (66). Das würde heißen, dass ein erfolgreich wiederhergestellter Blutfluss nach der Thrombektomie mehr Einfluss auf das klinische Outcome hat als das Alter des Patienten. Allerdings kamen weitere Studien zu dem Ergebnis, dass unter der Voraussetzung des gleichen Rekanalisationsgrades ältere Patienten häufiger an einem neurologischen Defizit leiden, als jüngere.

Chandra et al. verglichen in ihrer Studie mit 179 Patienten das klinische Outcome der über 80 Jährigen, mit jenem der unter 80 Jährigen und kamen zu dem Ergebnis, dass die über 80 Jährigen trotz gleicher Rekanalisationsraten und unabhängig von prozeduralen Komplikationen ein signifikant schlechteres klinisches Outcome aufwiesen als die Jüngeren. Nur 2,2% der über 80 Jährigen erreichten ein gutes klinisches Outcome (mRS \leq 2) nach 3 Monaten im Gegensatz zu 33,3 % der jüngeren Patienten (68). Diese Tatsache ist wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass ältere Menschen häufiger schon vor dem Schlaganfall kognitiv oder physisch beeinträchtigt sind, oft an kardiovaskulären Vorerkrankungen leiden und allgemein ein geringeres Potential zur neurologischen Rehabilitation aufweisen.

2014 erschien die erste Studie, welche ausschließlich mit neuen Thrombektomie-Systemen („Solitaire FR System“) behandelte Patienten (n=354) bezüglich der Auswirkung des Alters auf das klinische Outcome untersuchte. Auch diese bestätigte, dass die Gruppe der über 80 jährigen ohne signifikante Unterschiede im Rekanalisationsgrad ein deutlich schlechteres klinisches Outcome hat (67). Diese beiden Studien widerlegten also, dass der Rekanalisationsgrad ein stärkerer Prädiktor für das klinische Outcome ist als das Alter.

Eine weitere Studie im Rahmen des ENDOSTROKE Registers bestätigte ebenso diese Ergebnisse. Singer et al. haben ihre Patientenkohorte in Altersquartilen stratifiziert und herausgefunden, dass in der jüngsten Quartile (18-56 Jahre) 60% der Patienten nach einem Schlaganfall ohne relevante Behinderung (mRS \leq 2) lebten. Die Anzahl der Patienten ohne neurologisches Defizit sank deutlich von 47% auf 37% in der 2. und 3. Quartile und schließlich auf nur mehr 17% bei den Patienten zwischen 77 und 94 Jahren (51). Außerdem untersuchte diese Studie den Zusammenhang zwischen der Rekanalisationsrate und dem klinischen Outcome und kam zu dem Ergebnis, dass 75% der Patienten mit schlechtem klinischen Outcome (mRS 3-6) eine erfolgreiche Rekanalisation erreichten. Das führt zu der Annahme, dass eine erfolgreiche Rekanalisation zwar eine Voraussetzung für ein gutes neurologisches Outcome ist, aber keine Garantie (51).

Unsere Studie bestätigte ebenso diese Ergebnisse. 84,8% (123/145) unserer Patienten haben nach der mechanischen Thrombektomie eine erfolgreiche

Rekanalisation (TICI 2b-3) erreicht. Im Vergleich dazu standen 46,5% (66/142) der Patienten mit einem guten klinischen Outcome. Wäre die Rekanalisationsrate der stärkste Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome, so würde man sich mehr Patienten ohne relevante Behinderung nach 3 Monaten erwarten. Der Zusammenhang zwischen Rekanalisationsrate und klinischem Outcome wurde in unserer Studie nicht explizit statistisch ausgewertet. Den Grund warum nur 46,5% der Patienten ein gutes klinisches Outcome hatten, obwohl bei 84,8% der Patienten eine erfolgreiche Rekanalisation stattgefunden hat, kann man nicht mit statistischer Sicherheit nennen. Es ist aber anzunehmen, dass das Alter sowie andere klinische Charakteristika wie Begleiterkrankungen und vorbestehende Gehirnschädigungen (wie alte Schlaganfälle oder chronische Mikroangiopathie) hier eine große Rolle spielen, vor allem unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Studien, die bei älteren Menschen trotz vollständiger Rekanalisation nicht das erwünschte klinische Outcome erreichen konnten.

