

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Inzidenz von Hyperdensitäten nach interventioneller
Schlaganfalltherapie in Abhängigkeit des gewählten
Verfahrens

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lars Kutsch

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter: PD Dr. med. Philipp Jörg Slotty

Inzidenz von Hyperdensitäten nach interventioneller Schlaganfalltherapie in Abhängigkeit des gewählten Verfahrens

Zusammenfassung

Die mechanische Thrombektomie ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung ischämischer Schlaganfälle und hat in den letzten Jahren weiter an Stellenwert gewonnen. Eine relevante und gefürchtete Komplikation der Thrombektomie stellen intrakranielle Blutungen dar. Hyperdensitäten, die sowohl Korrelat intrakranieller Blutungen als auch Zeichen einer Schrankenstörung sein können, treten nach Thrombektomien häufig auf. Die Inzidenz und die klinischen Auswirkungen solcher Hyperdensitäten wurden bislang jedoch kaum untersucht. Die vorliegende Arbeit widmet sich daher der Frage, wie häufig Hyperdensitäten jeweils nach Stent-Retriever- und/oder Aspirations-Thrombektomie auftreten und wie sie sich auf den klinischen Verlauf auswirken. Unter Berücksichtigung weiterer Faktoren soll so bei Auftreten einer Hyperdensität die Einschätzung der Prognose der Patienten erleichtert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 346 Schlaganfall-Patienten, bei denen zwischen 01.12.2014 und 01.12.2016 eine Thrombektomie in der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt wurde, retrospektiv ausgewertet. Die Kontroll-CTs wurden auf das Auftreten von Hyperdensitäten untersucht. Intraparenchymale Hyperdensitäten wurden manuell volumetriert (Syngo.via), subarachnoidale Hyperdensitäten in „lokal“ und „ausgedehnt“ eingeteilt. Berücksichtigt wurden weiterhin: Alter, Geschlecht, NIHSS und mRS-Score (vor Therapie und bei Entlassung), kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), Gerinnungshemmung, Zeit seit *Onset*, Durchleuchtungsdauer, Stent-Einsatz und rt-PA Gabe. Fehlende mRS-Scores wurden wenn möglich telefonisch erhoben.

In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Hyperdensitäten nach Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie. Während die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten mit 40,00% (Aspiration) und 40,42% (Stent-Retriever) nahezu identisch war, zeigte sich ein kleiner aber nicht signifikanter Unterschied in der Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten. Diese traten nach Aspiration seltener auf (10,91% vs. 17,71%). Patienten mit intraparenchymalen Hyperdensitäten hatten einen signifikant schlechteren neurologischen Verlauf als Patienten ohne Hyperdensität (Verbesserung um 2,83 vs. 5,83 NIHSS-Punkte), wobei das Ausmaß der Beeinträchtigung moderat mit der Größe der Hyperdensität korrelierte. Patienten mit subarachnoidalen Hyperdensitäten unterschieden sich nur im Verlauf des mRS signifikant von Patienten ohne Hyperdensitäten, was am Ehesten der niedrigen Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten geschuldet ist. Patienten mit lokalen subarachnoidalen Hyperdensitäten zeigten bessere Verläufe als Patienten mit ausgedehnten Hyperdensitäten. Die Limitationen der Studie liegen hauptsächlich im retrospektiven Studiendesign und dem häufig kombinierten Vorgehen (Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie in einer Intervention).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich die klinischen Ergebnisse und die Rate von intrakraniellen Blutungen zwischen den beiden Verfahren nicht relevant unterscheiden.

Incidence of Hyperdensities after interventional stroke therapy related to the chosen treatment

Summary

Mechanical thrombectomy is an established procedure in the treatment of acute ischemic stroke and gained significance within the last years. Intracranial hemorrhage is beside peripher thrombembolism a relevant complication in mechanical thrombectomy. Hyperdensities in postinterventional cranial CTs, appearing both as a correlate of intracranial hemorrhage and as a sign of blood-brain-barrier disruption, occur frequently after thrombectomy procedures. Incidence and clinical impact of such hyperdensities have not been sufficiently analyzed yet. The following investigation addresses the question of frequency of occurrence of hyperdensities after stent-retriever thrombectomy and sole aspiration thrombectomy respectively and if these methods affect the patients' clinical outcome. Considering further variables this investigation attempts to improve estimation of patients' prognosis.

In the context of this investigation, data of 346 stroke patients treated with thrombectomy in the University of Düsseldorf between 01.12.2014 and 01.12.2016 were evaluated retrospectively. Control-CTs were analyzed regarding the appearance of hyperdensities. Volumes of intraparenchymal hyperdensities were measured manually (Syngo.via) and subarachnoid hyperdensities were divided in either local or extended. Further considered variables were: age, sex, NIHSS and mRS-Score (before therapy and at discharge), cardiovascular risk factors (arterial hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus), anticoagulation, time between onset and intervention, fluoroscopy time, stent-implantation and administration of rt-PA. If possible, missing mRS-Scores were gathered by telephone interviews.

Our investigation did not show a significant difference in the incidence of hyperdensities after aspiration and stent-retriever thrombectomy. While the incidence of intraparenchymal hyperdensities was approximately equal [40.00% (aspiration) vs. 40.42% (stent retriever)], there was a small but not significant difference in the incidence of subarachnoid hyperdensities. Those occurred more frequently after stent-retriever usage (17.71% vs. 10.91%). The neurological course of patients who showed intraparenchymal hyperdensities was significantly worse than the course of patients without hyperdensities (improvement by 2.83 vs. 5.83 NIHSS-points). The extent of impairment correlated moderately strong with the volume of hyperdensities. Patients who suffered subarachnoid hyperdensities had a significantly worse neurological course in mRS but not in NIHSS, which is most likely due to the low incidence of subarachnoid hyperdensities. Patients with local subarachnoid hyperdensities tended to have better neurological courses than patients with diffuse hyperdensities. The most relevant limitations of this investigation are due to the retrospective study design and the frequent combination of both methods.

The study results indicate that clinical outcome and the rate of intracranial hemorrhages do not differ between both treatment options significantly.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
ACP	Arteria cerebri posterior
AHA	American Heart Association
ASA	American Stroke Association
Asp.	Aspiration
cCT	kranielle Computertomographie
cm	Zentimeter
i.a.	intraarteriell
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
Komb.	Kombiniert
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
n.s.	nicht signifikant
QUALY	Quality Adjustet Life Year
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
Sr.	Stent-Retriever
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls.....	1
1.2 Meilensteine der Schlaganfall-Therapie	1
1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls.....	4
1.4 Qualifikation zur Durchführung der endovaskulären Schlaganfalltherapie	6
1.5 Prinzipien der Rekanalisation	6
1.6 Ablauf einer Thrombektomie in der Uniklinik Düsseldorf	7
1.7 Analgesie und Anästhesiologie bei endovaskulärer Schlaganfalltherapie	8
1.8 Bewertung des klinischen Verlaufes eines Schlaganfalls (NIHSS, mRS)	9
1.9 Wirtschaftliche Aspekte der endovaskulären Therapien	9
1.10 Vergleich des <i>Outcomes</i> von Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie...	10
1.11 Bedeutung postinterventioneller Hyperdensitäten.....	12
1.12 Ziele der Arbeit.....	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientenselektion.....	16
2.2 Datenerhebung.....	16
2.3 Prozessierung von Variablen	18
2.4 Statistische Auswertung	18
2.5 Ethikvotum	19
2.6 Vergleich der Ausgangssituation der behandelten Patienten	20
2.6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	20
2.6.2 Gefäßverschluss.....	21
2.6.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) vor Intervention.....	21
2.6.4 Modified Rankin Score (mRS) vor Intervention	22
2.6.5 Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Intervention.....	23
2.6.6 Risikoprofil der behandelten Patienten.....	25
2.7 Vergleich der Therapie	26
2.7.1 Medikamentöse Thrombolyse	26
2.7.2 Stentimplantation.....	26
2.7.3 Durchleuchtungszeit	27
2.8 Vergleich des klinischen <i>Outcomes</i> der behandelten Patienten	28
2.8.1 Entwicklung des NIHSS im Behandlungsverlauf	28

2.8.2 Entwicklung des mRS im Behandlungsverlauf.....	30
2.8.3 NIHSS bei Entlassung	31
2.8.4 mRS bei Entlassung.....	32
2.8.5 Tod.....	32
2.9 Zusammenfassung relevanter Gruppenunterschiede zwischen Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie	33
2.10 Relevanz des Vergleichs zweier Scores – Korrelation zwischen NIHSS und mRS in der Studie.....	33
2.11 Vergleich der Eingangsdaten von Patienten mit und ohne Hyperdensität	34
3. Ergebnisse	36
3.1 Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten.....	36
3.1.1 Intraparenchymale Hyperdensitäten	36
3.1.2 Subarachnoidale Hyperdensitäten	37
3.1.3 Kombinierte Hyperdensitäten.....	38
3.2 Einfluss von Hyperdensitäten auf das funktionelle <i>Outcome</i>	38
3.2.1 Einfluss intraparenchymaler Hyperdensitäten auf die Entwicklung des NIHSS	38
3.2.2 Einfluss intraparenchymaler Hyperdensitäten auf die Entwicklung des mRS ...	41
3.2.3 Einfluss subarachnoidaler Hyperdensitäten auf das funktionelle <i>Outcome</i>	42
3.2.4 Einfluss kombinierter Hyperdensitäten auf das funktionelle <i>Outcome</i>	43
3.2.5 Vergleich des Einflusses von Hyperdensitäten unterschiedlicher Lokalisation auf das funktionelle <i>Outcome</i>	43
3.3 Einflüsse auf den neurologischen Verlauf von Patienten nach interventioneller Therapie	44
3.4 Einflussfaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten.....	47
3.5 Einflussfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten	48
3.6 Einflussfaktoren auf die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten	50
3.7 Einfluss von Gerinnungshemmern auf Hyperdensitäten.....	51
3.8 Fazit - Einflüsse auf Größe und Inzidenz von Hyperdensitäten und deren Auswirkungen.....	53
4. Diskussion.....	55
4.1 Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten.....	55
4.1.1 Intraparenchymale Hyperdensitäten	55
4.1.2 Subarachnoidale Hyperdensitäten	56
4.2 Einflüsse auf Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten.....	56
4.2.1 Einflüsse auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten	56

4.2.2 Einflüsse auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten	58
4.2.3 Einflüsse auf die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten	58
4.3 Einflüsse auf den neurologischen Verlauf.....	59
4.4 Unterschiede in der Interventions-/ Durchleuchtungsdauer und deren Einfluss auf den neurologischen Verlauf.....	61
4.5 Limitationen und Stärken der Studie	62
4.6 Fazit	63
5. Quellenverzeichnis	65
6. Anhang.....	72

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten neurologischen- und gleichzeitig eine der volkswirtschaftlich teuersten Erkrankungen.⁽¹⁾ Weltweit stellt der Schlaganfall bei geographisch stark unterschiedlichen Inzidenzen (zwischen 100 und 700/100.000/Jahr)⁽²⁾ gemeinsam mit Infektionskrankheiten und ischämischen Herzerkrankungen eine der häufigsten Todesursachen dar und ist die häufigste Ursache dauerhafter Invalidität.⁽¹⁾ In Hessen lag die Inzidenz des Schlaganfalls (einschließlich TIA) im Jahr 2005 bei 342/100.000/Jahr. Experten des Statistischen Landesamtes zur Bevölkerungsentwicklung in Hessen gehen davon aus, dass diese aufgrund des demographischen Wandels und der altersabhängigen Inzidenz von Schlaganfällen bis 2050 auf etwa 682/100.000/Jahr ansteigen könnte.⁽³⁾

Die Einteilung von Schlaganfällen nach der Ätiologie ist gängig. Man unterscheidet ischämische (ca. 80%) von hämorrhagischen Schlaganfällen (ca. 20%).⁽¹⁾

Die ischämischen Infarkte, auf die sich diese Arbeit bezieht, lassen sich weiterhin anhand der TOAST-Klassifikation (*Trial of Org10172 in acute stroke Treatment*) einteilen: Die häufigste Ursache stellen embolische Infarkte dar (ca. 27%), gefolgt von mikro- (ca. 23%) und makroangiopathischen Infarkten (ca. 13%).⁽⁴⁾

Hämodynamische Schlaganfälle, die in der TOAST-Klassifikation nicht explizit aufgeführt werden, machen etwa 10% der ischämischen Schlaganfälle aus.⁽⁵⁾

Andere Ursachen werden nur selten als Auslöser identifiziert (ca. 2%).

In etwa 35% der Fälle können ischämische Schlaganfälle jedoch nicht sicher einer (einzelnen) der zuvor genannten Ursachen zugeordnet werden.⁽⁴⁾

Schlaganfälle sind über gemeinsame Risikofaktoren oft mit anderen kardiovaskulären- und Stoffwechselerkrankungen assoziiert, so dass Schlaganfall-Patienten häufig multimorbide sind. Neben unveränderlichen Risikofaktoren wie z.B. männlichem Geschlecht und Alter sind vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Pathologien relevant; beispielsweise erhöht idiopathisches Vorhofflimmern das relative Schlaganfall-Risiko um das 6- bis 16-fache.⁽¹⁾

Im Laufe der ersten 6 Monate versterben ungefähr 25% der Betroffenen an den Folgen des Schlaganfalls, während weitere 40% mit dauerhafter Behinderung leben.⁽⁶⁾

Auch nach dem Primärereignis haben Schlaganfall-Patienten ein erhöhtes Risiko, erneut einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden. Ungefähr jeder 9. Patient erleidet noch im gleichen Jahr einen zweiten Schlaganfall.^(2, 7)

1.2 Meilensteine der Schlaganfall-Therapie

In den letzten Jahrzehnten gab es einige durchschlagende Entwicklungen in der Schlaganfall-Therapie, die die Prognose der Patienten deutlich verbessert haben.

Vor der Entwicklung wirksamer Therapien hatten Schlaganfall-Patienten wegen der stark

eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten im Behandlungssetting eine niedrige Priorität; auch, weil meistens die ohnehin schon multimorbiden und alten Menschen betroffen sind.⁽¹⁾

Dies änderte sich im Jahre 1994 mit der Einführung der ersten neurologischen *Stroke Units* in großen Versorgungszentren.⁽⁸⁾ Das Konzept der *Stroke Unit* beinhaltet die Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen in Diagnostik, Therapie und durchgehender Überwachung. Außerdem wird gezielt ohne zeitliche Verzögerung mit der Rehabilitation durch Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie begonnen.⁽⁹⁾ Inzwischen (Stand 25.08.2019) gibt es in Deutschland 332 von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe zertifizierte *Stroke Units*.⁽¹⁰⁾

Ein Jahr nach Etablierung der ersten *Stroke Units* folgte mit der NINDS-Studie der nächste Meilenstein. In dieser konnte die Wirksamkeit von t-PA belegt werden, insofern es innerhalb von drei Stunden nach Symptom-Beginn appliziert wurde. Als Serinprotease aktiviert t-PA Plasminogen zu Plasmin. Dieses bewirkt eine Fibrinolyse und kann so den Blutfluss im thrombotisch verschlossenen Gefäß wiederherstellen.⁽¹¹⁾

Das Zeitfenster für die intravenöse Thrombolyse mit t-PA ist in den aktuellen Leitlinien (Stand 25.08.2019) auf 4,5 h erweitert worden.⁽¹²⁾

Im Folgenden wurde die Verwendung von t-PA nicht mehr nur auf die intravenöse Anwendung beschränkt, sondern es wurde in Notfällen auch *intraarteriell* eingesetzt. Der Erfolg dieser Methode war jedoch nur mäßig.^(13, 14)

Anfang der 2000er Jahre wurden die ersten Thrombektomie-Versuche unter Verwendung des Merci Retrievers (einem *Device*, welches sich distal des Thrombus spiralisiert) durchgeführt. Die Ergebnisse konnten die hohen Erwartungen mit Rekanalisationsraten von lediglich 48% jedoch nicht erfüllen. Der Merci Retriever wurde zunächst nur bei Kontraindikationen zur Thrombolyse zugelassen.^(15, 16) Auch eine Kombination aus mechanischer Thrombus-Fragmentation und Aspiration wurde entwickelt (Penumbra *Device*).⁽¹⁷⁾

Die Ära der Stent-Retriever begann im Jahr 2010 mit den ersten Berichten über erfolgreiche Thrombektomien unter Verwendung von Stents. Die Studien zeigten, dass durch Thrombektomien mit Hilfe eines Solitaire Stents gute klinische und angiographische Ergebnisse erzielt werden konnten (Roth *et al.*: TICI 2b/3 in 90.9% der Behandlungen).⁽¹⁸⁾ Im Verlauf wurden eigens für die Thrombektomie konzipierte, modifizierte Stents (Stent-Retriever) entwickelt.

Doch obwohl das Konzept der endovaskulären Therapien vielversprechend war, enttäuschten die Ergebnisse der drei großen 2013 veröffentlichten Studien zu den interventionellen Therapieoptionen (IMS III, SYNTHESIS Expansion, MR RESCUE).⁽¹³⁾

Dies war jedoch hauptsächlich den Einschlusskriterien und den zum Veröffentlichungszeitpunkt bereits obsoleten Behandlungsmethoden geschuldet: Die verwendeten *Devices* waren beispielsweise in den fast sechs Jahren Studienzeitraum des IMS III-Trials inzwischen veraltet und in der Praxis durch die heute noch genutzten

Stent-Retriever ersetzt.⁽¹⁹⁾

In der Studie wurden lediglich 1,2% der Interventionsgruppe mit den effizienteren „*second generation devices*“ behandelt. Außerdem wurden auch Patienten mit Verschlüssen kleiner Gefäße eingeschlossen, obwohl diese auch mit alleiniger intravenöser Thrombolyse gute Chancen hatten, ohne relevante funktionelle Einschränkungen zu überleben.⁽²⁰⁾

In der SYNTHESIS Expansion Studie wurde in der Interventionsgruppe komplett auf die intravenöse Thrombolyse verzichtet. Da die medikamentöse Thrombolyse aber in der Regel früher beginnt auf den Thrombus zu wirken als eine Thrombektomie (Wirkbeginn unmittelbar nach i.v.-Applikation, während es bei einer Thrombektomie aus organisatorischen und technischen Gründen länger dauert, bis Rekanalisations-Versuche initiiert werden können), verzögerte sich die erste potentiell rekanalisierende Behandlung des Verschlusses um etwa eine Stunde.

Wie im IMS III-Trial war die radiologische Darstellung des Verschlusses keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie; bereits ab einem NIHSS von 2 wurden Patienten eingeschlossen.^(20, 21)

In der MR RESCUE Studie wurden zwar die Einschlusskriterien strenger gehandhabt (Nachweis eines Verschlusses eines großen Gefäßes in der vorderen Strombahn, NIHSS 6-29), jedoch wurden insgesamt nur 118 Patienten behandelt, alle nur mit „*first generation devices*“ und im Regelfall ohne intravenöse Thrombolyse.^(21, 22)

Der Verdacht, dass die Ergebnisse der Studien aus dem Jahr 2013 unter anderem wegen der Auswahl der *Devices* keine besseren Ergebnisse erzielt hatten, erhärtete sich durch die TREVO 2⁽²³⁾ und die SWIFT Studie⁽²¹⁾, die bewiesen, dass der Trevo- und der Solitaire Stent-Retriever dem MERCI-Retriever überlegen waren.

Sie bewiesen jedoch nicht, dass sie der Standardtherapie (systemische Thrombolyse) überlegen waren, da es in den Studien keine entsprechende Vergleichsgruppe gab.⁽²¹⁾

Die erste Studie, die die Überlegenheit der Stent-Retriever-Thrombektomie gegenüber der Standardbehandlung belegen konnte, war die MR CLEAN Studie (Dezember 2014). Im Folgejahr konnten vier weitere voneinander unabhängige Studien die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie bei großen Verschlüssen der vorderen Strombahn gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse demonstrieren (ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME).⁽²⁴⁾

Die Rekanalisationsraten lagen in den Studien zwischen 59 und 88%; viele der Studien mussten wegen der herausragenden Ergebnisse des Therapiearmes vorzeitig beendet werden.⁽⁸⁾

Noch im gleichen Jahr nahm die Deutsche Gesellschaft für Neurologie aufgrund der Brisanz der Ergebnisse die mechanische Thrombektomie in die Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls auf.⁽¹²⁾

1.3 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

Ogleich die Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall in den letzten Jahren massiv an Bedeutung gewonnen hat, stellt die systemische Thrombolyse noch immer die Basistherapie der meisten ischämischen Infarkte dar.⁽⁸⁾

Die Liste der Kontraindikationen einer systemischen Thrombolyse ist jedoch lang und umfasst verschiedene Patientenfaktoren, die unter anderem für ischämische Infarkte prädisponierte Risikogruppen betreffen (z.B. Patienten mit Vorhofflimmern unter Antikoagulation).⁽¹²⁾

Besonders eine effektive Antikoagulation (INR >1,7, z.B. unter Phenprocoumon-Therapie) oder andere Blutungsneigungen (z.B. Thrombozytenzahl <100.000/ μ l) stellen für die systemische Thrombolyse eine Kontraindikation dar.⁽¹²⁾

So liegt beispielsweise die Odds Ratio, eine intrakranielle Blutung unter kombinierter t-PA- und Warfarin-Einnahme zu erleiden, bei 2,46.⁽²⁵⁾

Für die Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) gibt es zwar inzwischen mehr Gerinnungstests und seit Mai 2018 auch ein Antidot für die Gruppe der Faktor Xa Inhibitoren (Andexanet), allerdings ist dieses in Europa noch nicht flächendeckend verfügbar (Stand 25.08.2019). Auch besagte Gerinnungstests sind bisher noch nicht ausreichend im klinischen Alltag etabliert.⁽²⁶⁾ Hier ist derzeit noch eine genaue Arzneimittelanamnese notwendig, um den aktuellen Einfluss auf das Blutungsrisiko abschätzen zu können.⁽²⁷⁾ Lediglich die Vorbehandlung mit Aspirin verändert das klinische *Outcome* nicht- und das trotz eines erhöhten Blutungsrisikos.⁽²⁷⁾

Auch wenn die systemische Thrombolyse nachgewiesenermaßen wirksam ist, so lässt ihre Effizienz noch Raum für Verbesserung. In einer Auswertung des österreichischen *Stroke Unit*-Registers zur Effektivität von t-PA zeigte sich in der Kurzeitenauswertung eine Verbesserung um lediglich einen Punkt auf der NIHSS-Skala (s. „Klinischer Verlauf eines Schlaganfalls und Beurteilung des Therapieerfolges“) im Vergleich zur nicht-thrombolysierten Vergleichskohorte.⁽²⁸⁾

Insbesondere bei Patienten mit großen Gefäßverschlüssen ist die Chance gering, durch eine alleinige Thrombolyse das klinisch-neurologische Ergebnis merklich zu beeinflussen. Riedel *et al.* bezifferten die maximale Thrombus-Größe, bei der eine alleinige systemische Thrombolyse erfolgsversprechend ist, auf eine Länge von maximal 8 mm.⁽²⁹⁾

Dennoch ist die systemische Thrombolyse aus dem klinischen Alltag nicht wegzudenken. Die gezielte Kombination aus systemischer Thrombolyse und Thrombektomie ist als „*Bridging*-Therapie“ vor Verlegung in ein Krankenhaus mit Interventionsmöglichkeit gängiger Standard⁽¹²⁾ und auch jenseits des *Bridging*-Konzepts wird der synergistische Effekt von medikamentöser und interventioneller Therapie häufig genutzt.⁽⁸⁾ In den fünf großen Studien von 2015 zur Wirksamkeit der mechanischen Thrombektomie in der Akuttherapie ischämischer Infarkte waren etwa 85% der Patienten mit einer Kombination aus mechanischer Thrombektomie und systemischer Thrombolyse therapiert worden.

Nach aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 25.08.2019) sollte eine mechanische Thrombektomie bei „großem arteriellen Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu 6 Stunden nach Auftreten der Symptome“ oder bei Verschlüssen großer Gefäße mit Kontraindikation gegen eine systemische Thrombolyse die Therapie der Wahl sein. Sollten seit dem Auftreten der Erstsymptome mehr als 6 Stunden vergangen sein, kann bei Nachweis von *Penumbra* (noch vitalem Gewebe am Rand des Infarktgebietes, welches durch zeitnahe Reperfusion des versorgenden Gefäßes noch erhalten werden kann) weiterhin eine Thrombektomie durchgeführt werden.⁽¹²⁾

Folglich kann auch bei gänzlich unklarem Zeitfenster, wie beispielsweise einem *wake-up stroke*, bei entsprechendem Nachweis von *Penumbra* in der Bildgebung die Indikation zur interventionellen Therapie gestellt werden.

Grundlage des (bei Nachweis von *Penumbra* in CT- oder MRT-Perfusion oder diffusionsgewichteten MRT) auf über 6 Stunden erweiterten Zeitfensters zur Thrombektomie waren die DAWN-⁽³⁰⁾ und die Defuse 3 Studie⁽³¹⁾, die entsprechenden Benefit für die Patienten gegenüber der Standardbehandlung zeigen konnten.

Beide Studien wurden wegen der großen Überlegenheit der endovaskulären Therapie abgebrochen (DAWN-Studie: 49% (Thrombektomie) vs. 13% (*Best supportive care*) der Patienten mit mRS 0-2 nach 90 Tagen).⁽³⁰⁾

Nichtsdestotrotz bleiben die Ergebnisse der Thrombektomie umso besser, je früher die Blutversorgung wieder gegeben ist. Die aktuelle Leitlinie in Deutschland (Stand 25.08.2019) empfiehlt eine „door-to-groin time“ von maximal 90 Minuten.⁽¹²⁾

Auch wenn Verschlüsse der vorderen Strombahn die Hauptindikation zur Thrombektomie darstellen, sollten auch Patienten mit Verschlüssen der A. basilaris einer Thrombektomie zugeführt werden. Trotz bisher eingeschränkter Datenlage sollte aufgrund der schlechten Prognose des Basilaris-Verschlusses und der im Vergleich zur systemischen Thrombolyse besseren Rekanalisationsrate interventionell therapiert werden.^{(32) (12)}

Unsicher ist die Empfehlung zur Thrombektomie bei Infarkten mit sehr leichten neurologischen Defiziten. Die *AHA/ASA Guideline*) gibt einen NIHSS von 6 als Voraussetzung für eine Empfehlung zur endovaskulären Behandlung vor, da bei NIHSS-Werten unter 6 bisher die Überlegenheit gegenüber einem konservativen Behandlungsansatz nicht durch Studien gesichert ist (Stand 25.08.2019).

Der NIHSS ist jedoch nur ein grobes Messinstrument für neurologische Defizite, das nicht bewerten kann, wie sehr ein Patient durch die individuelle Symptomatik eingeschränkt würde; beispielsweise werden eine schwere Aphasie und eine Armparese gleich bewertet. Letztlich sollte bei niedrigen NIHSS-Punktwerten individuell abgewogen werden, ob der potentielle Nutzen der Therapie das Interventionsrisiko überwiegt.⁽³³⁾

Zusammenfassend können durch die endovaskuläre Behandlung insbesondere solche Patienten erfolgsversprechend therapiert werden, deren Gefäßverschluss so groß ist, dass bei ihnen trotz Durchführung einer systemischen Thrombolyse keine Rekanalisation zu erwarten wäre. Auch bei kleineren Verschlüssen kann eine individualisierte Behandlung mittels Thrombektomie erwogen werden. Bei Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse oder eines verstrichenen

Thrombolyse-Zeitfensters nicht mehr kausal behandelt werden könnten, sollte ebenfalls eine Thrombektomie in Betracht gezogen werden. Trotz des längeren Zeitraums, in dem eine Intervention noch begonnen werden kann und trotz des großzügigeren Umgangs mit der Therapie bei bestehender Antikoagulation, kommt die mechanische Thrombektomie für gerade einmal 4-10% aller akuten ischämischen Schlaganfälle infrage.⁽⁸⁾

1.4 Qualifikation zur Durchführung der endovaskulären Schlaganfalltherapie

Bevor der Ablauf einer Thrombektomie erläutert wird, soll zunächst einmal die Frage beantwortet werden, wer eine solche Intervention durchführen kann und darf.

Abhängig von Land und Einrichtung wird die Thrombektomie von interventionellen Neurologen, interventionellen Neuroradiologen oder endovaskulären Neurochirurgen durchgeführt.⁽³⁴⁾

Unabhängig von der Fachrichtung des Interventionalisten sollte - wie auch in den fünf großen Studien zur mechanischen Thrombektomie (2015) gezeigt - jeder, der eine solche Intervention durchführt, bereits in der klinischen Ausbildung Erfahrung mit der interventionellen Therapie ischämischer Schlaganfälle gesammelt haben.⁽³⁴⁾

Nach der Ausbildung zum Interventionalisten sollten diese unter anderem regelmäßig weitere Thrombektomien durchführen, an jährlichen Übungen und regelmäßigen Qualitätsprüfungen teilnehmen und sich mindestens über weitere Forschung zu dem Thema informieren (oder daran teilnehmen).⁽³⁵⁾

Außerdem konnten Analysen zeigen, dass in Zentren, die jährlich mindestens 50 solcher Interventionen durchführen, die Zeiten zwischen *Onset* und Punction, Punction und Rekanalisation und von Eintreffen bis zur initialen Bildgebung deutlich kürzer waren.⁽³⁵⁾

1.5 Prinzipien der Rekanalisation

Generell gibt es drei Ansätze der mechanischen Thrombektomie, die sich in der Lage des *Devices* im Verhältnis zum Thrombus unterscheiden: Während bei einer reinen Aspirations-Thrombektomie der Katheter lediglich vor dem Thrombus positioniert wird, muss ein Stent-Retriever während der Intervention in den Thrombus eingebracht werden.⁽⁸⁾ Das (inzwischen obsoletere) Merci-Device, welches aus einem dünnen, am distalen Ende spiralisierten Draht besteht, wird dagegen erst nach Passage des Thrombus entfaltet. Dieser sollte in der Theorie anschließend unter Aspiration geborgen werden.⁽³⁶⁾

Wichtige Eigenschaften der Stent-Retriever sind insbesondere die Form des Geflechts und die Radialkraft, mit der sich der Stent-Retriever entfaltet.

Um das Risiko einer Mikroembolisation zu minimieren, kann bei Stent-Retriever-Thrombektomien zusätzlich simultan aspiriert werden⁽³⁷⁾ oder über proximale Blutflusskontrolle durch einen Ballonkatheter vorübergehend der Blutstrom unterbunden werden.⁽³⁸⁾ Beide Verfahren zeigten in Studien eine signifikante Reduktion der distalen Mikroembolisation.

Die Kombination von Aspiration und Stent-Retrievern ist darüber hinaus relevant für den Therapieerfolg, denn die simultane Aspiration reduziert bei Stent-Retriever-

Thrombektomien die Anzahl der Thrombektomie-Manöver, die bis zur Rekanalisation benötigt werden. ⁽³⁷⁾

1.6 Ablauf einer Thrombektomie in der Uniklinik Düsseldorf

Da es keine vereinheitlichten Vorgaben zum genauen Vorgehen bei Thrombektomien gibt, soll hier exemplarisch das Vorgehen in der Uniklinik Düsseldorf (UKD) in dem Zeitraum der Studie erläutert werden.

Wird ein Schlaganfall-Patient in der Neuroradiologie des UKD vorgestellt, stellt sich zunächst einmal die Frage, ob für den Patienten überhaupt eine Thrombektomie infrage kommt. Von welchen Faktoren dies abhängt, wurde bereits in dem Unterpunkt „Therapie des ischämischen Schlaganfalls“ diskutiert.

Nach Diagnose-, Indikationsstellung und Aufklärung (so weit im Akutfall möglich) wird der Patient gelagert, abgedeckt und unter sterilen Kautelen in lokaler Anästhesie eine geeignete Arterie punktiert. Die Arteria femoralis wird als Zugangsweg bevorzugt, ist aber nicht bei allen Patienten als Zugangsweg geeignet (z.B. bei ausgeprägter Artherosklerose), sodass in manchen Fällen auch die Arteria brachialis als Zugangsgefäß gewählt wird. Anschließend wird ein Führungsdraht in die Aorta ascendens vorgeführt, über den dann eine Schleuse in die Aorta descendens positioniert wird. Über die Schleuse wird anschließend mit einem Katheter die A. carotis interna (ACI) der betroffenen Seite identifiziert, in welche daraufhin die Schleuse vorgeführt wird.

Nun wird der Aspirationskatheter möglichst nah vor den Thrombus gebracht und gegebenenfalls zunächst ohne zusätzliche *Devices* aspiriert.

Ist es durch die alleinige Aspiration nicht gelungen, Thrombus-Material zu mobilisieren, wird über einen Draht, der den Thrombus passiert, ein Mikrokatheter eingebracht.

Dieser endet ebenfalls erst distal des Thrombus.

Die Lage des eingebrachten Materials in Verhältnis zum Thrombus wird mittels angiographischer Bildserie überprüft.

Im nächsten Schritt wird im Mikrokatheter der Stent-Retriever vorgeschoben und in Position des Thrombus gehalten, während der Mikrokatheter zurückgezogen wird.

Dadurch kommt es zur Entfaltung des Stent-Retrievers und somit zur Interaktion mit der Thrombus-Masse.

Bevor der entfaltete Stent-Retriever retrahiert wird, wird noch eine Bildserie aufgenommen, wodurch anschließend die Menge des entfernten Thrombus-Materials geschätzt werden kann.

Der Stent-Retriever wird unter Aspiration zurückgezogen, um mögliche Thrombus-Fragmente nicht in die distale Strombahn zu verlieren.

In der folgenden angiographischen Darstellung wird der Therapieerfolg kontrolliert und gegebenenfalls erneut thrombektomiert, bis sich ein zufriedenstellendes Ergebnis einstellt. Anschließend wird das eingebrachte Material unter Aspiration entfernt und der Zugangsweg versorgt. Zur Überwachung werden die Patienten, sofern es zu keinen Komplikationen kam, auf die *Stroke Unit* verlegt.

1.7 Analgesie und Anästhesiologie bei endovaskulärer Schlaganfalltherapie

Nachdem die Anzahl der Thrombektomie-Behandlungen in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, wird auch die Frage nach der am besten geeigneten Anästhesie-Methode während der Intervention zunehmend bedeutsam.

Zwar zeigten *Reviews* vieler Thrombektomie-Studien, dass Patienten unter Allgemeinanästhesie ein schlechteres *Outcome* hatten, hierbei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass bei Patienten, die in den Studien intubiert wurden, oftmals eine medizinische Indikation zur Intubation bestand.

Die schlechteren Ergebnisse resultieren also zumindest in Teilen aus der von vornherein schlechteren Ausgangslage der Betroffenen.^(39, 40)

Eines der Hauptargumente gegen die Thrombektomie in Allgemeinanästhesie ist der durch die Intubation verzögerte Behandlungsbeginn (adjustierte Zeitersparnis von 31 Minuten bei ausschließlich lokaler Anästhesie, vgl. Berkhemer OA et al.).⁽⁴¹⁾

Bezüglich der eigentlichen Interventionsdauer ist die Situation aufgrund der widersprüchlichen Datenlage noch unklar.^(39, 41)

Ein wichtiger Vorteil der lokalen Anästhesie ist, dass periinterventionell eine funktionelle Überwachung des Patienten möglich ist.⁽³⁹⁾

In einer von Abou-Chebl *et al.* durchgeführten retrospektiven Studie konnte auch nach Adjustierung relevanter Faktoren wie dem Alter und dem initialen NIHSS noch immer ein schlechteres neurologisches *Outcome* und eine höhere Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten unter Allgemeinanästhesie gezeigt werden.⁽⁴⁰⁾

Neben der längeren Dauer bis zur arteriellen Punktion könnte auch der mit der Narkoseeinleitung einhergehende Blutdruckabfall dafür verantwortlich sein, dass das Infarktareal noch weniger versorgt, und somit das *Outcome* beeinträchtigt wird.⁽⁴⁰⁾ Zudem hat die Allgemeinanästhesie Einfluss auf die Mikrozirkulation im Gewebe.⁽⁴²⁾

Die Allgemeinanästhesie bringt aber nicht nur Nachteile mit sich:

Schonenberger et al., die eine der wenigen prospektiven randomisierten Studien zu dem Einfluss der Anästhesie auf den klinischen Zustand des Patienten durchführten, fanden eine signifikant niedrigere Inzidenz relevanter Patientenbewegungen unter Allgemeinanästhesie.⁽⁴³⁾ Infolgedessen könnte es seltener zu interventionsbedingten Gefäßperforationen und Dissektionen kommen.⁽⁴¹⁾ Abou-Chebl *et al.* konnten diesbezüglich jedoch keinen Unterschied feststellen.⁽⁴⁰⁾

In der Studie von Schonenberger *et al.* unterschieden sich die mRS-Werte nach drei Monaten zwischen den Patienten beider Anästhesieverfahren nicht signifikant.

Überraschenderweise fand sich dennoch häufiger ein gutes funktionelles *Outcomes* (mRS 0-2) nach drei Monaten bei Patienten nach Intervention unter Allgemeinanästhesie.⁽⁴³⁾

Neben dem Einfluss der Anästhesie auf die Intervention müssen auch die Komplikationen des Anästhesieverfahrens selbst berücksichtigt werden: Hypothermie, Pneumonie und verzögerte Extubation traten nach Allgemeinanästhesie signifikant häufiger auf.⁽⁴³⁾

Letztlich ist die Datenlage zu dem Thema inhomogen. Expertenmeinungen zufolge gibt es, was die Frage nach Intubationsnarkose bei mechanischen Thrombektomien angeht, ohnehin kein „generelles Schwarz und Weiß“. ⁽⁴⁴⁾ Vielmehr sollte im individuellen Fall nach Faktoren wie etwa der Erfahrung des Interventionalisten und Patientenfaktoren wie „schlaganfallassoziierter Unruhe“ entschieden werden. ⁽⁴⁴⁾

1.8 Bewertung des klinischen Verlaufes eines Schlaganfalls (NIHSS, mRS)

In der Schlaganfall-Therapie haben sich zur initialen Einschätzung und Verlaufsbeurteilung der *modified Rankin Score* (mRS) und die *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) etabliert. Bei beiden *Scores* handelt es sich um Ordinalskalen, die den Grad der Invalidität nach einem Schlaganfall einordnen.

Sie werden sowohl im klinischen Setting als auch im Rahmen von Studien verwendet. Auch im Rahmen dieser Arbeit werden die beiden *Scores* genutzt, um den Schweregrad der neurologischen Einschränkung zu quantifizieren.

Der mRS ist ein einfacher *Score*, der einen groben Eindruck vom allgemeinen Zustand und der Hilfsbedürftigkeit des Schlaganfall-Patienten vermittelt.

Die Symptomatik des Patienten wird auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) eingeordnet (s. Anhang 1). In Studien wird häufig zusätzlich in die Gruppen „unabhängig“ (mRS 0-2) und „abhängig“ eingeteilt. ⁽¹⁾

In Übersichtsarbeiten hat sich der mRS als „valides und klinisch relevantes Messinstrument“ dargestellt ⁽⁴⁵⁾, ist jedoch an Aussagekraft dem NIHSS unterlegen. ⁽⁴⁶⁾

In der Akutsituation kommt dem NIHSS eine besondere Bedeutung zu, da die Indikation zu endovaskulärer und thrombolytischer Therapie unter anderem von ihm abhängt (statistisch gesicherte Überlegenheit der endovaskulären Therapie gegenüber alleiniger systemischer Thrombolyse erst ab einem NIHSS von 6 ⁽³³⁾; eine systemische Thrombolyse muss bei milder Symptomatik gegenüber den Risiken abgewogen werden, sollte jedoch nicht über 25 *Score*-Punkten eingesetzt werden, da ansonsten das Risiko einer Blutung den potentiellen Nutzen der Intervention überwiegt). ⁽¹²⁾

Beim NIHSS gibt der Untersucher nach einem vorgegebenen Schema Punkte für definierte Schlaganfall-Symptome (z.B. 2 *Score*-Punkte bei soporösem Zustand). Die Skala reicht bis zu 42 Punkten. ⁽⁶⁾

Erfasst werden der Bewusstseinsgrad, (Okulo-)Motorik, das Gesichtsfeld, Ataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und das Vorliegen eines Neglects (s. Anhang 2). ⁽⁶⁾

Bei einem NIHSS von 0-4 spricht man von einem leichten, ein NIHSS ≥ 22 entspricht einem schweren Schlaganfall. ⁽¹²⁾

1.9 Wirtschaftliche Aspekte der endovaskulären Therapien

Der Frage nach der Kosteneffizienz der mechanischen Thrombektomie kommt aufgrund der volkswirtschaftlichen Bedeutung von Schlaganfällen eine besondere Bedeutung zu. ⁽¹⁾

Um die Kosten eines ischämischen Schlaganfalls für die Gesellschaft zu kalkulieren, müssen neben den direkten Kosten für die initiale Krankenhausbehandlung auch die Kosten für Pflege und die anschließenden (z.B. Rehabilitations-) Maßnahmen

berücksichtigt werden. ⁽⁴⁷⁾

Die interventionellen Behandlungen ermöglichen zwar langfristig durch bessere klinische Ergebnisse diese Kosten zu reduzieren, sind aber selbst zunächst kostspielig. ⁽⁴⁷⁾

Aufgrund der verhältnismäßig geringen Materialkosten bei regelhaft kürzeren Interventionsdauern und guten klinischen Ergebnissen stellt die (noch nicht auf dem Evidenzniveau der Stent-Retriever-Thrombektomie stehende) alleinige Aspirations-Thrombektomie bisweilen den kosteneffizientesten Ansatz der mechanischen Thrombektomie dar. ⁽⁴⁸⁾

1.10 Vergleich des *Outcomes* von Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie

Bei den bisherigen Vergleichen zwischen Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie konnten unter der Betrachtung verschiedener Aspekte nur wenige relevante Unterschiede gefunden werden.

Die 2017 veröffentlichte „*ASTER Trial*“ verglich die beiden Therapieoptionen hinsichtlich Rekanalisationsraten, dem mRS nach 90 Tagen, der Veränderung des *NIHS-Scores* nach 24 Stunden, sowie der ursachenunabhängigen 90-Tage-Mortalität und interventionsassoziierten Komplikationen. Zwischen den 363 Probanden, die in mehreren Zentren untersucht wurden, konnte kein signifikanter Unterschied in einem der *Outcomes* registriert werden. ⁽⁴⁹⁾

Die *ASTER*-Studie konnte mit ihrem „*superiority design*“ jedoch nicht zeigen, dass die alleinige Aspirations-Thrombektomie gegenüber der Stent-Retriever-Thrombektomie überlegen ist. Im März 2019 wurden die Ergebnisse der *COMPASS*-Studie veröffentlicht, die im Gegensatz zur *ASTER*-Studie auf Gleichwertigkeit der beiden Interventionsmethoden untersuchte. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Methoden hinsichtlich des *Outcomes* (mRS 0-2 nach 90 Tagen), der Blutungsrate, sowie Letalität nicht unterscheiden, sodass inzwischen auch für die Aspirations-Thrombektomie eine gute Evidenz gegeben ist. ⁽⁵⁰⁾

Ein großer Unterschied zwischen Aspiration und dem Einsatz von Stent-Retrievern lässt sich feststellen, wenn man den Zeit- und Materialaufwand betrachtet.

So konnte 2016 in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit Verschlüssen der vorderen Strombahn gezeigt werden, dass sowohl die Dauer der Intervention (54.0 vs. 77.9 min), als auch die Dauer bis zur vollständigen Rekanalisation (294.3 vs. 346.7 min) beim Einsatz von Stent-Retrievern bei gleichem klinischem und bildmorphologischem *Outcome* signifikant länger war. ⁽⁵¹⁾

In anderen Studien zeigten sich ähnliche Unterschiede, die bis zu einer doppelt so langen Interventionszeit (Median) reichten. ⁽⁵²⁾

Dabei darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass bei mehr als 40% der initial mit alleiniger Aspiration therapierten Patienten ein Stent-Retriever als *Rescue*-Therapie eingesetzt werden musste. ⁽⁵¹⁾

Jadhav *et al.* verglichen die Aspiration nicht wie die zuvor erwähnten Studien von Maegerlein *et al.* ⁽⁵²⁾ und Stapleton *et al.* ⁽⁵¹⁾ mit dem alleinigen Stent-Retriever-Einsatz, sondern mit der Kombination aus Stent-Retriever und Aspiration. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Interventionszeit zugunsten der Kombinationstherapie (49 vs. 77 min, $p < 0.01$). Trotz der kürzeren Rekanalisationszeit ließen sich nicht häufiger bessere radiologische (*Thrombolysis in cerebral infarction Scores* (TICI) 2b/3) oder klinische Ergebnisse verzeichnen. ⁽⁵³⁾

Ein anderer wichtiger Aspekt, der in Studien verglichen wurde, ist die Frage nach der therapiebedingten Thrombus-Fragmentation. Die entstehenden Fragmente können über eine Embolisation in distale Gefäße das funktionelle *Outcome* auch auf der Ebene neuropsychologischer Effekte, die nicht in der üblichen neurologischen Untersuchung adäquat erfasst werden können, beeinträchtigen.