Eine weitere Rolle für unser Ergebnis könnte die intrakranielle Blutung als prozedurale Komplikation spielen. Da in unserer Studie aber nur 15 Patienten eine intrakranielle Einblutung nach der Thrombektomie hatten, scheint auch dieser Faktor vernachlässigbar zu sein.

Die Erkenntnis, dass die mechanische Thrombektomie bei älteren Menschen nicht immer zu dem erwünschten Ergebnis führt, wird in Zukunft noch eine wichtige Rolle spielen. Eine österreichische Studie, welche die Ergebnisse des österreichischen Schlaganfallregisters von 2003 bis 2011 ausgewertet hat, zeigt den eindeutigen Trend, dass die Patienten, welche erstmals einen Schlaganfall erleiden, immer älter werden (5). Die Frage stellt sich, ob die systemische Thrombolyse bei Patienten im höheren Alter sicherer anwendbar ist als die endovaskuläre Therapie. In den Guidelines zur Akuttherapie für den ischämischen Schlaganfall ist ein Alter über 80 Jahren als relatives Ausschlusskriterium angegeben (27). Studien zeigen, dass über 80-Jährige nach der Therapie mit IVT, trotz der gleichen Rate an symptomatischen Hirnblutungen, eine höhere Mortalität haben (69-71). Allerdings gibt es auch Studien, sowohl zur systemischen als auch zur intraarteriellen Thrombolyse, welche beschreiben, dass Patienten über 80 von der jeweiligen Therapie profitieren (72, 73).

Da der Schlaganfallpatient tendenziell älter wird und mit dem zunehmenden Alter der Gesellschaft auch die Schlaganfallhäufigkeit steigen wird, ist es wichtig weitere Studien zur Optimierung der Schlaganfalltherapie bei älteren Menschen durchzuführen. Bis dahin ist bei der Patientenselektion zur Therapie vor allem eine Risiko-Nutzen-Abschätzung von besonderer Bedeutung.

4.2.2 Dienstzeit

Im Zuge der Datenauswertung stellte sich heraus, dass mehr als die Hälfte der Patienten (57,9%) außerhalb der Regeldienstzeiten (Montag – Freitag 7 -15:00 Uhr) den endovaskulären Eingriff erhalten haben. Deshalb untersuchte man, ob die Dienstzeit als Prädiktor für das klinische Outcome gewertet werden kann. Wir haben die Kohorte in zwei Gruppen (Regeldienstzeit vs. Journdienstzeit) unterteilt und statistisch bezüglich des klinischen Outcomes nach 3 Monaten ausgewertet. Der mediane mRS-Wert, der während der Regeldienstzeit therapierten Patienten, lag bei 2 (Mittelwert 2,7) während jene Patienten, welche im Journdienst behandelt wurden, einen Medianwert von mRS 3 (Mittelwert: 3,22) im klinischen Outcome aufwiesen. Die statistische Analyse ergab hier allerdings mit einem p-Wert von 0,260 keinen signifikanten Unterschied. Es ist also ein Trend zu erkennen, dass die innerhalb der normalen Dienstzeiten intervenierten Patienten davon profitieren. Statistisch gesehen liegt aber keine Signifikanz vor. Hier könnten Faktoren wie geringere Verfügbarkeit an erfahrenen interventionellen Neuroradiologen und Anästhesisten außerhalb der Regeldienstzeit, längere Dauer des Aufnahmeverfahrens und Verzögerungen bis zum Beginn der Angiographie oder eventuell Übermüdung des Operateurs eine Rolle spielen. Bislang gibt es noch keine Studie, welche den Faktor der Arbeitszeit als Prädiktor für das neurologische Outcome untersucht hat.