Die Studien zur therapieassoziierten Thrombus-Fragmentation wurden unter unterschiedlichen Versuchsdesigns durchgeführt:

Maegerlein *et al.* verglichen Patientengruppen, bei denen die Thrombektomie des Ursprungsthrombus gelungen war. Zwar zeigten die Ergebnisse, dass es in der Aspirations-Kohorte häufiger zu einer Thrombusfragmentation gekommen war (8.2 vs. 2.8%) als in der Stent-Retriever-Kohorte, dieses Ergebnis lag aber mit einem p-Wert von 0.28 außerhalb des Signifikanzbereiches. ⁽⁵²⁾

In einem anderen Versuchsaufbau sollte mit Hilfe von Thromben verschiedener Konsistenz in der A. cerebri media eines Gefäßmodells untersucht werden, ob sich Stent-Retriever- und Aspirations-Thrombektomie bezüglich Inzidenz und Größe distaler Emboli unterscheiden. Die Stent-Retriever-Thrombektomien wurden in Abhängigkeit von dem Kathetersystem, über welches das *Device* eingebracht wurde, nochmals in Subgruppen unterteilt.

Der Versuch zeigte bei der direkten Aspiration zwar eine Tendenz zur Reduktion großer Thrombus-Partikel ($> 200 \mu\text{m}$) bei harten Thromben, diese ging allerdings mit einem erhöhten Aufkommen von Fragmenten unter $200 \mu\text{m}$ einher. Auch bei den weichen Thromben bildeten sich bei Aspiration vermehrt kleine Fragmente, insbesondere solche von unter $50 \mu\text{m}$ Durchmesser, während große Fragmente nur selten vorkamen. ⁽⁵⁴⁾

Bei den ausgewerteten Stent-Retriever-Thrombektomien war die Verteilung der Fragment-Größen stark von Art und Positionierung des Katheters abhängig.

Unter Stent-Retriever-Einsatz war es möglich, mit geringeren Fragment-Zahlen zu thrombektomieren; die Fragmente, die bei den Manövern entstanden, waren im Modell allerdings regelhaft größer als diejenigen, die bei einer Aspiration entstanden. ⁽⁵⁴⁾

Eine Metaanalyse von Chuan Qin *et al.* fand im Gegensatz zu den beiden bereits genannten Studien eine niedrigere Embolisations-Rate bei der Aspiration als bei Stent-Retriever Einsatz (5,1% vs. 9,7%, $p = 0,01$). ⁽⁵⁵⁾

Dieser Widerspruch ist schwer zu begründen; ein Erklärungsansatz könnten die verschiedenen Versuchsdesigns darstellen, bei denen im Modellversuch vermutlich kleinere Emboli berücksichtigt werden konnten, als es in den Studien der Metaanalyse möglich war.

Eine der am meisten gefürchteten Komplikationen der Thrombektomie stellen subarachnoidale Blutungen (SABs) dar. In der Studie von Maegerlein *et al.* traten diese bei 16,4% der mit Stent-Retriever behandelten Patienten auf, während nach Aspiration keine SAB beobachtet wurde.⁽⁵²⁾

Der Verdacht, dass es nach dem Einsatz von Stent-Retrievern häufiger zu SABs kommen könnte, wird durch weitere Studien zu dem Thema erhärtet.^(55, 56) Die allermeisten SABs traten in den Studien allerdings perifokal auf; sodass es sich in vielen Fällen mutmaßlich um eher geringe Mengen ausgetretenen Blutes handelte. Eine sichere Aussage zu dem Ausmaß der Blutungen lässt sich aus den Studien jedoch nicht ableiten.

Eine 2017 publizierte retrospektive Studie von Hesse *et al.* verglich Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomien mit einer Kombination der beiden Methoden. In den Ergebnissen wird die Bedeutung der Kombination beider Verfahren betont, mit der höhere Rekanalisationsraten (86%) als nach alleiniger Aspiration (73%) und Stent-Retriever-Einsatz (65%) erreicht werden konnten. Mit 49 Minuten dauerte die alleinige Aspiration am kürzesten, während die Behandlung aus der Kombination der Verfahren mit 55 Minuten etwas länger dauerte.

Die Stent-Retriever-Thrombektomie dauerte mit 62 Minuten am längsten (Mediane Interventionsdauer, keine signifikanten Gruppenunterschiede).

Das Auftreten symptomatischer Hämorrhagien unterschied sich zwischen den Gruppen mit Inzidenzen zwischen 5,1% (Stent-Retriever) und 9,2% (Kombination) nicht signifikant. Auch die Inzidenz distaler Embolisationen war mit 6,6% in der Kombination der Verfahren bis 11,6% nach alleiniger Aspiration nicht signifikant verschieden.⁽⁵⁷⁾

Zusammenfassend lässt sich zu den bisherigen Studien, die Stent-Retriever- und Aspirations-Thrombektomie verglichen haben, sagen, dass bei vergleichbaren radiologischen und klinischen Ergebnissen den größten Unterschied vermutlich die Interventionsdauer darstellt.

Eine fragliche Tendenz zu vermehrten SABs nach Stent-Retriever-Einsatz sollte berücksichtigt werden, ebenso wie das möglicherweise leicht erhöhte Embolie-Risiko nach alleiniger Aspiration.

Eindeutige Aussagen sind allerdings aufgrund der teils widersprüchlichen Studienlage zu den verschiedenen Endpunkten schwer zu treffen. Die Ergebnisse weiterer wichtiger Studien stehen aus.

1.11 Bedeutung postinterventioneller Hyperdensitäten

Nach dem Eingriff sollte bei Patienten ohne Vorhofflimmern zeitnah (spätestens nach 48 Stunden) eine Antiaggregation mit Thrombozytenaggregationshemmern erfolgen, um einen erneuten Gefäßverschluss zu verhindern.⁽⁵⁸⁾ Die Notwendigkeit der schnellen Antiaggregation ergibt sich aus dem Wissen, dass bis zu neun Prozent der endovaskulär behandelten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden einen Re-Infarkt mit neurologischer Verschlechterung erleiden.⁽⁵⁹⁾ Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist in der Regel eine Antikoagulation indiziert.⁽⁶⁰⁾

Um auf eine sich im unkontrollierten Verlauf entwickelnde Hämorrhagie als potentiell letale Komplikation bzw. als Kontraindikation einer Antiaggregation und Antikoagulation rechtzeitig reagieren zu können, erfolgt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden eine Kontrollbildgebung. Außerdem sollte ein Hirnödem ausgeschlossen- und der Therapieerfolg der Thrombektomie kontrolliert werden. Hierzu wird in der Regel ein kraniales CT (cCT) gefertigt.

In vielen der postinterventionellen CTs finden sich (variierende Zahlen in der Literatur; Payabvash *et al.*: 55%; Parrilla *et al.*: 31,2%) Hyperdensitäten. Eine Unterscheidung zwischen Hämorrhagie und Kontrastmittelextravasation fällt oft schwer (vgl. Abb. 1).^(61, 62)



Abb. 1 zeigt eine postinterventionell aufgetretene Hyperdensität bei einer Patientin mit akutem ischämischen Schlaganfall. Eine Unterscheidung zwischen Blut und Kontrastmittel fällt schwer.

Treten Hyperdensitäten auf, werden diese üblicherweise anhand ihres Verlaufes in Kontrastmittelextravasat (als Korrelat einer gestörten Blut-Hirn-Schranke) und Blut unterschieden. Im Verlauf verblassen Kontrastmittelextravasate binnen 24-48 Stunden, während Hyperdensitäten durch Blutungen Tage bis Wochen persistieren.

Bildmorphologische Kriterien wie die Einhaltung anatomischer Strukturen können helfen, eine solche Unterscheidung vorzunehmen. Ein solches Verhalten spricht gegen eine üblicherweise mehr verdrängend wirkende Blutung.⁽⁶³⁾

Auch die Dichte der Hyperdensität kann helfen, Kontrastmittel von Blut zu diskriminieren. Payabvash *et al.* schlagen hierzu einen Grenzwert von 50 HU vor, oberhalb dessen von Kontrastmittel auszugehen ist (Sens.: 56%; Spez.: 100%).⁽⁶¹⁾

Kim *et al.* hinterfragen jedoch die Aussagekraft des Dichtewertes von Hyperdensitäten zur

Differenzierung von Blut und Kontrastmittel wegen der niedrigen Sensitivität (23%) trotz guter Spezifität (94%) bei einem Diskriminationswert von 90 HU (unterhalb dessen von Blut auszugehen ist).

Stattdessen wird die Bedeutung des radiologischen Verlaufes betont ⁽⁶⁴⁾, denn bildmorphologische Kriterien reichen für eine sichere Unterscheidung oft nicht aus: In einer Versuchskonstellation mit einem *Flat panel detector* CT konnten erfahrene Untersucher anhand einer einzelnen Untersuchung nur 81% der Hyperdensitäten richtig einordnen, wobei es anhand der Bilder eher gelang, Blutungen auszuschließen, als solche sicher zu identifizieren (PPW 44% NPW 91%).⁽⁶³⁾

Auch die Aussagekraft des MRT in der Unterscheidung zwischen Blut und Kontrastmittel (KM) kann durch die Effekte des während der Intervention applizierten jodhaltigen Kontrastmittels eingeschränkt sein und so zur Fehleinschätzung der Behandlungssituation führen.⁽⁶⁵⁾

Eine Möglichkeit, in der CT bei Auftreten von Hyperdensitäten zwischen Blut und KM zu unterscheiden, ohne auf die Verlaufs-Bildgebung angewiesen zu sein, ist die *dual-energy* CT. Diese erzeugt Aufnahmen mit zwei verschiedenen Energien und nutzt dadurch die veränderte Schwächung von Objekten bei unterschiedlichen Energien. So können jodhaltiges KM und Blut mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 84.4-100% differenziert werden und eine Antikoagulation auch bei kontrastmittelbedingten Hyperdensitäten zeitnah initiiert werden.⁽⁶⁶⁾ Die *dual-energy* CT ist allerdings vielerorts noch nicht verfügbar.

Hinsichtlich des neurologischen Status zeigte sich zwischen Patienten mit und ohne Hyperdensitäten in den unmittelbar postinterventionell gefertigten CT-Aufnahmen kein statistisch signifikanter Unterschied für ein gutes funktionelles *Outcome* nach drei Monaten.⁽⁶⁴⁾ Dass Hyperdensitäten nicht zwangsläufig eine schlechtere Prognose bedeuten, stützen auch die Daten von Parilla *et al.*⁽⁶²⁾

Ihr Auftreten erhöht aber dennoch das Risiko einer symptomatischen Blutung signifikant ^(67, 68), sodass ein Einfluss von Hyperdensitäten auf das klinische Bild durchaus vorstellbar wäre.

1.12 Ziele der Arbeit

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit lautet:

Wie häufig treten Hyperdensitäten jeweils nach Stent-Retriever- und Aspirations-Thrombektomie auf? Treten Hyperdensitäten nach einer der Behandlungsoptionen häufiger (intraparenchymal oder subarachnoidal) auf?

Weiterhin sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Welchen Einfluss hat die gewählte Therapieoption auf die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten?

Welche weiteren Faktoren beeinflussen die Inzidenz und Größe postinterventioneller Hyperdensitäten?

Welchen Einfluss haben Hyperdensitäten auf das klinische *Outcome* und inwiefern unterscheidet sich der Einfluss subarachnoidaler von dem intraparenchymaler Hyperdensitäten?

Unter Berücksichtigung weiterer Faktoren soll so bei Vorliegen einer Hyperdensität die Einschätzung der Prognose der Patienten erleichtert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenselektion

In die Untersuchung wurden insgesamt 346 Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen 01.12.2014 und 01.12.2016 eine mechanische Rekanalisation bei ischämischem Schlaganfall in der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt wurde.

Von der Sektion Neuroradiologie des Instituts für Diagnostische- und Interventionelle Radiologie wurde für diese Arbeit eine Liste mit Informationen zu allen in besagtem Zeitraum durchgeführten Interventionen (u.a. Art der Intervention, Patientename, Geburtsdatum, kurze Fallbeschreibung) zur Verfügung gestellt. Für die Fragestellung relevante Interventionen (Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomien) wurden in eine neue Liste überführt, in welcher anschließend weitere Informationen zu den Patienten und deren Behandlung zusammengetragen wurden. Im nächsten Schritt wurde die neue Liste pseudonymisiert. Einige wenige Patienten, bei denen die Behandlung in der ursprünglichen Interventionsliste als Thrombektomie deklariert wurde, mussten dennoch aus der Studie ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren:

- eine geplante endovaskuläre Therapie hat nicht stattgefunden, da der Verschluss spontan lysiert oder nicht zugänglich war (z.B. bei elongierten Gefäßen)
- eine andere Therapie hat stattgefunden (z.B. i.a. Thrombolyse, *Stenting*)
- Fehlen der wichtigsten Informationen (keine CT Verlaufskontrolle zugänglich bei Rückverlegung in zuweisendes Krankenhaus, keine Daten zu Patienten hinterlegt)

2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte aus drei verschiedenen Quellen:

1. Retrospektiv aus Arztbriefen und klinischer Dokumentation
2. Telefoninterviews mit Patienten und Angehörigen bei fehlenden Daten
3. Auswertung der CT-Aufnahmen

1. Die Erhebung der meisten Daten erfolgte aus der klinischen Dokumentation, wobei neben Arztbriefen auch die Interventionsliste selbst, die Aufnahmebögen aus der Zentralen Notaufnahme, neurologische Konsile, Behandlungsdokumentationen zum Strahlenschutz (Radiologieinformationssystem RIS, i-Solutions Health GmbH, Mannheim), Interventionsberichte, radiologische Befunde und Diagnoseeingaben (Medico WPO Med, Cerner Deutschland GmbH, Idstein) ausgewertet wurden.

Folgende Variablen wurden dabei erhoben: Alter, Geschlecht, NIHSS und mRS (jeweils vor Therapie und bei Entlassung), das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus), Gerinnungshemmung vor oder während der Intervention, die Zeit seit Symptombeginn (*Onset*, in Minuten, „unklar“ oder „*wake-up-stroke*“), sowie die Durchleuchtungszeit.

Weiterhin wurde erhoben, ob bei der Intervention ein Stent eingebracht wurde und ob vor der Intervention eine systemische Thrombolyse mit rt-PA erfolgte. Schließlich wurden die Patienten nach der jeweiligen Behandlungsmethode aufgeteilt.

Die Durchleuchtungszeit ist in dieser Studie weniger aus Aspekten des Strahlenschutzes interessant, sondern dient als Surrogat für die Interventionsdauer.

Die Verwendung der Durchleuchtungszeit als Surrogat folgt der Annahme, dass sich diese etwa proportional zu der Interventionsdauer verhält.

Aufgrund der Vielzahl von Akteuren in der akuten Behandlungssituation und der oftmals progredienten oder fluktuierenden Symptomatik wurden in einigen Fällen - insbesondere in Bezug auf die neurologischen *Scores* - unterschiedliche Angaben dokumentiert (z.B. unterschiedliche NIHSS Angaben von Notarzt, Notaufnahme und Untersuchung in der Angiographie). In solchen Fällen wurde der letzte Zeitpunkt vor der Intervention gewählt. Bei Angaben von Wertebereichen (z.B. „NIHSS 12-14“ oder „Beginn der Schlaganfall-Symptomatik zwischen 13 und 14 Uhr“) wurde jeweils der Mittelwert gebildet, bei Angaben von Mindestwerten wurde der angegebene Wert verwendet (z.B. 10 bei der Angabe „NIHSS \geq 10“).

2. Telefonate mit Patienten wurden durchgeführt, wenn aus der medizinischen Dokumentation nicht beide mRS-Werte (Aufnahme und Entlassung) hervorgingen. In den Telefonaten wurde der *Simplified modified Rankin Scale Questionnaire* ⁽⁶⁹⁾ zur Erfassung des mRS eingesetzt (s. Anhang 4).

Obwohl es in der Theorie leicht möglich ist, den mRS telefonisch zu erheben, konnten bei vielen Patienten durch erschwerte Kommunikation, nicht mehr aktuelle Kontaktdaten oder fehlendes Einverständnis keine zusätzlichen Informationen gewonnen werden.

Entsprechend fehlen diese Werte in der Auswertung.

Der NIHSS entzieht sich aufgrund von Komplexität und Umfang der Möglichkeit einer retrospektiven Erhebung in einem Patienteninterview.

3. Den radiologischen Befunden konnte bereits entnommen werden, ob es postinterventionell zu Hyperdensitäten gekommen war und (falls zutreffend) ob eine intraparenchymale- und/oder subarachnoidale Hyperdensität vorlag.

Im *Picture Archiving and Communication System* (PACS, Sectra IDS7, Sectra AB, Linköping) konnten die entsprechenden Bilder zusammen mit dem Befund evaluiert werden. Weiterhin ging aus PACS und klinischer Dokumentation hervor, welches Gefäß von dem Verschluss betroffen war.

Aufnahmen, in denen Hyperdensitäten auftraten, wurden in das Programm Syngo.via VB20A (Siemens, Erlangen) überführt. Anschließend erfolgte eine manuelle Volumetrie mit Hilfe des Programmes.

Dabei wurde das Volumen der Hyperdensität stets in derjenigen Untersuchung gemessen, in der diese ihr maximales Volumen erreicht hatte, um eine gute Vergleichbarkeit zu ermöglichen

Subarachnoidale Hyperdensitäten wurden entsprechend ihres Bezuges zum Infarktareal in „lokale“ und „ausgedehnte“ Hyperdensitäten unterteilt.

2.3 Prozessierung von Variablen

Zur besseren statistischen Verwertbarkeit wurden einige Daten zusammengefasst oder neue Variablen aus ihnen berechnet.

Von zentraler Bedeutung ist dabei die Entwicklung in den neurologischen *Scores*, die sich aus der Differenz des jeweiligen *Scores* zwischen Aufnahme und Entlassung ergibt. Sie wurde sowohl für den mRS, als auch für den NIHSS aller Patienten berechnet, bei denen mRS und NIHSS jeweils bei Aufnahme (vor Intervention) und Entlassung vorlagen. Zur besseren Veranschaulichung wurde der mRS in der deskriptiven Beschreibung in gängiger Weise in „gutes“ (mRS 0-2) und „schlechtes“ (mRS > 2) Outcome eingeteilt. Außerdem unterschieden wir je nach Lage des verschlossenen Gefäßes bezogen auf den *Circulus arteriosus willisii* Verschlüsse der vorderen von Verschlüssen der hinteren Strombahn und neben der individuellen gerinnungshemmenden Medikation, ob Patienten überhaupt gerinnungshemmend behandelt wurden.

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) in der 24. Version (IBM SPSS Statistics, IBM, New York) verwendet.

In der statistischen Beschreibung wurden Mittelwerte mit Standardabweichung, sowie der Median mit Interquartilsabstand verwendet, um die Behandlungsgruppen zu beschreiben.

Die Variablen „intraparenchymale Hyperdensitäten-Größe“ und „Durchleuchtungszeit“ waren nach Logarithmieren ($\log(10)$) der Werte normalverteilt und intervallskaliert, sodass die Behandlungsgruppen mittels t-Test verglichen werden konnten.

Die Normalverteilung der Werte wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilks Tests nachgewiesen.

Trafen die Bedingungen Normalverteilung und Intervallskalierung auf eine Variable nicht zu, wurden die Gruppen mit einem Mann-Whitney-U-Test verglichen [Alter, Zeit seit *Onset* (wenn die genaue Zeit bekannt war), neurologischer Status (NIHSS und mRS bei Aufnahme und Entlassung, sowie Entwicklung der beiden *Scores*) und neurologischer Verlauf bei Patienten mit lokalen vs. ausgedehnten subarachnoidalen Hyperdensitäten]. Zum Vergleich binärer Variablen (Geschlecht, Tod, Thrombolyse, Stent-Einsatz, betroffene Strombahn, unklares *Onset* oder *wake-up-stroke*, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Inzidenz intraparenchymaler und subarachnoidaler Hyperdensitäten, sowie Lokalisation subarachnoidaler Hyperdensitäten) wurde ein Chi²-Test durchgeführt.

Um Unterschiede zwischen den Patienten, die Hyperdensitäten entwickelten und Patienten, die keine Hyperdensitäten entwickelten, zu identifizieren, wurde ein Kruskal-Wallis Test mit den Variablen neurologischer Status bei Aufnahme (mRS/NIHSS), Alter, Zeit seit *Onset* und Durchleuchtungszeit durchgeführt.

Die Entwicklung von mRS und NIHSS bei Patienten mit- und ohne Hyperdensitäten wurde mit Hilfe eines Mann-Whitney-U Tests verglichen.

Im explorativen Teil der Analyse wurde eine Regressionsgleichung aufgestellt, um den Einfluss der Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten auf die Entwicklung des

funktionellen *Outcomes* (NIHSS/mRS) zu beschreiben.

Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen dem Volumen der intraparenchymalen Hyperdensität und der klinischen Entwicklung (NIHSS/mRS, Spearman Korrelation) berechnet.

Potentielle Einflussfaktoren auf die neurologische Entwicklung und die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten wurden mit Hilfe von linearen Regressionen identifiziert. In diesen wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, neurologischem Status (NIHSS) bei Aufnahme, Behandlung, Zeit seit *Onset*, den untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren, Gerinnungshemmung, der betroffenen Strombahn und medikamentöser Thrombolyse (rt-PA) getestet. Für die neurologische Entwicklung wurden zusätzlich das Hyperdensitäten-Volumen und das Vorhandensein subarachnoidaler Hyperdensitäten berücksichtigt.

Die Einflussfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler und intraparenchymaler Hyperdensitäten wurden mit Hilfe einer logistischen Regression untersucht. Die Variablen, die in diesem Modell berücksichtigt wurden, entsprachen denen der zuvor erwähnten linearen Regressionen. Mittels Wald-Test wurde geprüft, ob die jeweilige Variable in der Regression einen signifikanten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit hat.

Beim Vergleich der Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten zwischen Patienten mit unterschiedlichem Gerinnungsstatus wurde für den jeweiligen Gerinnungshemmer die mittlere Größe der Hyperdensitäten mit 95% Konfidenzintervall berechnet. Signifikante Gruppenunterschiede, die sich zwischen den 95% Konfidenzintervallen zeigten, wurden zusätzlich mit Hilfe eines Mann-Whitney-U Tests quantifiziert.

Ein statistisch signifikanter Einfluss wurde in allen Tests bei Werten von $p \leq 0.05$ angenommen.

2.5 Ethikvotum

Die Studie wurde unter der Studiennummer 5799R mit der Registrierungs-ID 2016116174 durchgeführt. Das entsprechende Ethikvotum wurde am 11.05.2017 erteilt, ursprünglich für einen Untersuchungszeitraum von nur einem Jahr (12/2015-12/2016).

Da im genannten Zeitraum nicht genug Fälle für aussagekräftige Ergebnisse akquiriert werden konnten, wurde der Untersuchungszeitraum in einem *Amendment* am 27.07.17 erweitert (12/2014-12/2016).

Deskriptiver Gruppenvergleich

Im folgenden Abschnitt soll ein orientierender Überblick über wichtige Eckdaten der untersuchten Studienpatienten und deren Behandlung gegeben werden.

Darüber hinaus sollen Vergleiche zwischen den Interventionsgruppen (Aspiration vs. Stent-Retriever) demonstrieren, dass basierend auf den erhobenen Daten ein sinnvoller Vergleich der beiden Therapieoptionen möglich ist.

2.6 Vergleich der Ausgangssituation der behandelten Patienten

2.6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 346 untersuchten Patienten wurden 55 mittels alleiniger Aspiration behandelt; bei 291 Patienten kam ein Stent-Retriever zum Einsatz. Auch Patienten, bei denen nach initialer Aspiration noch ein Stent-Retriever zum Einsatz kam, wurden der Stent-Retriever-Gruppe zugeordnet.

Insgesamt 25 der 55 Patienten (45,45%) in der Aspirations-Gruppe und 150 der 291 Patienten (51,37%) in der Stent-Retriever-Gruppe waren weiblich.

Es besteht kein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen den Gruppen [$\chi^2(1) = 0,69$; $p = 0,41$].

Das Durchschnittsalter in der Aspirations-Gruppe betrug $70,24 \pm 14,19$ Jahre, während die mit Stent-Retriever behandelten Patienten geringfügig älter waren ($72,49 \pm 13,03$ Jahre). Das Durchschnittsalter gibt die Altersverteilung der Patienten jedoch nicht repräsentativ wieder, da der Einfluss weniger sehr junger Patienten auf das Durchschnittsalter groß ist. Im Median sind die Patienten merklich älter (Aspiration: 75, IQR 22; Stent-Retriever: 76 IQR 17), weil das niedrige Alter der wenigen sehr jungen Patienten diesen Wert kaum beeinflusst.

Altersverteilung der Patientengruppen

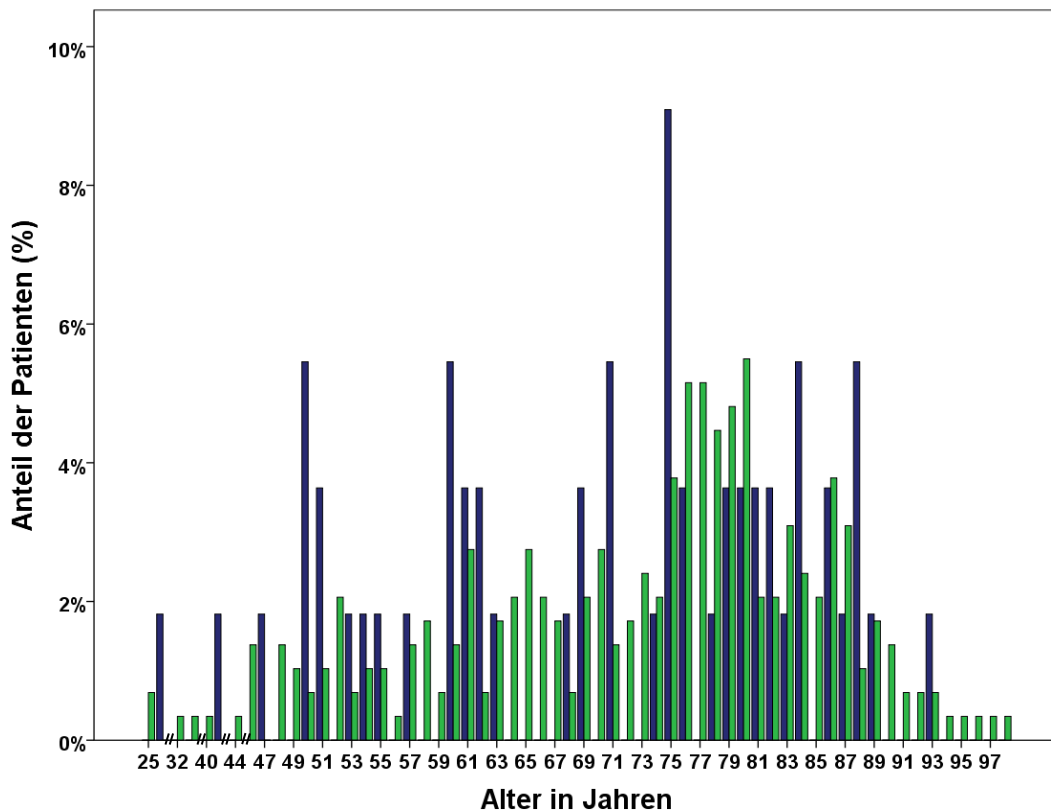


Abb. 2 zeigt die Altersverteilung (jeweils in % der Behandlungsgruppe) der Patienten, getrennt nach Behandlungsmethode (Stent-Retriever: Grün, Aspiration: Blau).

Während die Patientenzahlen beginnend mit dem jüngsten Fall im Alter von 25 Jahren eher langsam ansteigen, fallen sie nach dem Maximum um das 80. Lebensjahr herum etwas schneller wieder ab. Optisch liegt also keine Normalverteilung des Alters vor (s. Abb. 2). Die beschriebenen Altersunterschiede fallen nicht signifikant aus ($U=7348$, $z=-0,96$, $p=0,32$).

2.6.2 Gefäßverschluss

Betrachtet man die Lokalisation der Gefäßverschlüsse, bei denen eine Thrombektomie durchgeführt wurde, fällt auf, dass in über der Hälfte aller Fälle ein Verschluss der *Pars sphenoidalis* der A. cerebri media (Segment M1) therapiert wurde.

Während Stent-Retriever bei Verschlüssen des Carotis-T verhältnismäßig häufiger eingesetzt wurden [20,57% vs. 12,96%; $X^2(1)=1,12$; $p=0,29$], wurden Aspirations-Thrombektomien bei Verschlüssen der A. basilaris prozentual häufiger durchgeführt [16,67% vs. 9,57%; $X^2(1)=1,94$; $p=0,16$].

Verschlüsse der A. vertebralis, der A. cerebri anterior und der A. cerebri posterior wurden ausschließlich mit Hilfe eines Stent-Retrievers behandelt. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 1 aufgeführt. Insgesamt ist die Verteilung der Behandlungen auf die verschlossenen Gefäße relativ homogen.

Auch bei Einteilung der verschlossenen Gefäße in vordere und hintere Strombahn zeigt sich, dass prozentual gesehen Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomien etwa gleich häufig in beiden Strombahnen eingesetzt wurden ($X^2(1)=0,88$; $p=0,35$).

83,33 % der Aspirations- und 87,98% der Stent-Retriever-Thrombektomien wurden in der vorderen Strombahn durchgeführt.

Lokalisation der Gefäßverschlüsse und deren Behandlung

	ACI	Carotis T	M1	M2	A. basilaris	A. vertebralis	ACP	komb. Verschluss
Alleinige Aspiration	2	7	33	3	9	0	0	1
Stent-Retriever	9	58	158	24	27	2	5	8
Summe	11	65	191	27	36	2	5	9

Tabelle 1 zeigt, wie häufig die jeweilige Intervention in welchem Gefäß durchgeführt wurde (ACI= A. carotis interna, ACP= A. cerebri posterior, M1/M2= M1- bzw. M2-Abschnitt der A. cerebri media).

2.6.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) vor Intervention

Im Durchschnitt lag der NIHSS von Patienten, die mit alleiniger Aspiration behandelt wurden, vor der Intervention bei $11,29 \pm 5,56$ (Median: 11, IQR 9).

Patienten, die mit Stent-Retriever behandelt wurden, wiesen mit $12,44 \pm 5,43$ Punkten geringfügig höhere NIHSS-Werte auf (Median: 13, IQR 7).

Die Aufnahmewerte der Stent-Retriever-Gruppe unterschieden sich im Mann-Whitney U Test nicht signifikant von denen der Aspirationsgruppe ($u=5812$; $z=-1,19$; $p=0,24$; $n=310$). Bei 36 Patienten war kein NIHSS-Wert vor der Intervention dokumentiert.

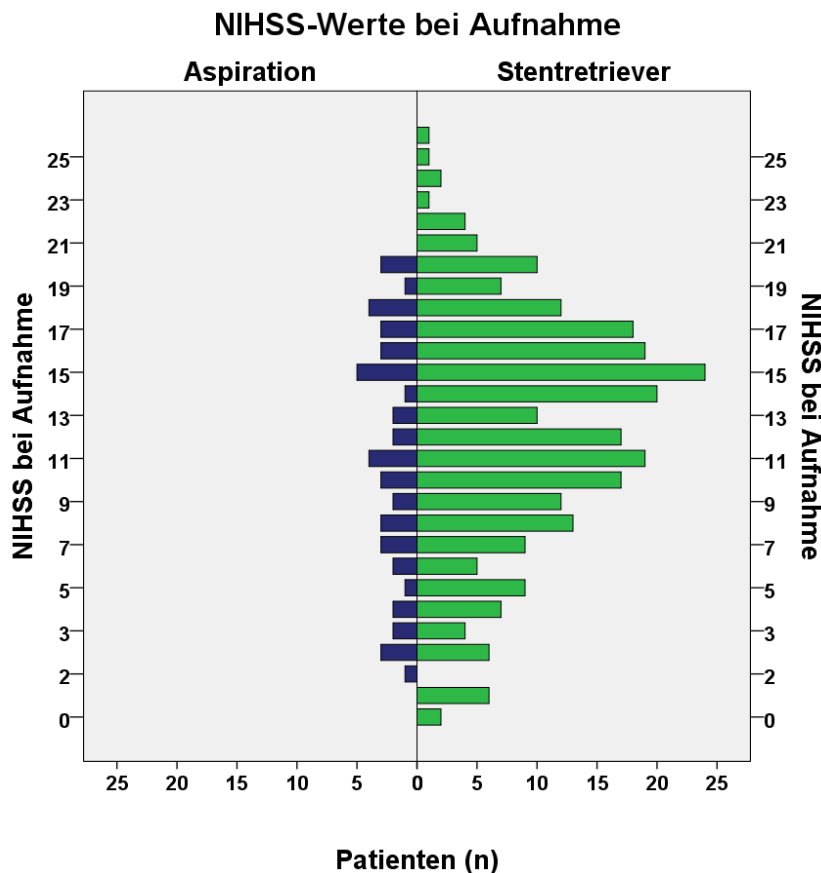


Abb. 3 zeigt die Verteilung der NIHSS-Aufnahmewerte von Stent-Retriever-Patienten (Grün) und Aspirations-Patienten (Blau).

Sowohl bei den NIHSS-, als auch bei den mRS-Werten zum Zeitpunkt der Aufnahme (s.u.) kommen einige sehr niedrige Werte vor.

Die wenigen Fälle, die sich in Abb. 3 und 4 mit NIHSS- bzw. mRS-Werten von „Null“ oder nur geringfügig darüber zeigen, erwiesen sich nach Sichtung der Unterlagen entweder als Patienten mit fluktuierender Symptomatik oder sind möglicherweise Fehler in den Unterlagen (z.B. NIHSS von 12 bei mRS von 0).

Diese wurden nach dem *Intention-to-treat*-Prinzip in der Studie belassen.

2.6.4 Modified Rankin Score (mRS) vor Intervention

Der mRS bei Aufnahme (n=282) war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (s. Abb. 4). Wie schon beim NIHSS zeigten sich in der Stent-Retriever-Gruppe ($4,22 \pm 1,12$ Punkte; n=236) etwas höhere Ausgangswerte als in der Aspirations-Gruppe ($4,09 \pm 1,19$ Punkte; n=46). Der kleine Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war allerdings nicht signifikant (U=4977,50; z=-0,98; p=0,33).

Im Median lagen die mRS-Werte bei Aufnahme bei 5; IQR 1 (Stent-Retriever) und 4; IQR 1 (Aspiration).

Generell befand sich die Mehrzahl der Patienten mit Werten von mRS 4 oder 5 in einem sehr schlechten neurologischen Zustand. Die wenig betroffenen „Ausreißer“ wurden bereits im vorherigen Abschnitt diskutiert.

Bei 64 Patienten wurde vor der Intervention kein mRS-Wert dokumentiert.

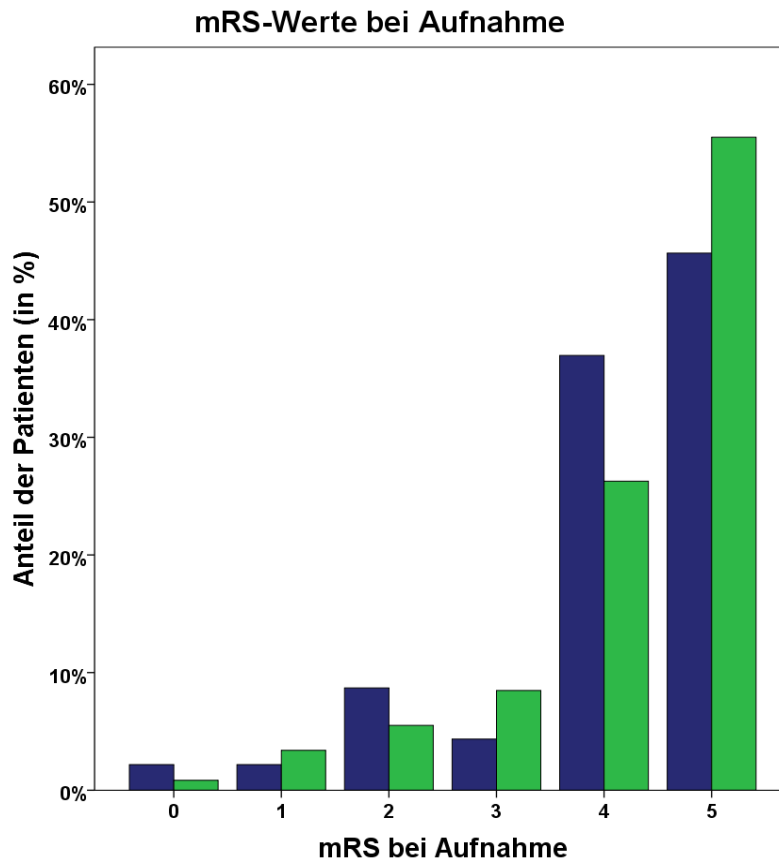


Abb. 4 zeigt die prozentuale Verteilung der mRS-Aufnahmewerte von Stent-Retriever-Patienten (Grün) und Aspirations-Patienten (Blau).

2.6.5 Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Intervention

Bei insgesamt 246 Patienten wurde in der klinischen Dokumentation der genaue Zeitpunkt der Erstsymptomatik festgehalten. Bei 93 der Patienten ließ sich dieser Zeitpunkt anamnestisch nicht eruieren (*wake-up-stroke* oder unklares Zeitfenster). In der Dokumentation von sieben Patienten (alle mit Stent-Retriever behandelt), fehlten die Angaben über den Zeitpunkt der Erstsymptomatik, sodass diese hier nicht berücksichtigt werden können. Nachfolgend sollen die Gruppen mit der Fragestellung verglichen werden, ob eine der Interventionen häufiger bei unbekanntem oder lange zurückliegendem *Onset* durchgeführt wurde.

1. Zeitpunkt der Erstsymptomatik ist bekannt:

Insgesamt ist die Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Intervention bei 36/55 Patienten der Aspirations-Gruppe (65,45%) und bei 210/284 Patienten der Stent-Retriever-Gruppe (73,94%) bekannt.

Patienten, bei denen die Therapie aus einer reinen Aspiration bestand, wurden durchschnittlich $219,86 \pm 88,89$ (Median: 195) Minuten nach Einsetzen der Symptome interventionell behandelt, während diese Zeitspanne in der Stent-Retriever-Gruppe geringfügig länger war ($237,19 \pm 226,40$ min; Median: 205 min).

In der graphischen Darstellung (s. Abb. 5) wirkt die Verteilung der Zeiten zwischen Erstsymptomatik und Intervention in der Stent-Retriever-Gruppe normalverteilt.

Dennoch fällt der Shapiro-Wilk Test in der Stent-Retriever-Gruppe hochsignifikant aus ($p < 0,01$), während laut Test bei der kleinen Aspirations-Gruppe ($p = 0,19$) eine Normalverteilung anzunehmen wäre. Im Mann-Whitney U Test unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant ($U=3361,50$; $z=-0,30$; $p=0,76$).

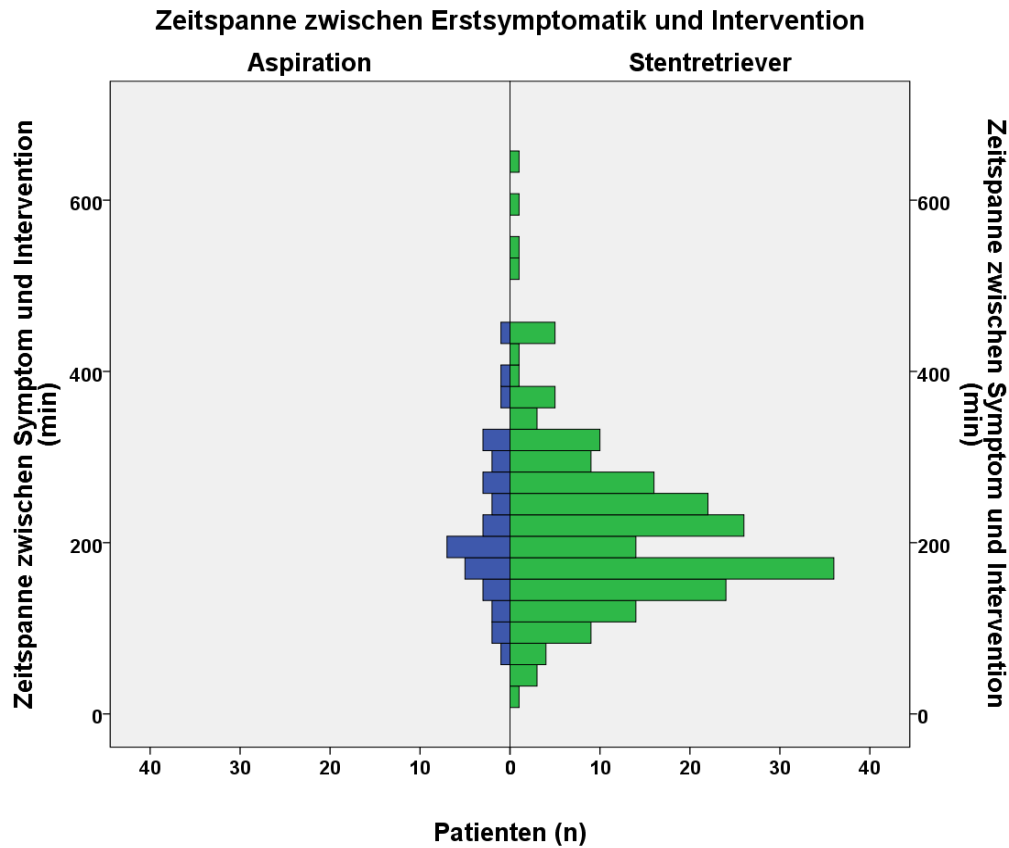


Abb. 5 zeigt, wie viel Zeit in der jeweiligen Behandlungsgruppe zwischen Auftreten der ersten Schlaganfall-Symptome und Beginn der endovaskulären Behandlung vergangen ist (Stent-Retriever: Grün, Aspiration: Blau). Drei Stent-Retriever-Patienten, die nach 860, 1290 und 2880 min behandelt wurden, wurden zur besseren Darstellung ausgeschlossen.

2. Zeitpunkt der Erstsymptomatik ist nicht bekannt:

Von den insgesamt 93 Fällen, in denen der Zeitpunkt der ersten Schlaganfall-Symptome nicht eruierbar war, handelte es sich bei 44 um *wake-up-strokes* (Schlaganfall im Schlaf, Symptome werden erst beim Aufwachen bemerkt); in 49 Fällen war das Zeitfenster gänzlich unklar (von Dritten aufgefunden).

Mit 19 von 55 Patienten (34,54%) gibt es in der Aspirationsgruppe prozentual mehr Fälle mit unklarem Zeitfenster (einschließlich *wake-up-strokes*), als in der Stent-Retriever-Gruppe [74/284 (26,06%)].

Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($X^2(1)=1,79$; $p=0,18$).

2.6.6 Risikoprofil der behandelten Patienten

Als potentielle Einflussfaktoren auf den neurologischen Verlauf und die Inzidenz von Hyperdensitäten, wurden die Unterlagen der Patienten auf das Vorliegen von arteriellem Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und medikamentöser Gerinnungshemmung untersucht. Bei den untersuchten Patienten kamen die kardiovaskulären Risikofaktoren insgesamt deutlich häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Dies gilt insbesondere für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, deren Prävalenz in der Studienpopulation bei über 80% lag.

In ihrem Risikoprofil unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant (s. Tabelle 2).

Häufigkeit von Gerinnungshemmung und kardiovaskulären Risikofaktoren					
Risikofaktor	Therapie	Prävalenz (n)	Prävalenz (%)	Chi²	p
Arterieller Hypertonus	Aspiration	47	85,45	0,51	0,48
	Stent-Retriever	237	81,44		
Hyperlipidämie	Aspiration	29	52,73	0,52	0,47
	Stent-Retriever	138	47,42		
Diabetes Mellitus	Aspiration	9	16,67	0,15	0,70
	Stent-Retriever	54	18,56		
Gerinnungshemmung	Aspiration	28	52,83	0,026	0,87
	Stent-Retriever	143	51,62		

Tabelle 2 vergleicht, wie häufig die untersuchten Einflussfaktoren in der jeweiligen Behandlungsgruppe vorkamen.

Der Faktor „Gerinnungshemmung“ bezieht sich auf Medikamente, die den Patienten spätestens während der Intervention verabreicht wurden.

Der Einfluss der Gerinnungshemmung auf den Krankheitsverlauf lässt sich anhand des eingenommenen Medikaments genauer untersuchen als bei den übrigen, binären Risikofaktoren. Leider konnte nicht bei allen Patienten eine Aussage über deren gerinnungshemmende Medikation zum Zeitpunkt der Intervention getroffen werden (n=330), da retrospektiv nicht immer geklärt werden konnte, ob die Gerinnungshemmung erst nach dem Schlaganfall initiiert oder bereits vor dem Schlaganfall eingenommen wurde.

Tabelle 3 zeigt, mit welcher Substanz die Patienten behandelt wurden, wobei unter „andere Kombination“ jegliche Kombination von Gerinnungshemmern, außer solche mit Tirofiban, zusammengefasst wurde.

Einnahme von Gerinnungshemmern in den Behandlungsgruppen

Gerinnungshemmer	Therapie	Fallzahl (n)	in % der Therapiegruppe	Chi ²	p
ASS 100	Aspiration	3	5,66	1,63	0,20
	Stent-Retriever	34	12,27		
Phenprocoumon	Aspiration	6	11,32	0,15	0,69
	Stent-Retriever	26	9,39		
NOAK	Aspiration	4	7,55	0,00	0,99
	Stent-Retriever	21	7,58		
Tirofiban	Aspiration	9	16,98	0,00	0,99
	Stent-Retriever	47	16,97		
Tirofiban-Kombination	Aspiration	1	1,89	0,23	0,63
	Stent-Retriever	3	1,08		
P2Y12-Hemmer	Aspiration	2	3,77	2,06	0,15
	Stent-Retriever	3	1,08		
andere Kombination	Aspiration	3	5,66	1,90	0,17
	Stent-Retriever	6	2,17		

Tabelle 3 zeigt, mit welchem gerinnungshemmenden Medikament Patienten (getrennt nach Behandlungsgruppe) zum Zeitpunkt der Intervention behandelt wurden. Unter „andere Kombination“ zählt jegliche Kombination von Gerinnungshemmern außer solche mit Tirofiban.