4.2.3 Zeitlicher Verlauf

Im Laufe der Jahre kam es zu einer Weiterentwicklung der Thrombektomiesysteme. Studien bewiesen, dass die neue Generation (sogenannte „Stent-Retriever“) den Systemen der älteren Generation, wie z.B.

dem Merci Retrieval System, im klinischen Outcome überlegen sind (58, 61). Zusätzlich könnte auch eine Weiterentwicklung der Neuroradiologen in der technischen Handhabung der Thrombektomiesysteme zu einem verbesserten Outcome führen.

Aus diesem Grund untersuchten wir, ob es im Verlauf der Studie in dem Zeitraum von 4 Jahren zu einer Verbesserung des Patienten-Outcomes kam. Dafür wurde die Kohorte in zwei Gruppen geteilt, in jene Patienten, welche in den Jahren 2011/2012 therapiert wurden und jene, welche 2013/2014 zum endovaskulären Eingriff gekommen sind.

An unserem Zentrum konnte keine Verbesserung innerhalb der 4 Jahre bezüglich des klinischen Outcomes festgestellt werden. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab in der statistischen Auswertung keinen signifikanten Unterschied ($p=0,11$) im klinischen Outcome nach 3 Monaten. Ein Grund dafür könnte sein, dass unsere Studie erst im Jahr 2011 begonnen hat und bereits von Beginn an die neue Generation der Thrombektomiesysteme eingesetzt wurde. Der genaue Zusammenhang zwischen der Art des Devices und dem klinischen Outcome wurde aber in dieser Studie nicht untersucht.

Es könnte sich aber auch im Laufe der Jahre das Patientengut verändert haben. Bei den ersten Einsätzen der mechanischen Thrombektomie im klinischen Alltag war die Therapie noch Neuland und die Patienten wurden dementsprechend sehr vorsichtig und genau selektioniert. Vielleicht kam es mit der zunehmenden Erfahrung in der Handhabung der Systeme, der guten Anwendbarkeit im klinischen Alltag und den zufriedenstellenden Ergebnissen im klinischen Outcome zu einer weniger kritischen Auswahl jener Patienten, die die mechanische Thrombektomie als Akuttherapie erhalten sollten.

4.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sind mit einigen Limitationen zu betrachten. Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Die Wahl der Therapie und des Thrombektomiesystems lag im individuellen Ermessen des behandelnden Arztes genauso wie die Bewertung des neurologischen Outcomes nach drei Monaten.

Die Studie ist nicht randomisiert. Die Patienten wurden in der Notaufnahme spezifisch für die endovaskuläre Therapie selektioniert. Das Kollektiv besteht ausschließlich aus Patienten mit kompletten Verschlüssen großer intrakranieller Gefäße und einem medianen initialen NIH-SS von 15 Punkten. Dementsprechend unterscheidet sich das Patientengut von jenem in Studien zur IVT. Ein Vergleich mit Studien zur IVT ist mit Vorsicht zu genießen. Anders betrachtet, könnte man die starke Selektion auch positiv als weitere Bestätigung dafür auslegen, dass ein Schlaganfall Zentrum beide Optionen der Schlaganfalltherapie zur Verfügung haben sollte, um ein möglichst ausgedehntes Patientengut sicher und effektiv therapieren zu können.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Einige Daten wurden erst bei der Analyse der Daten nachgetragen.

4.4 Konklusion

Unsere Studie bestätigt, dass die mechanische Thrombektomie bei intrakraniellen Verschlüssen großer Gefäße sicher und effektiv anwendbar ist.

Außerdem bestärken unsere Ergebnisse die Resultate vieler vorangehender Studien, dass ein hohes Alter ein schlechter Prädiktor für ein gutes klinisches Outcome ist. Es zeigt sich ein Trend, dass eine außerhalb der Regeldienstzeit durchgeführte mechanische Thrombektomie mit einem schlechteren klinischen Outcome einhergeht. Letzteres Ergebnis ist aber statistisch nicht signifikant und bedarf weiterer Studien.