Die Stent-Retriever-Gruppe wurde vor der Intervention etwas häufiger mit ASS behandelt (12,27% vs. 5,66%; Chi² = 1,63; p = 0,20). Die meist kleinen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen fallen aber für keine der Substanzen signifikant aus.

2.7 Vergleich der Therapie

2.7.1 Medikamentöse Thrombolyse

Von den insgesamt 346 Patienten wurde die Mehrzahl (n=219, 63,29%) vor der endovaskulären Behandlung mit einer systemischen, medikamentösen Thrombolyse behandelt.

43 Patienten ohne systemische Therapie erhielten eine intraarterielle Thrombolyse (12,43%), während bei 84 Patienten komplett auf eine medikamentöse Thrombolyse verzichtet wurde (24,28%).

Die Patienten der beiden Behandlungsgruppen wurden (prozentual) etwa gleich häufig mit rt-Pa behandelt (X² (2)=0,40; p=0,82).

2.7.2 Stentimplantation

Hinsichtlich der Implantationrate von Stents (die aufgrund hämodynamisch relevanter Stenosen im Zuge der Thrombektomie implantiert wurden) unterschieden sich die Patienten mit 18,18% (10/55) in der Aspirations- und 17,87% (52/291) in der Stent-Retriever-Gruppe nicht (X²=0,003, p=0,96).

2.7.3 Durchleuchtungszeit

In der vorliegenden Arbeit wurde anstelle der Interventionsdauer – unter der Annahme, dass diese sich etwa proportional zueinander verhalten - die Durchleuchtungszeit ausgewertet. Die Daten von insgesamt fünf Patienten (davon vier mit Stent-Retriever behandelt) fehlen.

Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit in der Aspirationsgruppe (n=54) war mit $16,10 \pm 9,53$ Minuten (Median: 14,29; IQR 14,71 min) deutlich kürzer als die der Stent-Retriever-Gruppe (n=287) mit $23,82 \pm 16,49$ Minuten (Median:19,05; IQR 19,42 min).

In den meisten Fällen lag die Durchleuchtungszeit bei unter 20 Minuten, während Interventionen mit längeren Durchleuchtungszeiten zunehmend seltener vorkamen. Lediglich der relativ isolierte Häufigkeitsgipfel der Stent-Retriever-Gruppe bei einer Durchleuchtungszeit von etwa 30 min stört den ansonsten relativ kontinuierlichen Verlauf. Keine der Interventionen wurde nach einer Durchleuchtungszeit von weniger als vier Minuten beendet, während die längste Durchleuchtungsdauer 127,33 min betrug. Die Betrachtung von Abb. 6 legt eine logarithmische Verteilung der Werte nah, auf die in Abb. 7 geprüft wurde.

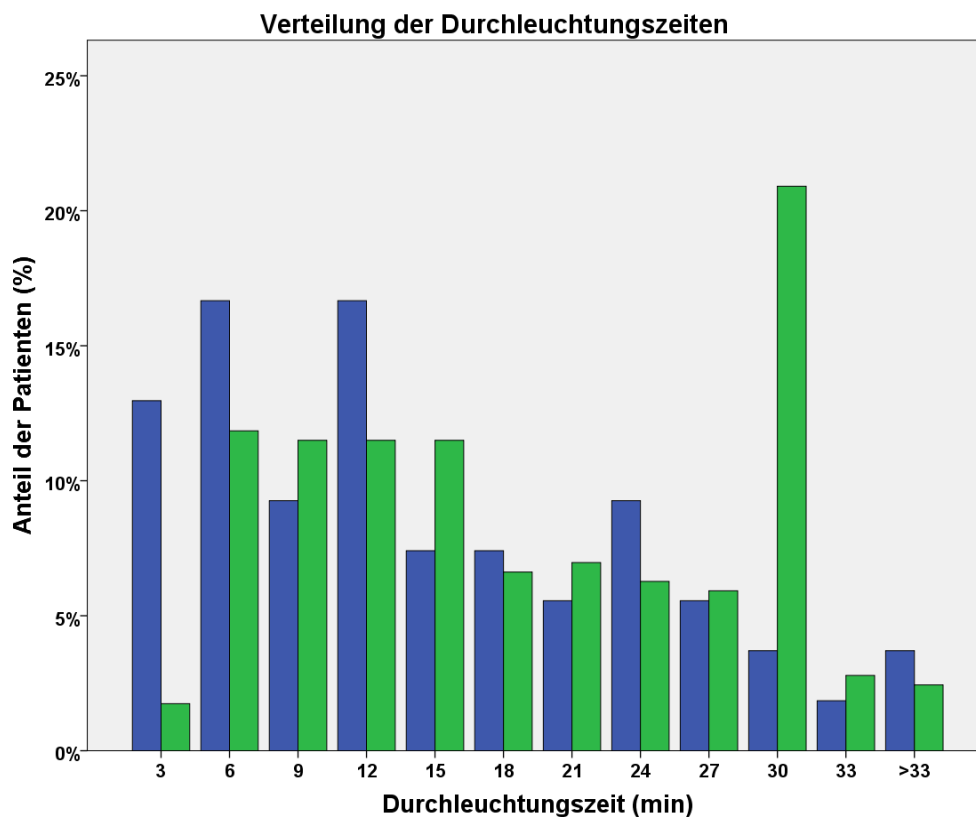


Abb. 6 beschreibt die Verteilung der Durchleuchtungsdauer in Minuten (Stent-Retriever: Grün, Aspiration: Blau; Häufigkeit in % der jeweiligen Behandlungsgruppe). Es ist anzunehmen, dass sich Durchleuchtungs- und Interventionsdauer etwa proportional zueinander verhalten.

Nach Logarithmieren der Durchleuchtungszeiten ergibt sich die Verteilung aus Abb. 7, die zur besseren Veranschaulichung mit den Patienten beider Behandlungsgruppen erstellt wurde.

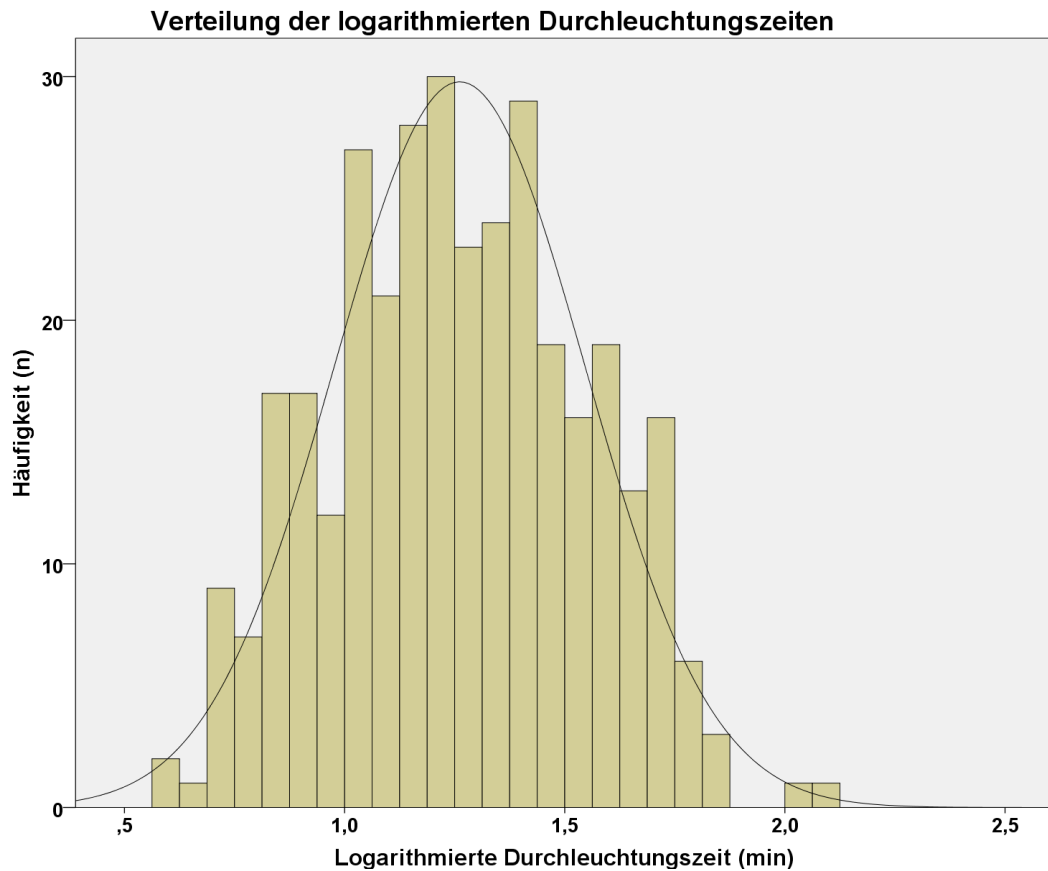


Abb. 7 beschreibt die Verteilung (n) der logarithmierten Durchleuchtungszeiten beider Interventionsgruppen in Minuten. Optisch liegt eine Normalverteilung der Werte vor.

Die Werte sind nun optisch normalverteilt, was sich im Shapiro Wilk Test allerdings nur für die Aspirationsgruppe bestätigt ($p = 0,16$; Stent-Retriever-Gruppe: $p = 0,024$).

Dennoch wird aufgrund der optischen Verteilung ein t-Test durchgeführt, um die Mittelwerte der beiden Gruppen zu vergleichen.

Der t-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den logarithmierten Durchleuchtungszeiten ($\log(10)$ Aspiration: $1,13 \pm 0,27$; $\log(10)$ Stent-Retriever: $1,29 \pm 0,28$) [$t(339) = -3,81$; $p < 0,01$].

2.8 Vergleich des klinischen *Outcomes* der behandelten Patienten

2.8.1 Entwicklung des NIHSS im Behandlungsverlauf

Die Entwicklung des neurologischen Zustandes (NIHSS/mRS) ergibt sich aus der Differenz der *Scores* zwischen Intervention und Entlassung und sorgt so für eine gewisse interindividuelle Vergleichbarkeit, da es beispielsweise für Patienten, die initial schwer betroffen sind schwieriger ist, einen niedrigen *Score*-Wert zu erreichen als für solche, die von Anfang an weniger stark betroffen waren.

Die Veränderung des klinischen Zustandes stellt daher die wichtigste klinische Bewertungsgrundlage in dieser Studie dar.

Der NIHSS verbesserte sich in beiden Gruppen (n=268) durchschnittlich um etwa 5 Punkte. Dabei verbesserten sich die NIHSS-Werte in der Aspirations-Gruppe (n=45) mit $5,13 \pm 6,15$ Punkten (Median: 4, IQR 9) etwas deutlicher als in der Stent-Retrieve-Gruppe ($4,65 \pm 5,32$; Median: 4, IQR 7; n=223).

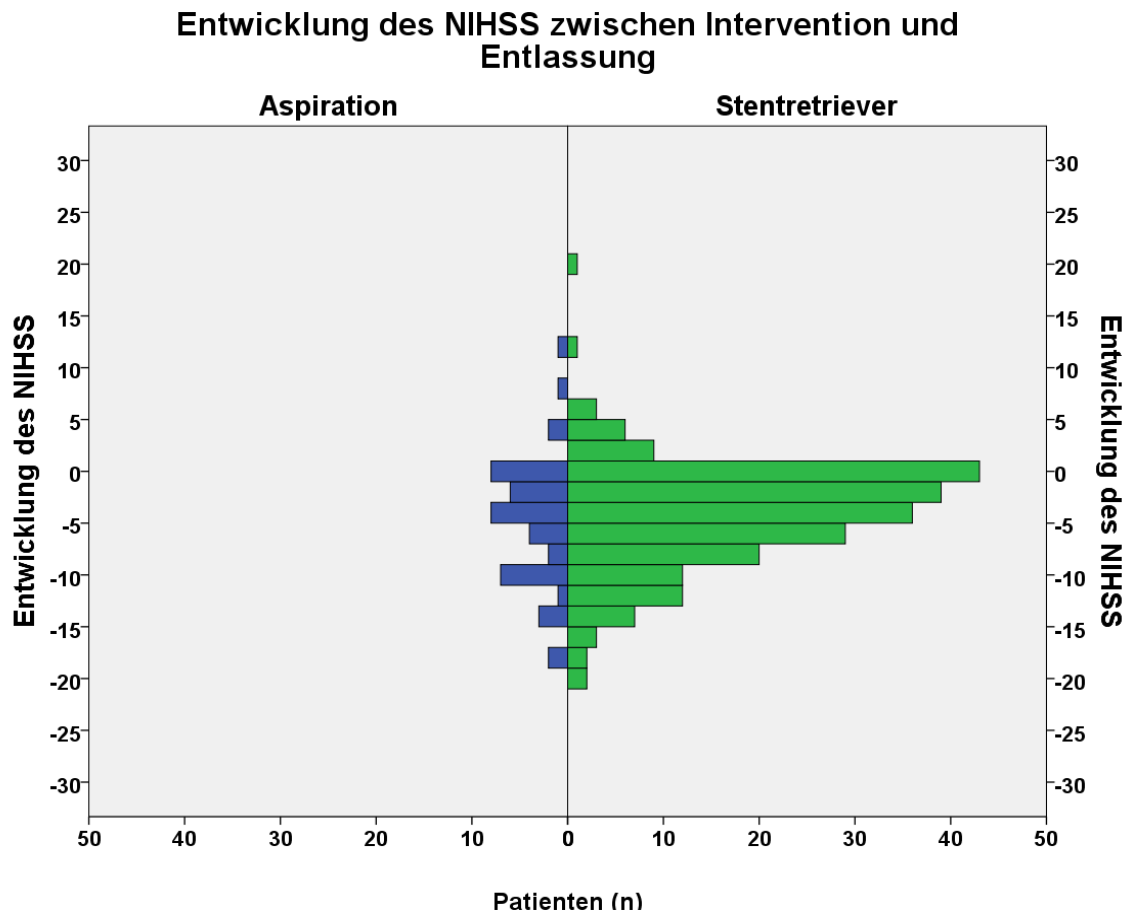


Abb. 8 beschreibt, getrennt nach Behandlungsgruppe, um wie viele Punkte sich der NIHSS bei den Patienten zwischen Aufnahme und Entlassung verändert hat (Aspiration: Blau; Stent-Retrieve: Grün)

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle verbesserten sich die neurologischen Scores im Verlauf, wobei es in einigen Fällen auch zu einer neurologischen Verschlechterung kam. Bei den meisten Patienten verbesserte sich der NIHSS um wenige Punkte, danach sinkt die Verteilung relativ kontinuierlich ab bis zu einer maximalen Verbesserung um 20 Score-Punkte bei mit Stent-Retrieve bzw. um 18 Punkte bei mit Aspiration behandelten Patienten (s. Abb. 8).

Eine Verschlechterung des Ausgangswertes trat bei 19 Patienten in der Stent-Retrieve- (8,52%) und 4 Patienten aus der Aspirations-Gruppe (8,89%) ein.

Die Patienten verschlechterten sich im NIHSS um maximal 19 (Stent-Retrieve) bzw. 11 Punkte (Aspiration). Insgesamt fällt der geringe Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen nicht signifikant aus ($U=4707,50$; $z=-0,66$; $p=0,51$)

Leider fehlen in dieser Bewertung mehr Zahlen, als etwa bei den NIHSS-Werten vor der Intervention oder der Veränderung des mRS im Behandlungsverlauf, da die Verbesserung des NIHSS voraussetzt, dass Aufnahme- und Entlassungsscore bekannt sind.

Da aber das Ereignis „Tod“ im NIHSS nicht eingeordnet werden kann und bei manchen Patienten nur einer der beiden Werte (bei Aufnahme oder Entlassung) vorliegt, ergibt sich hieraus eine niedrigere Fallzahl.

2.8.2 Entwicklung des mRS im Behandlungsverlauf

Im Gegensatz zur Fallzahlproblematik bei der Veränderung des NIHSS im Behandlungsverlauf, fehlen bei der Veränderung des mRS nur dann Daten, wenn die mRS-Werte von Aufnahme oder Entlassung fehlen, da das Ereignis „Tod“ in der Skala berücksichtigt wird (mRS=6). Daraus ergeben sich geringfügig höhere Fallzahlen (n=280). Auch im mRS-Verlauf verbesserten sich die Werte bei Patienten nach Aspiration etwas deutlicher.

Durchschnittlich verbesserten sich mit Aspiration behandelte Patienten um $1,28 \pm 1,83$ Punkte (Median: 1; IQR 3), während sich mit Stent-Retriever behandelte Patienten um $0,99 \pm 1,32$ Punkte (Median:1; IQR 2) verbesserten (u=4782; z=-1,24; p=0,21).

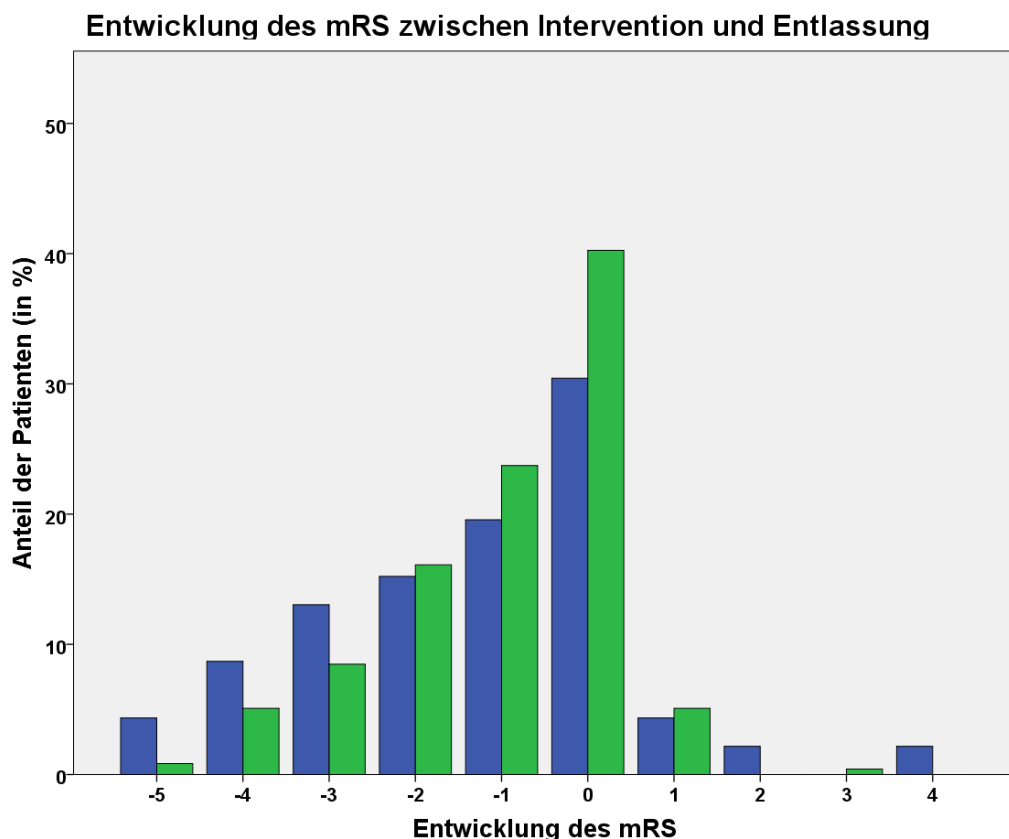


Abb. 9 beschreibt, wie häufig (in % der jeweiligen Behandlungsgruppe) sich der mRS zwischen Aufnahme und Entlassung in der jeweiligen Behandlungsgruppe um welchen Wert verändert hat (Aspiration: Blau; Stent-Retriever: Grün)

Wie auch in der Verteilung NIHSS-Verlaufes zeigen sich die meisten Fälle beim Wert „Null“ bei immer niedrigeren Fallzahlen für größere Verbesserungen des Scores.

Nur wenige Fälle (Aspiration: 4; Stent-Retriever: 13) verschlechterten sich im Verlauf um maximal 4 (Aspiration) bzw. 3 Punkte (Stent-Retriever) (s. Abb. 9).

2.8.3 NIHSS bei Entlassung

Der NIHSS der Patienten beider Behandlungsgruppen unterschied sich bei Entlassung etwas deutlicher als bei der Aufnahme:

Patienten aus der Aspirationsgruppe (n=45) wurden mit einem NIHSS von durchschnittlich $5,84 \pm 5,23$ Punkten (Median 5, IQR9) in einem etwas besserem Zustand entlassen als Patienten aus der Stent-Retriever-Gruppe (n=225; NIHSS $7,36 \pm 6,04$; Median 6, IQR 10). Insgesamt reicht die Wertespanne von 0 bis 22 mit einem Modalwert von 0 (Aspiration) bzw. 1 (Stent-Retriever). Die Verteilung der NIHSS-Werte bei Entlassung zeigt niedrigere Inzidenzen für steigende *Score*-Werte (Abb. 10).

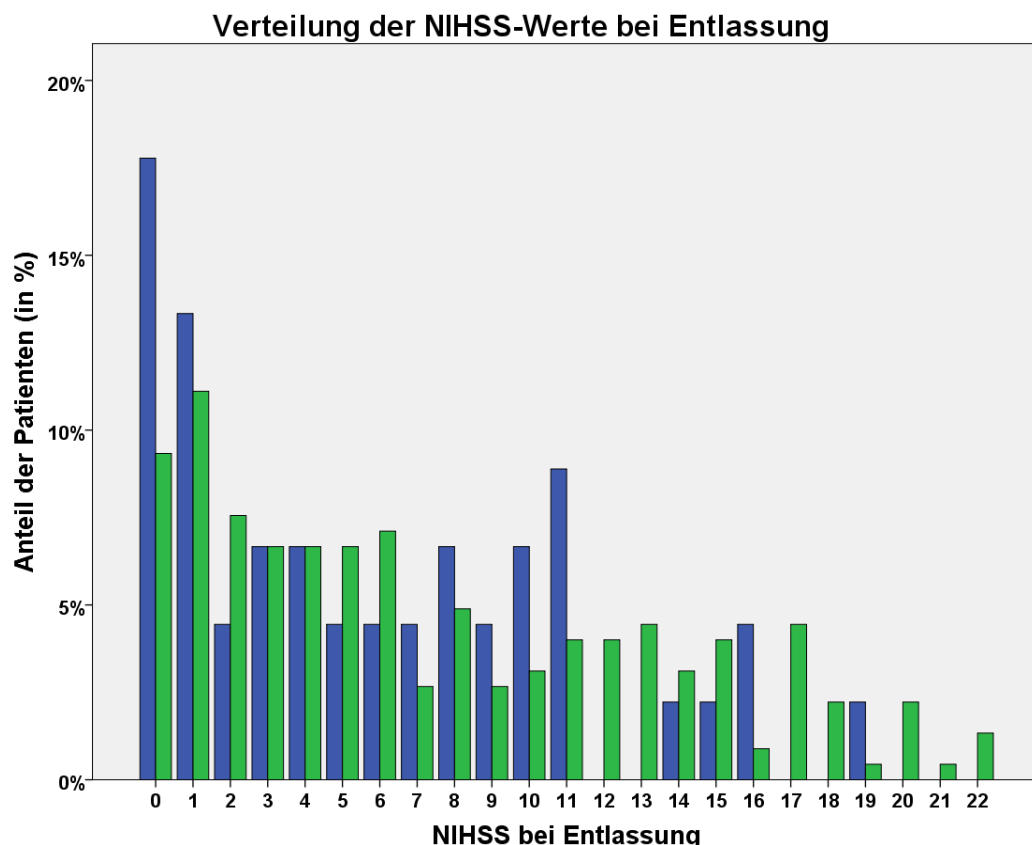


Abb. 10 zeigt die Verteilung der NIHSS-Werte bei stationärer Entlassung in Prozent der jeweiligen Behandlungs-Gruppe (Stent-Retriever: Grün, Aspiration: Blau).

Besonders hohe Werte kommen dabei in der Stent-Retriever-Gruppe prozentual häufiger vor. Der Unterschied im NIHSS bei stationärer Entlassung verpasst relativ knapp das Signifikanzniveau von 5%. ($U=4321,5$; $z=-1,55$; $p=0,12$).

2.8.4 mRS bei Entlassung

Durchschnittlich hatten Patienten bei Entlassung nach Aspiration (n=54) einen mRS von $3,28 \pm 2,01$ (Median 3,5, IQR 4) und nach Stent-Retriever-Thrombektomie (n=277) von $3,63 \pm 1,90$ (Median 4, IQR 3). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (U=6749,5; z=-1,15; p=0,25).

Dennoch findet sich eine ähnliche Tendenz wie in der Verteilung des NIHSS bei Entlassung: Patienten, die mit Stent-Retriever behandelt wurden, haben etwas häufiger als die Aspirations-Patienten hohe *Score*-Werte (s. Abb.11).

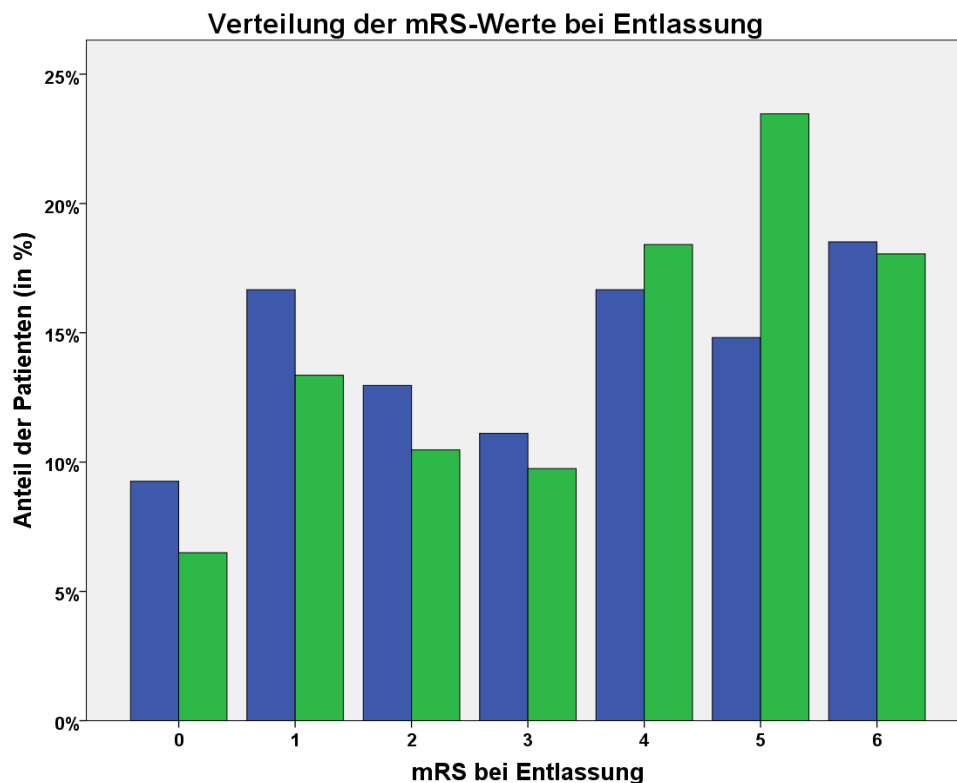


Abb. 11 zeigt die Verteilung der mRS-Werte bei stationärer Entlassung in Prozent der jeweiligen Behandlungs-Gruppe (Stent-Retriever: Grün, Aspiration: Blau).

Beim mRS ist es weiterhin gängig, neben den Mittelwerten und der Verteilung der Werte zwischen funktionell gutem (mRS 0-2) und schlechtem (mRS > 2) *Outcome* zu unterscheiden. Nach dieser Unterscheidung wurden Patienten nach Aspirations-Thrombektomie häufiger in klinisch gutem Zustand aus der Behandlung entlassen, wengleich sich die Werte nicht signifikant unterscheiden ($X^2(1)=1,53$, p=0,22). Während nur 30,32% der mit Stent-Retriever behandelten Patienten (n=84/277) ein gutes funktionelles *Outcome* hatten, waren es in der mit Aspiration behandelten Gruppe fast 10% mehr (38,89%; n=21/54).

2.8.5 Tod

Insgesamt starben mit 10 von 55 Patienten der Aspirationsgruppe (18,18%) und 51 von 289 Patienten der Stent-Retriever-Gruppe (17,65%) in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten im Laufe des Krankenhausaufenthalts ($X^2(1)=0,01$; p=0,92).

2.9 Zusammenfassung relevanter Gruppenunterschiede zwischen Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie

Letztlich bleiben zwei Faktoren, in denen sich die beiden Behandlungsgruppen bemerkenswert und in Teilen signifikant unterscheiden:

- Patienten, bei denen eine Aspirations-Thrombektomie durchgeführt wurde, hatten bei Aufnahme einen im Durchschnitt 1,15 Punkte niedrigeren NIHSS ($11,29 \pm 5,56$ vs. $12,44 \pm 5,43$; $p = 0,17$). Sie verbesserten sich um etwas mehr Punkte im NIHSS ($5,13$ vs. $4,65$, $p=0,51$) auf ein letztlich 1,52 Punkte besseres *Outcome* ($5,84$ vs. $7,36$, $p=0,12$). Der Verlauf des mRS verhält sich konkordant zu dem des NIHSS.
- Die Durchleuchtungszeit war bei Interventionen mit Stent-Retriever signifikant länger ($16,10$ min vs. $23,82$ min, $p < 0,01$).

2.10 Relevanz des Vergleichs zweier Scores – Korrelation zwischen NIHSS und mRS in der Studie

Sowohl der NIHSS, als auch der mRS sind Instrumente, bei denen über ein Punktesystem der Grad der körperlichen Einschränkung nach Schlaganfällen eingeordnet werden soll. Auch statistisch besteht, wie in Abb. 12 gezeigt, ein starker Zusammenhang zwischen den beiden *Scores* (Spearman-Rho: $0,71$; $p < 0,01$).

Dennoch finden beide in dieser Arbeit Verwendung.

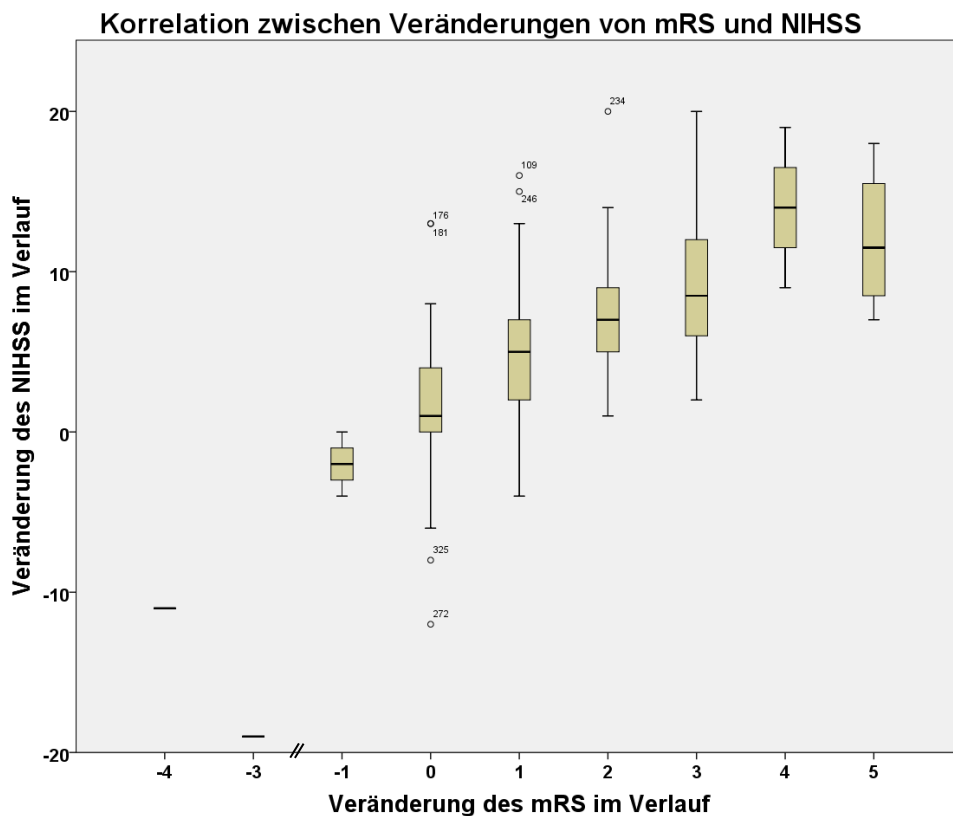


Abb. 12 beschreibt den Zusammenhang der Verläufe von mRS und NIHSS unabhängig von der Behandlungsgruppe. Mit steigenden mRS-Werten (X-Achse) steigen auch die durchschnittlichen NIHSS-Werte (Y-Achse) deutlich.

Dass die beiden *Scores* nicht gleichzusetzen sind verdeutlicht ein hypothetischer Patient, der sowohl bei einem NIHSS von 20, als auch bei einem NIHSS von 30 Punkten höchstwahrscheinlich im mRS mit 5 Punkten (entsprechend einer schweren körperlichen Behinderung) bewertet würde. Das liegt an der unterschiedlichen Punktespanne der beiden *Scores* [NIHSS: 42 Punkte, mRS: 6 Punkte, wobei der Wert „5“ im mRS der letzte mit der NIHSS vergleichbare Wert ist, da „6“ im mRS den Tod des Patienten bedeutet, den der NIHSS nicht erfasst (s. Anhang 2)]. Der NIHSS kann durch die gezielte Evaluation einzelner neurologischer Funktionen auch bei stark betroffenen Patienten noch eine Unterscheidung in der Ausprägung der Symptome vornehmen, während der mRS-Wert bei allen schwer betroffenen Patienten fünf Punkte beträgt.

Im NIHSS lässt sich das neurologische Defizit also präziser beschreiben. Auf der anderen Seite kann im mRS auch der Tod an den Folgen eines Schlaganfalls in die Skala eingeordnet werden und die Defizite werden eher in Bezug auf ihre Konsequenz für den Alltag des Patienten analysiert. Daher ist es sinnvoll, beide Scores zu betrachten.

2.11 Vergleich der Eingangsdaten von Patienten mit und ohne Hyperdensität

Mit geringerer neurologischer Beeinträchtigung bei Aufnahme und kürzeren Durchleuchtungszeiten hatten Patienten, bei denen die Kontroll-Bildgebung keine Hyperdensitäten zeigte, die beste Ausgangssituation für den weiteren Behandlungsverlauf. Einen Überblick über wichtige Gruppenunterschiede vermittelt Tabelle 4.

Vergleich der Eingangsdaten von Patienten mit- und ohne Hyperdensität				
	Lokalisation der Hyperdensität			
	ohne (n=180)	intraparenchymal (n=109)	subarachnoidal (n=28)	kombiniert (n=29)
NIHSS bei Aufnahme	11,56	13,23	12,92	12,64
mRS bei Aufnahme	3,97	4,49	4,41	4,60
Zeit seit <i>Onset</i> (min)	233,21	248,92	198,64	209,17
Durchleuchtungszeit (min)	19,64	23,45	30,82	28,04
Alter (Jahre)	72,43	70,79	75,86	71,52

Tabelle 4 vergleicht die Eingangsdaten von Patienten mit Hyperdensitäten in unterschiedlicher Lokalisation und Patienten ohne Hyperdensitäten.

Die Zeit zwischen *Onset* und Behandlung war bei Patienten, die postinterventionell subarachnoidale Hyperdensitäten zeigten, am kürzesten [$198,64 \pm 76,47$ Minuten ($X^2=3,72$; $p=0,29$)]. Dies ist bei fehlender Signifikanz als statistischer Effekt aufgrund der geringen Fallzahl subarachnoidaler Hyperdensitäten einzuordnen.

Im Kruskal-Wallis-Test unterscheiden sich die Gruppen signifikant im mRS bei Aufnahme ($X^2=17,48$, $p < 0,01$), sowie in der Durchleuchtungszeit ($X^2=12,37$; $p < 0,01$). Bei letzterer lässt sich aufgrund der metrischen Skalierung der Durchleuchtungszeit weiter differenzieren, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht.

Dabei zeigt sich, dass sich die Durchleuchtungszeit lediglich zwischen den Patienten mit kombinierten und Patienten ohne Hyperdensitäten signifikant unterschied ($r = 0,19$; $p = 0,04$): Die Durchleuchtungen bei Patienten mit kombinierten Hyperdensitäten dauerten deutlich länger als die von Patienten ohne Hyperdensitäten (19,64 min vs. 28,04 min). Für den mRS ist eine weitere Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen aufgrund der ordinalen Skalierung nicht sinnvoll möglich.

In den übrigen Variablen [NIHSS bei Aufnahme ($X^2=5,14$; $p=0,16$), Zeit seit *Onset* ($X^2=3,72$; $p=0,29$) und Alter ($X^2=3,79$; $p=0,29$)] unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten

3.1.1 Intraparenchymale Hyperdensitäten

Die Auswertung der Daten ergab, dass 40,00% der Patienten, die mit alleiniger Aspiration behandelt wurden (22/55) und 40,42% derer, die zusätzlich mit Stent-Retriever behandelt wurden (116/287) nach der Behandlung intraparenchymale Hyperdensitäten in postinterventionellen CT-Aufnahmen zeigten.

Der Unterschied bezüglich der Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten ist nicht signifikant ($\chi^2(1) < 0,01, p = 0,95$).

Insgesamt wurden Hyperdensitäten mit Volumina zwischen 1 ml und 20 ml prozentual häufiger nach einer reinen Aspiration detektiert, während nach Stent-Retriever-Behandlung häufiger Hyperdensitäten < 1 ml und > 20 ml auftraten (s. Abb. 13). Das durchschnittliche Volumen der Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Behandlung war deutlich größer ($21,67 \pm 47,41$ ml) als nach Aspiration ($13,37 \pm 18,00$ ml). Dieser Eindruck scheint allerdings nicht ganz repräsentativ zu sein, zumal die Werte beider Gruppen im Median deutlich näher beieinander liegen (Aspiration: 5,63 ml, IQR 15,70; Stent-Retriever: 6,19 ml, IQR 20,13).

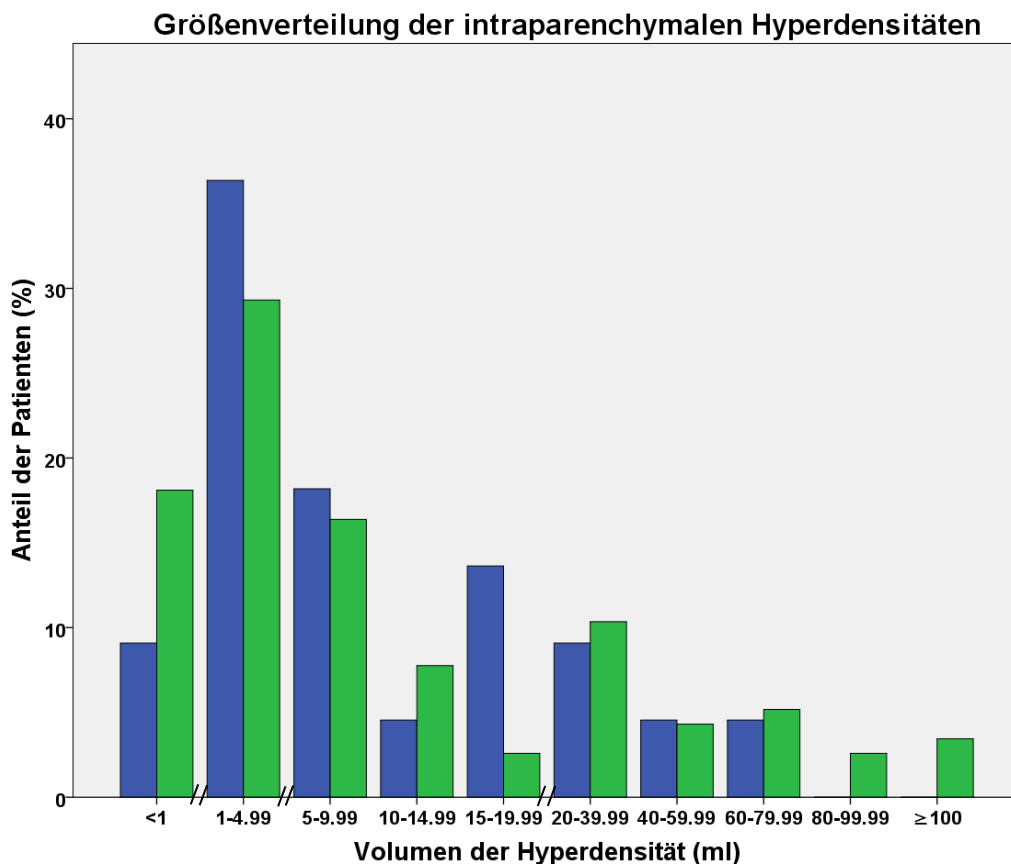


Abb. 13 beschreibt die Größenverteilung intraparenchymaler Hyperdensitäten (in ml) nach Intervention (Stent-Retriever: Grün; Aspiration: Blau; Häufigkeit in % der jeweiligen Behandlungsgruppe). Zwischen 0 und 20 ml wurde die Skalierung der X-Achse der hohen Inzidenz kleiner Hyperdensitäten angepasst.

Für beide Gruppen lässt sich durch Logarithmieren eine Normalverteilung generieren (s. Abb. 14), die im Shapiro Wilk Test jeweils bestätigt werden kann (Aspiration: $p = 0,89$; Stent-Retriever: $p = 0,57$).

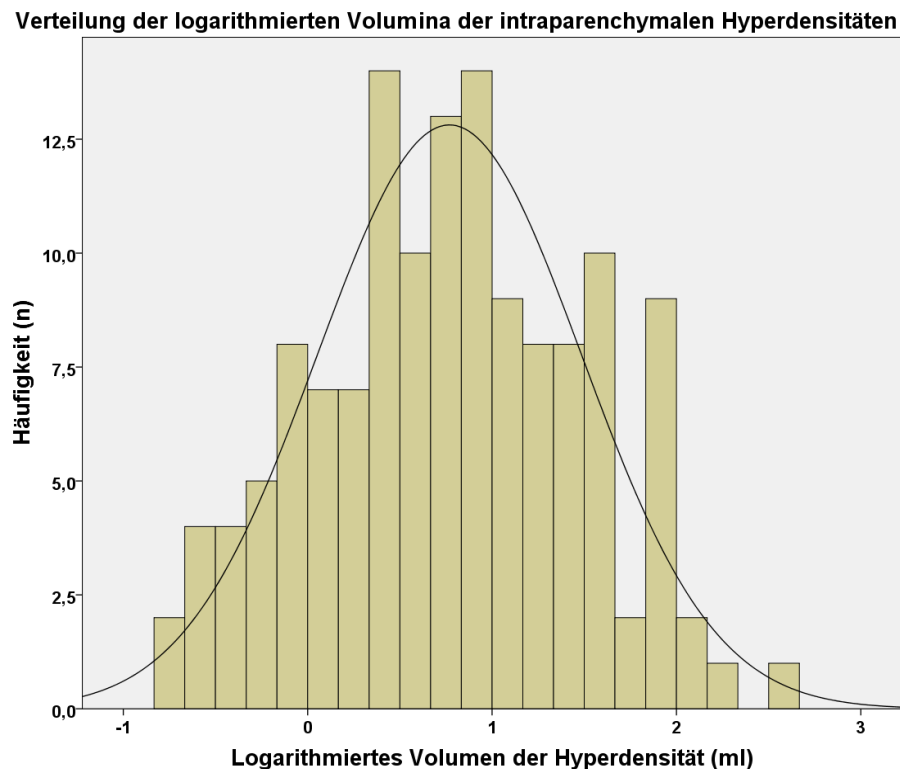


Abb. 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung (n) der logarithmierten Hyperdensitäten-Volumina beider Therapie-Gruppen (in ml). Es zeigen sich normalverteilte Werte.

Nach Logarithmieren der Hyperdensitäten-Größen betragen die Durchschnittswerte in der Aspirations-Gruppe $0,75 \pm 0,64$ ml und in der Stent-Retriever-Gruppe $0,77 \pm 0,73$ ml. Im Vergleich der Größe postinterventioneller Hyperdensitäten (logarithmierte Werte) findet sich kein signifikanter Unterschied ($t(136) = -0,14$; $p = 0,89$) zwischen den Behandlungsgruppen.

3.1.2 Subarachnoidale Hyperdensitäten

Insgesamt fanden sich bei 57 Patienten Hyperdensitäten im Subarachnoidalraum. 51 der genannten Fälle wurden nach Stent-Retriever-Thrombektomie ($n = 287$) gefunden, was einer Inzidenz von 17,71% entspricht, während subarachnoidale Hyperdensitäten nach Aspiration rund ein Drittel seltener vorkamen (10,91%; $n = 6/55$).

Dabei waren die Gruppenunterschiede was das Auftreten der Hyperdensitäten angeht nicht signifikant ($X^2(1) = 1,56$; $p = 0,21$), sollten aber bei der gegebenen Stichprobengröße berücksichtigt werden.