5 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln 2014.
2. WHO. The top 10 causes of death 2014 [Juni 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
3. Center TIS. Stroke Statistics [Website]. The Internet Stroke Center; [18.11.2014]. Available from: <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>.
4. ÖÄK öÄ. Factsheet Schlaganfall [PDF]. 2012 [Juni 2014]. Available from: http://www.aerztekammer.at/documents/10431/16313/PK_Schlaganfall_Factsheet_fin_2.10.12.pdf.
5. Teuschl Y, Brainin M, Matz K, Dachenhausen A, Ferrari J, Seyfang L, et al. Time Trends in Patient Characteristics Treated on Acute Stroke-Units: Results From the Austrian Stroke Unit Registry 2003–2011. *Stroke*. 2013;44(4):1070-4.
6. Rohkamm R. Taschenatlas der Neurologie. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
7. M Mumenthaler HM. Kurzlehrbuch Neurologie. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
8. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 376(9735):112-23.

10. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(3):776-85.
11. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032-7.
12. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *Journal of the neurological sciences*. 2006;244(1-2):143-50.
13. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet*. 2008;372(9646):1303-9.
14. Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke Unit Treatment: 10-Year Follow-Up. *Stroke*. 1999;30(8):1524-7.
15. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
16. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale Certification Is Reliable Across Multiple Venues. *Stroke*. 2009;40(7):2507-11.
17. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls [PDF]. österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN), deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); 2009 [updated Mai 2009; cited 2014 22.07.2014]. Available from: http://www.oegn.at/mitglieder/uploads/Kap_023.pdf.

18. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *American journal of neuroradiology*. 1998;19(6):1061-6.
19. Österreichische Gesellschaft für Neurologie. Positionspapier der ÖGSF – Update 2014. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Neurologisch*. 2014(4):24.
20. Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. *World journal of radiology*. 2012;4(3):63-74.
21. Zeiler K. *Klinische Neurologie* 2. Auflage ed. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG; 2007.
22. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19. Auflage ed: DE GRUYTER; 2012.
23. Schünke Michael, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus Lernatlas der Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
24. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2007;38(3):967-73.
25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317-29.
26. Willeit J, Kiechl S, Aichner F, Berek K, Binder H, Brainin M, et al. Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Neurologisch*. 2009:48.

27. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
28. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
29. Lyseprotokoll [PDF]. Österreichische Schlaganfall Gesellschaft ÖGSF; [updated 2011; cited Juni 2014]. Available from: http://www.oegsf.at/aerzte/uploads/SOPs/Lyse-SOP_OEGSF_Version_Maerz_2011_Layout_Version_26.10.2011_Mac.pdf.
30. Fields JD, Lutsep HL, Smith WS. Higher Degrees of Recanalization after Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Are Associated with Improved Outcome and Decreased Mortality: Pooled Analysis of the MERCI and Multi MERCI Trials. *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):2170-4.
31. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948-54.
32. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke*. 2009;40(12):3834-40.
33. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8.

34. Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, Roberts T. Intravenous Thrombolysis Outcomes in Patients Presenting with Large Vessel Acute Ischemic Strokes—CT Angiography-Based Prognosis. *Journal of Neuroimaging*. 2014
35. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The Importance of Size: Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-7.
36. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;282(21):2003-11.
37. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4-11.
38. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke: Results of the MERCI Trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8.
39. Pierre Gobin Y, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, et al. MERCI 1: A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004;35(12):2848-54.
40. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, et al. The Penumbra System: A Mechanical Device for the Treatment of Acute Stroke due to Thromboembolism. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(7):1409-13.
41. Investigators TPPST. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-8.

42. Rohde S, Jansen O, Bendszus M. Neuro-Thrombektomie – Mechanische Rekanalisierung akuter zerebraler Gefäßverschlüsse. *Intensivmedizin*. 2014;10(01):49-59.
43. Jahan R. Solitaire Flow-Restoration Device for Treatment of Acute Ischemic Stroke: Safety and Recanalization Efficacy Study in a Swine Vessel Occlusion Model. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(10):1938-43.
44. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Maldonado IL, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *Journal of neurointerventional surgery*. 2012;4(1):62-6.
45. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet*. 380(9849):1241-9.
46. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(10):893-903.
47. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(10):904-13.
48. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(10):914-23.
49. "MR CLEAN" Polishes Stroke Outcome With Endovascular Therapy. 9th World Stroke Congress; October 25, 2014; Istanbul, Turkey: Medscape; 2014.