Etwa die Hälfte der subarachnoidalen Hyperdensitäten (29/57) trat angrenzend an das Infarktareal auf, während die übrigen subarachnoidalen Hyperdensitäten keinen engen Bezug zum Infarktareal aufwiesen.

Auch bezüglich der Lokalisation (lokale vs. ausgedehnte Hyperdensität) bestand kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (lokale subarachnoidale Hyperdensitäten nach Aspiration: 2/6; nach Stent-Retriever: 27/51; $X^2(1) = 0,83$; $p = 0,36$).

3.1.3 Kombinierte Hyperdensitäten

Insgesamt traten intraparenchymale und subarachnoidale Hyperdensitäten in 29 Fällen gemeinsam auf (Aspiration: n=5, Stent-Retriever: n=24), was einer Inzidenz von 9,09% (Aspiration) bzw. 8,25% (Stent-Retriever) entspricht).

Das bedeutet, dass 5 von 6 subarachnoidalen Hyperdensitäten in der Aspirations- und 24 von 51 subarachnoidalen Hyperdensitäten in der Stent-Retriever-Gruppe von intraparenchymalen Hyperdensitäten begleitet wurden. Zwischen den Behandlungsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied im Auftreten kombinierter Hyperdensitäten ($X^2(1)=0,04$; $p=0,84$).

Vergleicht man die Volumina der intraparenchymalen Hyperdensitäten von Patienten mit- und ohne zusätzliche subarachnoidale Anteile, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:

Die intraparenchymalen Hyperdensitäten waren bei Patienten mit zusätzlicher subarachnoidaler Komponente größer ($22,12 \pm 26,29$ ml; Median: 8,82 ml) als bei Patienten mit ausschließlich intraparenchymal lokalisierter Hyperdensität ($19,87 \pm 47,84$ ml; Median: 4,78 ml; Mann-Whitney Test: $U=1154$; $z=-2,23$; $p=0,026$).

Dies weist darauf hin, dass der Ursprung kombinierter Hyperdensitäten nicht zwangsläufig in zwei verschiedenen Lokalisationen zu suchen ist, sondern eine große intraparenchymale Blutung nach subarachnoidal durchgebrochen sein könnte.

3.2 Einfluss von Hyperdensitäten auf das funktionelle *Outcome*

3.2.1 Einfluss intraparenchymaler Hyperdensitäten auf die Entwicklung des NIHSS

Insbesondere bei Vorliegen von Hyperdensitäten mit einem Volumen ≤ 10 ml bestand bei den untersuchten Patienten eine große Variabilität im klinischen Verlauf, der von einer Zunahme des NIHSS um 19 Punkte bis zu einer Abnahme des NIHSS um 19 Punkte reichte. Diese Wertspanne nimmt mit zunehmender Hyperdensitätengröße deutlich ab (s. Abb.15).

Die Unterschiede in der klinischen Entwicklung bei Patienten mit gleicher Hyperdensitätengröße verdeutlichen, dass Hyperdensitäten als mögliches Zeichen von Schrankenstörungen oder Hämorrhagien in der Kontroll-Bildgebung nur einen kleinen Teil des neurologischen Status bzw. der Entwicklung des neurologischen Status der Patienten erklären können.

Dennoch lässt sich in Abb. 15 die Tendenz erkennen, dass sich das klinische *Outcome* ab einer bestimmten Größe der Hyperdensität allenfalls noch geringfügig verbessert, bzw. im Verlauf eher mit einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes zu rechnen ist. Bei Patienten, deren Kontroll-CTs Hyperdensitäten von über 40 ml Volumen zeigten, verbesserte sich der NIHSS im Verlauf nicht mehr.

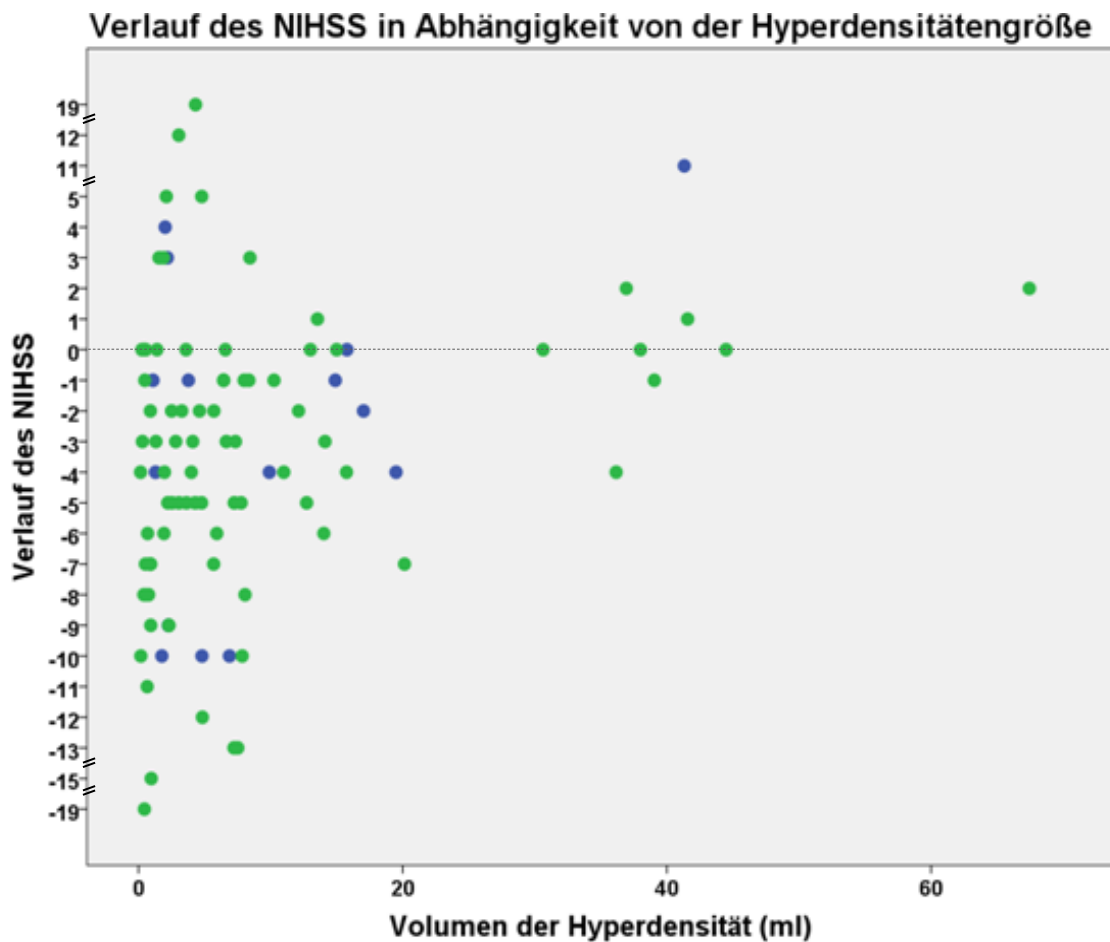


Abb. 15 zeigt den Verlauf des NIHSS in Abhängigkeit von der Hyperdensitätengröße (in ml) bei Patienten mit Hyperdensitäten in Kontroll-CTs. Zur besseren Übersicht wurden zwei Extremwerte [Stent-Retriever-Patienten mit 116,05 ml (NIHSS: -6) und 87,93 ml (NIHSS: -1)] nicht in die Darstellung aufgenommen. Es besteht eine Proportionalität zwischen Hyperdensitätengröße und dem Verlauf der NIHSS-Werte.

Durch die Streuung der Einzelwerte in Abb. 15 lässt sich die Entwicklung des NIHSS bei zunehmender Hyperdensitätengröße nicht übersichtlich darstellen.

Daher wurden in Abb. 16 die Hyperdensitäten zur Vereinfachung entsprechend ihrer Größe in Gruppen zusammengefasst.

Die gewählte Intervallbreite von 15 ml dient dabei lediglich Darstellungszwecken.

Bei größeren Intervallen lägen in der Grafik weniger Abstufungen vor, was die Entwicklung des NIHSS-Verlaufes bei zunehmender Hyperdensitätengröße nicht mehr sinnvoll darstellen würde. Kleinere Intervalle hätten dagegen zu mehr Bereichen ohne Werte geführt (wie in der gegebenen Grafik im Intervall von 45 - 59,99 ml).

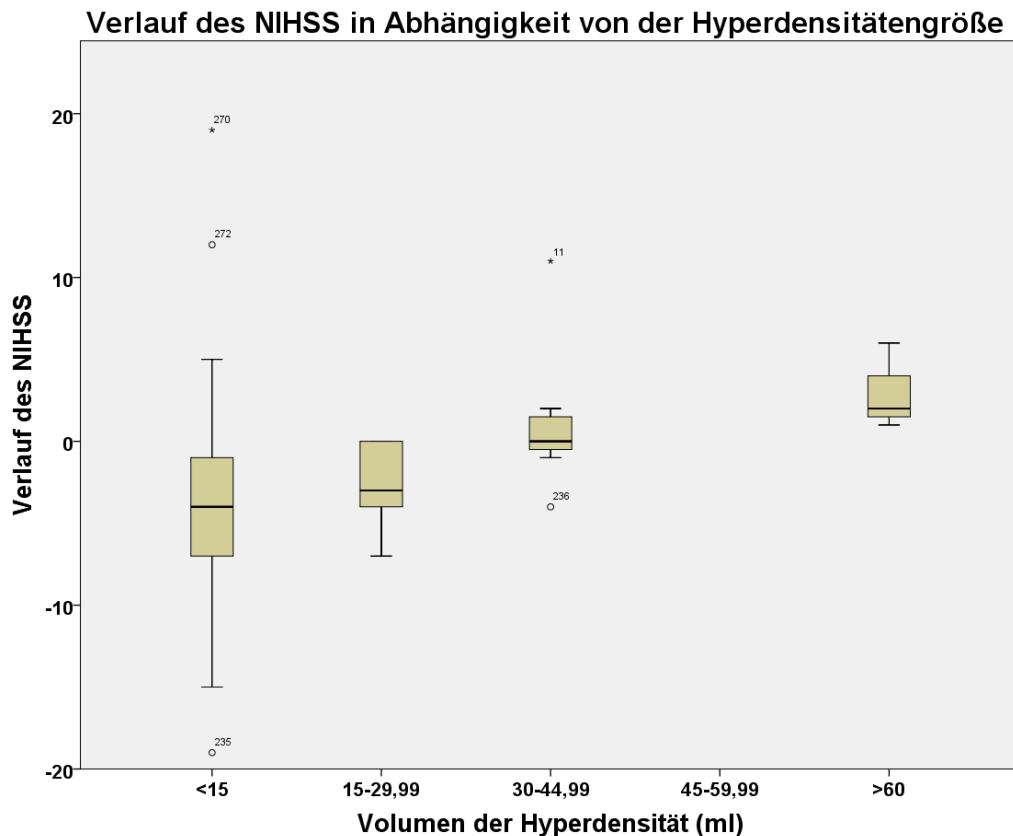


Abb. 16 zeigt den Verlauf des NIHSS in Abhängigkeit von der Hyperdensitätengröße (in ml) bei Patienten mit Hyperdensitäten im Kontroll-CT. Zur besseren Übersicht wurden in der Darstellung Patienten entsprechend ihrer Hyperdensitätengröße in Gruppen zugeordnet.

In Abb. 16 ist gut erkennbar, dass mit Zunahme der Hyperdensitätengröße die Verbesserungen im NIHSS immer geringer ausfallen.

Traten Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Thrombektomien auf, waren diese durchschnittlich geringfügig größer als diejenigen nach Aspiration. Dennoch verbesserte sich der NIHSS bei Patienten, die nach Stent-Retriever-Einsatz Hyperdensitäten zeigten, etwas deutlicher als bei Patienten mit Hyperdensitäten nach einer Aspirations-Thrombektomie [$3,22 \pm 5,48$ (Stent-Retriever) vs. $2,53 \pm 5,89$ (Aspiration)]. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($U=591$; $z=-0,31$; $p=0,76$).

Eine Regressionsgerade für den NIHSS-Verlauf in Abhängigkeit vom Volumen der Hyperdensität kann mit $F(98)=4,15-0,10x$; $p < 0,01$ beschrieben werden. Ab einem Volumen von $x=41,5\text{ml}$ ergibt sich dabei in der Vorhersage der neurologischen Entwicklung eine Verschlechterung. Die Größenordnung dieses *Cut-off*-Wertes könnte ungefähr einem Schwellenwert entsprechen, ab dem der raumfordernde Charakter einer Blutung das umgebende (nicht ischämisch geschädigte) Gewebe relevant komprimiert.

Berechnet man eine Regressionsgerade alleine für die Patienten mit Hyperdensitäten nach Aspiration, fällt diese Gerade deutlich steiler ab [$F(15)=5,46-0,3x$; $p=0,03$], was sich aus der Kombination aus geringerer neurologischer Verbesserung trotz kleinerer Hyperdensitäten ergibt.

In der Spearman Rangkorrelation zeigt sich letztlich ein moderater Zusammenhang zwischen der Hyperdensitätengröße und der Verbesserung des NIHSS im Verlauf ($r=-0,30$; $p<0,01$; $n=98$).

3.2.2 Einfluss intraparenchymaler Hyperdensitäten auf die Entwicklung des mRS

Die mRS-Werte verhalten sich bei zunehmenden Hyperdensitätengrößen den NIHSS-Werten ähnlich: Während bei kleinen Hyperdensitäten eine große Spanne neurologischer Veränderung im Verlauf zu verzeichnen ist, nimmt diese Spannweite mit zunehmender Hyperdensitätengröße ab (s. Abb. 17).

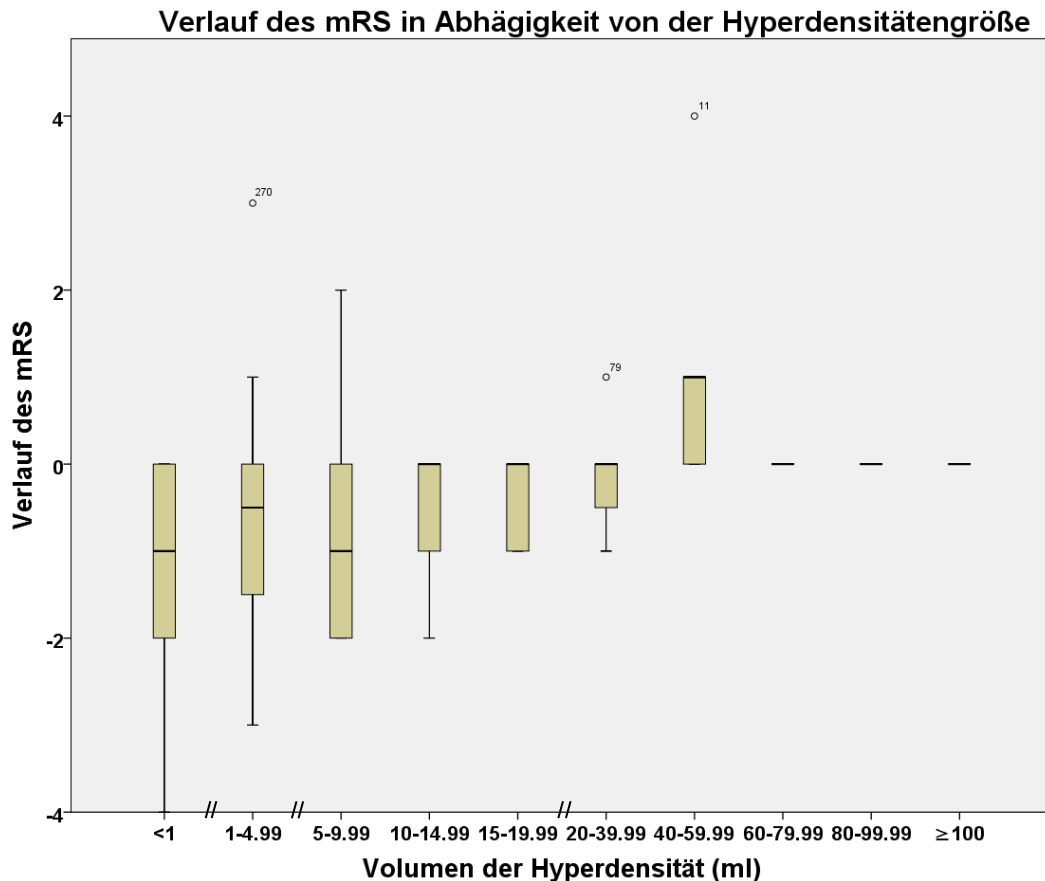


Abb. 17 zeigt den Verlauf des mRS in Abhängigkeit von der Hyperdensitätengröße (in ml). Zur besseren Übersicht wurden Patienten entsprechend der Hyperdensitätengröße in Gruppen zugeordnet. Die Skalierung der Abszisse wurde der Werteverteilung angepasst.

Erwartungsgemäß zeigt sich wie beim NIHSS die Tendenz zu einer geringeren neurologischen Verbesserung bei steigenden Hyperdensitätengrößen. Während bei Patienten mit kleinen Hyperdensitäten häufig noch Verbesserungen des mRS um zwei oder mehr Punkte zu beobachten sind, kommen solche Verbesserungen bei Volumina von mehr als 10 ml nur selten vor.

Die Regressionsgerade für den Zusammenhang zwischen Hyperdensität und mRS-Verlauf kann mit $F(104)=0,88-0,02x$ ($p < 0,01$; $n=104$) beschrieben werden.

Damit wäre ab einem Hyperdensitätenvolumen von 44 ml nicht mehr mit einer Verbesserung des mRS zu rechnen.

Bei den untersuchten Patienten lag das letzte Volumen, bei dem sich der mRS eines Patienten noch verbesserte, bei 36,16 ml.

Auffällig ist, dass die Größe der Hyperdensitäten in der Aspirationsgruppe erneut stärker mit einem schlechteren neurologischen *Outcome* assoziiert ist als in der Stent-Retriever-Gruppe. Dies spiegelt sich in der Regressionsgleichung mit $F(16)=1,37-0,09x$ ($p = 0,03$) wider. Die Korrelation zwischen Hyperdensitätengröße und der Verbesserung des mRS ist wie in der zuvor für den NIHSS berechneten Korrelation moderat stark ($r=-0,28$; $p=0,005$; $n=104$).

Insgesamt lässt sich der Einfluss intraparenchymaler Hyperdensitäten wie folgt zusammenfassen:

Das Auftreten kleiner Hyperdensitäten im Bereich des Infarktes scheint im Gegensatz zu größeren Hyperdensitäten, die aufgrund ihres raumfordernden Effekts die Funktion des primär noch intakten Parenchyms beeinträchtigen, nur wenig relevant für das funktionelle *Outcome* zu sein. Auch ein schwächerer unmittelbarer Effekt trägt vermutlich zu der geringeren funktionellen Beeinträchtigung bei kleinen Hyperdensitäten bei.

3.2.3 Einfluss subarachnoidaler Hyperdensitäten auf das funktionelle *Outcome*

Wie im Abschnitt „Subarachnoidale Hyperdensitäten“ gezeigt, lag die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten ($n=57$) nach Stent-Retriever-Einsatz höher als nach alleiniger Aspiration (17,71% vs. 10,91%). Hyperdensitäten im Bereich des Infarktareals (50,88%) kamen etwa so häufig vor wie Hyperdensitäten, die sich über das Infarktareal hinaus erstreckten (49,12%).

Abhängig von der Lokalisation subarachnoidaler Hyperdensitäten variierte der klinisch-neurologische Verlauf der Patienten deutlich:

Der neurologische Zustand von Patienten mit lokalen subarachnoidalen Hyperdensitäten verbesserte sich im Verlauf um durchschnittlich $5,17 \pm 4,59$ NIHSS- und um $0,88 \pm 1,30$ mRS-Punkte. Patienten mit ausgedehnten subarachnoidalen Hyperdensitäten zeigten deutlich schlechtere neurologische Verläufe [Verbesserung des NIHSS ($n=35$): $2,67 \pm 4,14$; mRS ($n=42$): $0,18 \pm 1,19$].

Im Mann-Whitney-U Test zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied im neurologischen Verlauf von Patienten mit lokalen und ausgedehnten subarachnoidalen Hyperdensitäten (NIHSS: $U=102,00$; $z=-1,26$; $p=0,21$ ($n=35$); mRS: $U=152,50$; $z=-1,60$; $p=0,11$ ($n=42$)).

Dass an dieser Stelle kein signifikanter Unterschied beschrieben werden kann, liegt höchstwahrscheinlich daran, dass bei den ohnehin wenigen Patienten mit subarachnoidalen Hyperdensitäten häufig einer der neurologischen *Scores* nicht dokumentiert war.

3.2.4 Einfluss kombinierter Hyperdensitäten auf das funktionelle Outcome

In insgesamt 29 Fällen traten Hyperdensitäten mit subarachnoidalem und intraparenchymalem Anteil auf.

Zeigten Patienten kombinierte Hyperdensitäten (NIHSS: $4,47 \pm 5,16$; mRS: $0,60 \pm 1,39$), unterschied sich deren neurologische Entwicklung kaum von der solcher Patienten, die ausschließlich Hyperdensitäten im Subarachnoidalraum zeigten (NIHSS: $4,31 \pm 4,54$, mRS: $0,60 \pm 1,29$).

Eine zusätzliche subarachnoidale Komponente bei Patienten mit intraparenchymalen Hyperdensitäten verändert die neurologische Prognose der Patienten also scheinbar nicht signifikant (NIHSS: $U=147,5$, $z=-0,18$, $p=0,86$; mRS: $U=219,5$, $z=-0,01$, $p=0,99$).

3.2.5 Vergleich des Einflusses von Hyperdensitäten unterschiedlicher Lokalisation auf das funktionelle Outcome

Bei Patienten, deren Kontroll-CTs keine Hyperdensitäten zeigten, verbesserte sich das funktionelle Outcome in unserer Studie mit durchschnittlich $5,83 \pm 5,31$ Punkten im NIHSS (Median: 5; $n=152$) und $1,36 \pm 1,48$ Punkten im mRS am deutlichsten (Median: 1; $n=154$).

Der neurologische Verlauf bei Patienten, in deren Kontroll-CTs intraparenchymale Hyperdensitäten auftraten, fiel mit einer Verbesserung um lediglich $2,83 \pm 5,58$ (Median: 3) Punkte im NIHSS und $0,67 \pm 1,22$ (Median: 0) Punkte im mRS signifikant geringer aus [NIHSS: $U=4486,5$; $z=-3,42$; $p<0,01$; mRS: $U=5037,5$; $z=-2,93$; $p<0,01$].

Zwischen Patienten mit subarachnoidalen Hyperdensitäten [NIHSS= $4,17 \pm 4,02$ (Median: 4); mRS= $0,59 \pm 1,22$ (Median: 0)] und Patienten ohne Hyperdensitäten ergab sich in der Verbesserung des mRS, nicht aber in der Verbesserung des NIHSS, ein signifikanter Unterschied [NIHSS: $u=1147,5$; $z=-1,12$, $p=0,26$; mRS: $u=1214,5$; $z=-2,22$, $p=0,03$]. Die beiden Gruppen unterscheiden sich aber sowohl in ihrem mRS-, als auch in ihrem NIHSS-Verlauf deutlich voneinander. Die fehlende Signifikanz im Unterschied der NIHSS-Verläufe ist daher wahrscheinlich einem statistischen Effekt durch die niedrige Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten geschuldet.