50. Singer OC, Haring HP, Trenkler J, Nolte CH, Bohner G, Neumann-Haefelin T, et al. Periprocedural aspects in mechanical recanalization for acute stroke: data from the ENDOSTROKE registry. *Neuroradiology*. 2013;55(9):1143-51.
51. Singer OC, Haring HP, Trenkler J, Nolte CH, Bohner G, Reich A, et al. Age dependency of successful recanalization in anterior circulation stroke: the ENDOSTROKE study. 2013;36(5-6):437-45.
52. Tomsick T. TIMI, TIBI, TICI: I Came, I Saw, I Got Confused. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(2):382-4.
53. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(8):e109-37.
54. Zaidat OO, Lazzaro MA, Liebeskind DS, Janjua N, Wechsler L, Nogueira RG, et al. Revascularization grading in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S110-6.
55. Group U-TS. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *British medical journal*. 1988;296(6618):316-20.
56. 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.
57. de Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The Clinical Meaning of Rankin 'Handicap' Grades After Stroke. *Stroke*. 1995;26(11):2027-30.
58. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute

ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.

59. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12.

60. Serrone JC, Jimenez L, Ringer AJ. The role of endovascular therapy in the treatment of acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2014;74 Suppl 1:S133-41.

61. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.

62. Galimanis A, Jung S, Mono M-L, Fischer U, Findling O, Weck A, et al. Endovascular Therapy of 623 Patients With Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2012;43(4):1052-7.

63. Kuntze Söderqvist Å, Kaijser M, Söderman M, Holmin S, Wahlgren N, Andersson T. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke—experience from 6 years of practice. *Neuroradiology*. 2014;56(6):477-86.

64. Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, et al. Sex-Related Differences of Acute Stroke Unit Care: Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2014;45(6):1632-8.

65. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, et al. Prospective, Multicenter, Single-Arm Study of Mechanical Thrombectomy Using Solitaire Flow Restoration in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44(10):2802-7.

66. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients

with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) and Multi MERCi Trials. *Stroke*. 2009;40(12):3777-83.

67. Castonguay AC, Zaidat OO, Novakovic R, Nguyen TN, Taqi MA, Gupta R, et al. Influence of Age on Clinical and Revascularization Outcomes in the North American Solitaire: Stent-Retriever Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2014.

68. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, Chaudhry ZA, Mehta BP, Rost NS, et al. Elderly Patients Are at Higher Risk for Poor Outcomes After Intra-Arterial Therapy. *Stroke*. 2012;43(9):2356-61.

69. Mazighi M, Labreuche J, Meseguer E, Serfaty JM, Laissy JP, Lavalley PC, et al. Impact of a combined intravenous/intra-arterial approach in octogenarians. 2011;31(6):559-65.

70. Arkadir D, Eichel R, Gomori JM, Ben Hur T, Cohen JE, Leker RR. Multimodal reperfusion therapy for large hemispheric infarcts in octogenarians: is good outcome a realistic goal? *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(6):1167-9.

71. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age and ageing*. 2006;35(6):572-80.

72. Kim D, Ford GA, Kidwell CS, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler GR, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke in patients 80 and older: a comparison of results in patients younger than 80 years. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(1):159-63.

73. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international

stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. The Lancet. 2012;379(9834):2352-63.

74. Wittlich N. NIH Stroke Scale 2014 [Dezember 2014]. Available from: <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>.

Anhang

Berechnung des NIH-SS (74)

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	<p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p> <p><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
1b	Orientierung	<p>Frage nach Monat und Alter</p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolgung von Aufforderungen	<p>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</p> <p>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i></p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.</p> <p>(1) partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) komplette Hemianopsie.</p> <p>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i></p>
4	Facialisparese	<p>(0) normal.</p> <p>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab.</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i></p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p> <p>(2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.</p> <p>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.</p> <p>(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.</p> <p>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.</p> <p>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i></p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.</p> <p>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.</p> <p>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i></p>