Das gleiche trifft auf die Patienten zu, bei denen Hyperdensitäten zeitgleich eine intraparenchymale- und eine subarachnoidale Komponente aufwiesen [NIHSS: $u=1083$; $z=-1,10$, $p=0,27$; mRS: $u=1122$; $z=-2,04$, $p=0,04$].

Die Tabellen 5 und 6 fassen die Vergleiche zwischen Patienten mit Hyperdensitäten in verschiedenen Lokalisationen und Patienten ohne Hyperdensität zusammen.

Tabelle 5 unterstreicht dabei den ähnlich ausgeprägten Einfluss von subarachnoidalen und kombinierten Hyperdensitäten auf die neurologische Entwicklung.

Vergleich des neurologischen Verlaufes von Patienten mit- und ohne Hyperdensitäten								
	Lokalisation der Hyperdensität							
	ohne (n=176)		intraparenchymal (n=109)*		subarachnoidal (n=28)*		kombiniert (n=29)	
	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD
	tt		tt		tt		tt	
NIHSS	-5,83	5,31	-2,83	5,58	-4,17	4,02	-4,47	5,16
mRS	-1,36	1,48	-0,67	1,22	-0,59	1,22	-0,60	1,39

Tabelle 5 fasst den durchschnittlichen neurologischen Verlauf (NIHSS/mRS) von Patienten ohne bzw. mit Hyperdensitäten zwischen Aufnahme und Entlassung zusammen.

*Fälle mit intraparenchymalen und subarachnoidalen Hyperdensitäten wurden in die Gruppe „kombiniert“ eingeordnet. (SD=Standardabweichung)

Zwischen den Patientengruppen mit Hyperdensitäten besteht – unabhängig von Lokalisation oder Kombination - kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der neurologischen Scores im Kruskal-Wallis-Test (NIHSS: $X^2=1,19$, $p=0,55$; mRS: $X^2=0,53$, $p=0,77$).

Vergleich des neurologischen Verlaufes zwischen Patienten mit- und ohne Hyperdensität			
Lokalisation der Hyperdensität	Score	p	Differenz zu Patienten ohne Hyperdensität (Punkte)
Intraparenchymal	NIHSS	<0,01	3,00
	mRS	<0,01	0,69
Subarachnoidal	NIHSS	n.s.	1,66
	mRS	0,03	0,77
Kombiniert	NIHSS	n.s.	1,36
	mRS	0,04	0,76

Tabelle 6 fasst den Vergleich zwischen Patienten mit Hyperdensitäten verschiedener Lokalisation und Patienten ohne Hyperdensitäten hinsichtlich des neurologischen Verlaufes zusammen. Die Patienten ohne Hyperdensitäten dienen als Referenzgruppe, da diese den besten klinischen Verlauf zeigten.

Zusammenfassend lässt sich zum Einfluss von Hyperdensitäten sagen, dass während intraparenchymale Hyperdensitäten das *Outcome* häufig relevant beeinflussen, subarachnoidale Hyperdensitäten bis zu einem gewissen Ausmaß weniger relevant für das *Outcome* zu sein scheinen.

3.3 Einflüsse auf den neurologischen Verlauf von Patienten nach interventioneller Therapie

Die in Tabelle 7 dargestellte lineare Regression beschreibt den Einfluss verschiedener Faktoren auf die neurologische Entwicklung in Form des NIHSS-Verlaufes. Etwa 31% der Entwicklung des NIHSS lassen sich durch die in Tabelle 7 aufgeführten Faktoren erklären ($R=0,60$; $R^2=0,36$; adjustiertes $R^2=0,31$; $p<0,01$).

Einfluss von Patientenfaktoren auf die funktionelle Verbesserung nach interventioneller Therapie				
	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% KI	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter in Jahren	-0,06	0,033	-0,118	-0,005
Geschlecht (weiblich)	0,2	0,785	-1,247	1,648
NIHSS bei Aufnahme	0,43	0,000	0,299	0,570
Strombahn (hintere)	1,04	0,377	-1,281	3,364
Zeit seit Onset	0,00	0,285	-0,001	0,005
Gerinnungshemmung	-0,55	0,443	-1,948	0,855
Diabetes mellitus	-0,99	0,237	-2,643	0,658
Arterieller Hypertonus	-0,38	0,696	-2,282	1,526
Hyperlipidämie	-0,12	0,866	-1,472	1,241
Behandlung (Sr.)	0,22	0,816	-1,672	2,119
Durchleuchtungszeit (min)	-0,13	0,000	-0,178	-0,073
Thrombolyse	0,57	0,419	-0,825	1,972
Hyperdensitätenvolumen	-0,13	0,000	-0,200	-0,060
Subarachnoidale Hyperdensität	0,32	0,750	-1,700	2,350
Konstante	6,48	0,010	1,589	11,361

Tabelle 7 zeigt eine lineare Regression, anhand derer der Einfluss verschiedener Faktoren auf das funktionelle Outcome (NIHSS) beschrieben werden kann. Subarachnoidale Hyperdensitäten, Gerinnungshemmung, Thrombolyse, die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Behandlungsmethode (Sr.=Stent-Retriever), sowie die Strombahn (hintere) und das Geschlecht (weiblich) fließen als binäre Faktoren ein (0=unzutreffend, 1=zutreffend). (KI=Konfidenzintervall)

Der Einfluss des Alters wirkt auf den ersten Blick mit $B=-0,06$ wenig relevant für den neurologischen Verlauf ($p=0,03$).

Es sollte jedoch bedacht werden, dass der Regressionskoeffizient B mit dem Lebensalter (in Jahren) multipliziert werden muss, um den Einfluss auf den neurologischen Verlauf eines Patienten abzuschätzen. Mit jedem Jahr, das ein Patient älter wird, sinkt so die zu erwartende Verbesserung des NIHSS nach der Behandlung um den Wert 0,06.

Der Einfluss des Alters ist also trotz eines niedrigen Regressionskoeffizienten relevant für die neurologische Entwicklung, schließlich lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 72,13 Jahren.

Einen wichtigen Faktor für die neurologische Entwicklung stellt neben dem Patientenalter die vor der Intervention bestimmten NIHSS-Wert dar.

So gehen hohe (vor der Intervention bestimmte) NIHSS-Werte mit einer signifikant ($p < 0,01$) größeren Verbesserung des NIHSS im Verlauf einher.

Das bedeutet jedoch nicht, dass am Ende auch das neurologische *Outcome* an sich besser wird, sondern eher, dass bei initial schwer betroffenen Patienten größeres Verbesserungspotential besteht als bei weniger schwer betroffenen Patienten. Für jeden Punkt auf der NIHSS-Skala, mit dem ein Patient vor der Intervention bewertet wurde, steigt in dem Regressionsmodell der Wert für die Verbesserung im NIHSS nach Behandlung um 0,43 an.

Während die Behandlungsmethode in der berechneten Regression zunächst keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des NIHSS zeigt ($B=0,22$; $p=0,82$), beeinflusst die Durchleuchtungsdauer die neurologische Zustandsverbesserung hochsignifikant ($B=-0,13$; $p < 0,01$), wobei sich das vorhergesagte *Outcome* der Patienten mit jeder Minute Durchleuchtungszeit um 0,13 Punkte verschlechtert.

Begründen lässt sich der Einfluss der Durchleuchtungszeit wie folgt:

Bei einer langen Durchleuchtungsdauer ist davon auszugehen, dass es sich um eine schwierige Intervention handelt. Das Risiko für Komplikationen ist konsekutiv erhöht. Weiterhin verzögert sich die Zeit bis zur Rekanalisation. Ein schlechteres klinisches Resultat ist die Konsequenz.

Die Durchleuchtungszeiten waren in unserer Untersuchung nach Aspirations-Thrombektomien deutlich kürzer als nach Stent-Retriever-Einsatz (s. Deskriptiver Gruppenvergleich). Deswegen wäre trotz des Ergebnisses aus Tabelle 7 ein indirekter Einfluss der Behandlungsmethode auf die neurologische Entwicklung denkbar, der aber in dieser Regression der Durchleuchtungszeit zugeschrieben würde.

Daher wurde eine Regression mit den gleichen Variablen wie in Tabelle 7 durchgeführt, diesmal jedoch ohne die Durchleuchtungszeit als eigenständigen Faktor zu berücksichtigen ($R=0,52$, $R^2=0,28$, adjustiertes $R^2=0,22$, $p<0,01$, $F=5,33$).

Die Auswirkungen der unterschiedlichen Durchleuchtungszeiten von Aspirations- und Stent-Retriever-Gruppe fließen daher in der neuen Regression in den Punkt „Behandlungsgruppe“ ein. Es lässt sich jedoch weiterhin kein signifikanter Unterschied durch die gewählte Behandlungsmethode nachweisen ($p=0,64$).

Der Einfluss von Hyperdensitäten auf das *Outcome* hängt stark von deren Lokalisation ab: Intraparenchymale Hyperdensitäten verschlechtern den neurologischen Verlauf um 0,13 NIHSS-Punkte pro Milliliter ($p < 0,01$), während subarachnoidale Hyperdensitäten keinen signifikanten Einfluss haben ($p=0,75$, $B=0,32$).

Letzteres ist auf den ersten Blick überraschend, da die vorherigen Untersuchungen einen relevanten negativen Einfluss subarachnoidaler Hyperdensitäten auf das *Outcome* suggeriert hatten. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Analysen lassen sich aber darin begründen, dass die Regression, im Gegensatz zum eindimensionalen Vergleich von Patienten mit- und ohne subarachnoidale Hyperdensitäten, die Wechselwirkung aller eingebrachten Faktoren berücksichtigt.

Alle übrigen Analysen (s. Tabelle 7) erreichten nicht das Signifikanzniveau.

3.4 Einflussfaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf die Inzidenz postinterventioneller intraparenchymaler Hyperdensitäten abschätzen zu können, wurde eine logistische Regression mit den Einflussfaktoren aus der untenstehenden Tabelle (Tabelle 8) berechnet ($p < 0,01$; Nagelkerksches $R^2=0,17$; Hosmer-Lemeshow Test: $p=0,45$, $\chi^2=7,88$). Anhand der ausgewerteten Faktoren wird, bezogen auf die untersuchten Patientengruppe, in 64,8% der Fälle korrekt vorhergesagt, ob eine intraparenchymale Hyperdensität auftreten wird.

Die Regression soll helfen, Risikofaktoren für das Auftreten intraparenchymaler Hyperdensitäten zu identifizieren.

Einfluss von Patientenfaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten				
	RegressionskoeffizientB	Exp (B)	Wald	Signifikanz
Alter in Jahren	-0,026	0,974	5,761	0,016
Geschlecht (weiblich)	-0,539	0,583	3,572	0,059
NIHSS bei Aufnahme	0,022	1,022	0,747	0,387
Strombahn (hintere)	-2,323	0,098	12,824	0,000
Zeit seit Onset	0,000	1,000	0,185	0,667
Arterieller Hypertonus	0,486	1,626	1,633	0,201
Hyperlipidämie	-0,562	0,57	4,401	0,036
Diabetes Mellitus	-0,396	0,673	1,274	0,259
Gerinnungshemmung	0,123	1,131	0,192	0,661
Thrombolyse	-0,101	0,904	0,1	0,751
Behandlung (Sr.)	0,235	1,265	0,399	0,528
Durchleuchtungszeit (min)	0,015	1,015	2,945	0,086
Konstante	1,545	4,689	2,828	0,093

Tabelle 8 beschreibt den Einfluss verschiedener Patientenfaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten in Form einer logistischen Regression. Die Faktoren Thrombolyse, Gerinnungshemmung, die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Behandlungsmethode (Sr.=Stent-Retriever) sowie die Strombahn (hintere) und das Geschlecht (weiblich) fließen als binäre Faktoren ein (0=unzutreffend, 1=zutreffend).

Zunächst soll der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten evaluiert werden.

Obwohl jeder dieser Faktoren mit einer geschädigten Gefäßstruktur assoziiert ist, liegt die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten bei Patienten mit Hyperlipidämie niedriger als bei Fettstoffwechselgesunden (Exp (B)= 0,57; $p=0,04$).

Laut Regression ist bei Patienten mit Hyperlipidämie annähernd mit einer Halbierung des Risikos für intraparenchymale Hyperdensitäten zu rechnen.

Tatsächlich lag die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten bei Patienten ohne Hyperlipidämie bei ungefähr 47,2%, während sie bei Patienten mit Hyperlipidämie deutlich niedriger war (33,1%).

Überraschenderweise sinkt auch mit zunehmendem Alter die Odds, nach interventioneller Therapie eine intraparenchymale Hyperdensität zu entwickeln um ca. 2,5% pro Lebensjahr (Exp (B)=0,98; p=0,02; Durchschnittsalter bei Auftreten von Hyperdensitäten 70,94 vs. 72,90 bei Patienten ohne Hyperdensitäten).

Auch die Frage, in welcher Strombahn (vordere vs. hintere Strombahn) die Intervention durchgeführt wurde, ist relevant für die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten: Befand sich der Verschluss in der hinteren Strombahn, so sank die Odds, nach der Intervention eine Hyperdensität zu entwickeln um etwa 90% ($p < 0,01$; Exp (B)=0,10). Eine Auswertung der Patienten mit Verschluss in der hinteren Strombahn zeigt hierzu, dass die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten bei diesen Patienten mit 17,50% (n=40) deutlich unter der Inzidenz der Gesamtheit lag (40,35 %).

Der Faktor „Durchleuchtungszeit“ wurde in der vorherigen Regression zum Einfluss auf den neurologischen Verlauf bereits thematisiert. Hier soll er aufgrund der knapp verpassten Signifikanz ($p=0,09$) nur kurz als möglicher Einflussfaktor erwähnt werden.

Die anderen untersuchten Faktoren zeigten keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten.

3.5 Einflussfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten

Im Folgenden wird die Auswirkung möglicher Einflussfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten diskutiert.

Zu diesem Zweck wurde wie in der vorherigen Analyse eine logistische Regression berechnet (s. Tabelle 9, $p < 0,01$; Nagelkerksches $R^2=0,25$; Hosmer-Lemeshow Test: $p=0,29$; $X^2=9,61$).

Bezogen auf die untersuchten Patientengruppe kann anhand dieser in 83,6% der Fälle korrekt vorhergesagt werden, ob eine subarachnoidale Hyperdensität auftreten wird. Wie in der vorherigen Regression geht es aber primär um die Identifikation von Risikofaktoren und nicht darum, das Risiko für das Auftreten einer Hyperdensität einzuschätzen.

Einfluss von Patientenfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten				
	Regressionskoeffizient B	Exp (B)	Wald	Signifikanz
Alter in Jahren	0,016	1,016	0,690	0,406
Geschlecht (weiblich)	-0,173	0,841	0,142	0,707
NIHSS bei Aufnahme	-0,075	0,928	3,092	0,079
Strombahn (hintere)	-1,875	0,153	2,962	0,085
Zeit seit Onset	-0,003	0,997	1,896	0,169
Arterieller Hypertonus	0,738	2,093	1,314	0,252
Hyperlipidämie	-1,111	0,329	6,871	0,009
Diabetes Mellitus	-0,039	0,961	0,006	0,940
Gerinnungshemmung	-0,192	0,825	0,180	0,671
Thrombolyse	-0,308	0,735	0,254	0,615
Behandlung (Sr.)	0,507	1,660	0,506	0,477
Durchleuchtungszeit (min)	0,047	1,048	10,918	0,001
Konstante	-2,189	0,112	1,545	0,214

Tabelle 9 beschreibt den Einfluss verschiedener Patientenfaktoren auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten in Form einer logistischen Regression. Die Faktoren Thrombolyse, Gerinnungshemmung, die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Strombahn (hintere), sowie die Behandlungsmethode (Sr.=Stent-Retriever) und das Geschlecht (weiblich) fließen als binäre Faktoren ein (Ja/Nein).

Das Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung erwies sich hinsichtlich der Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten als protektiver Faktor und ist auch signifikant mit einer niedrigeren Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten assoziiert (Exp (B)=0,33; $p < 0,01$). Die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten von Patienten mit (11,45%) und ohne Fettstoffwechselstörung (21,51%) unterschied sich deutlich ($X^2=0,47$, $p=0,01$).

Erwartungsgemäß stieg die Wahrscheinlichkeit, nach der Intervention subarachnoidale Hyperdensitäten zu entwickeln, mit zunehmender Durchleuchtungsdauer. (Exp (B)=1,05; $p < 0,01$).

Ein Einfluss der Lokalisation des Gefäßverschlusses (vordere vs. hintere Strombahn, Exp (B)=0,15; $p=0,09$) und hoher NIHSS-Werte vor der Intervention (Exp (B)=0,93; $p=0,08$) lässt sich in der berechneten Regression zwar nicht belegen, wäre aber aufgrund der (durch die niedrige Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten bedingten) reduzierten statistischen Aussagekraft denkbar. So traten etwa nach 18,8% der Thrombektomien in der vorderen Strombahn Hyperdensitäten auf, während dies nur in 5,0% der Thrombektomien der hinteren Strombahn der Fall war.

Für keine der anderen Variablen konnte ein relevanter Effekt auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten gezeigt werden.

3.6 Einflussfaktoren auf die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten

In den vorausgegangenen Analysen wurde der Einfluss potentiell relevanter Patienten- und Behandlungsfaktoren auf die Inzidenz intraparenchymaler und subarachnoidaler Hyperdensitäten untersucht.

Nun soll untersucht werden, welche der Faktoren die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten relevant beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde die in Tabelle 10 dargestellte lineare Regression berechnet.

Dabei ist die gesamte Aussagekraft der Regression stark eingeschränkt ($R=0,28$; $R^2=0,08$; korrigiertes $R^2=0,04$, $F=1,94$; $p=0,03$).

Einfluss von Patientenfaktoren auf die Hyperdensitätengröße				
	Regressions- koeffizient B	Signifikanz	95% KI	
			Untergrenze	Obergrenze
Konstante	4,182	0,731	-19,744	28,109
Alter in Jahren	-0,075	0,597	-0,355	0,204
(weibliches) Geschlecht	0,302	0,936	-7,051	7,655
NIHSS bei Aufnahme	0,397	0,225	-0,246	1,040
Strombahn (hintere)	-7,392	0,186	-18,366	3,583
Zeit seit Onset	0,001	0,856	-0,014	0,017
Arterieller Hypertonus	7,735	0,119	-1,998	17,468
Hyperlipidämie	-8,293	0,017	-15,060	-1,525
Diabetes mellitus	-3,274	0,460	-11,988	5,440
Gerinnungshemmung	7,684	0,034	0,571	14,796
Thrombolyse	-7,015	0,089	-15,095	1,066
Behandlung (Sr.)	1,670	0,720	-7,500	10,840
Durchleuchtungszeit (min)	0,107	0,331	-0,109	0,323

Tabelle 10 beschreibt eine lineare Regression, anhand derer der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Volumen intraparenchymaler Hyperdensitäten vorhergesagt werden kann. Die Faktoren Thrombolyse, die kardiovaskulären Risikofaktoren, Gerinnungshemmung, die Strombahn (hintere) sowie das Geschlecht (weiblich) und die Behandlungsmethode (Sr.=Stent-Retriever) fließen als binäre Faktoren ein (0=unzutreffend, 1=zutreffend). (KI=Konfidenzintervall)

Unsere bisherigen Analysen hatten ergeben, dass Störungen des Fettstoffwechsels mit einer geringeren Inzidenz subarachnoidaler- und intraparenchymaler Hyperdensitäten einhergehen. Weiterhin zeigt die Berechnung aus Tabelle 10, dass bei Patienten mit Hyperlipidämien auch kleinere Hyperdensitäten zu erwarten sind als bei Fettstoffwechselgesunden ($B=-8,29$; $p=0,02$; Mittelwert: 10,99 ml vs. 26,55 ml). Dennoch konnte kein Einfluss von Hyperlipidämien auf die neurologische Entwicklung nach der Intervention nachgewiesen werden (s. Tabelle 7; $p=0,87$; subarachnoidale und intraparenchymale Hyperdensitäten als Regressionsfaktoren berücksichtigt).

Weiterhin hatten die bisherigen Untersuchungen gezeigt, dass Patienten unter gerinnungshemmender Therapie kein signifikant erhöhtes Risiko hatten, Hyperdensitäten zu entwickeln.

Die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten hängt allerdings stark davon ab, ob ein Patient während der Intervention unter dem Einfluss von Gerinnungshemmung stand (Exp (B)=7,68; p=0,03, Tabelle 10).

Als negativer prognostischer Faktor für die Hyperdensitätengröße wäre ein arterieller Hypertonus denkbar. Der Einfluss des Faktors Hypertonie ist zwar nicht signifikant mit größeren Hyperdensitäten assoziiert (p=0,12), jedoch wäre der Einfluss bei der Höhe des Regressionskoeffizienten beachtlich (B=7,76, p=0,12). In unserer Studie waren die Hyperdensitäten bei Hypertonikern mit einem durchschnittlichen Volumen von $21,58 \pm 45,65$ ml (Median: 6,65ml) deutlich größer als die der Patienten ohne arterielle Hypertonie ($14,76 \pm 36,64$ ml, Median: 4,11ml).

Keine der weiteren Variablen (einschließlich der Thrombolyse (p=0,09)) beeinflusste die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten signifikant.

3.7 Einfluss von Gerinnungshemmern auf Hyperdensitäten

Während Gerinnungshemmung keinen Einfluss auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensität hat, besteht ein signifikanter Zusammenhang zum Volumen auftretender Hyperdensitäten (s. Tabelle 10).

Besonders relevant ist dabei das gehäufte Auftreten großer Hyperdensitäten: Im Vergleich der Inzidenz von Hyperdensitäten mit einem Volumen von über 40 ml (ab 40 ml Hyperdensitäten-Volumen ergab sich bei Patienten in unserer Studie keine Verbesserung mehr im neurologischen Verlauf) zwischen Patienten mit und ohne Gerinnungshemmung zeigt sich, dass große Hyperdensitäten bei Patienten unter Gerinnungshemmung deutlich häufiger auftreten (7,60% vs. 1,26%; $X^2 = 7,64$; p < 0,01). Diese stellen mutmaßlich das Korrelat raumfordernder Blutungen dar.

In den bisherigen Untersuchungen wurde vereinfachend davon ausgegangen, dass Gerinnungshemmung - unabhängig vom verwendeten Therapeutikum - immer die gleiche Auswirkung auf die Inzidenz von Hyperdensitäten hat. Es ist aber anzunehmen, dass jedes Medikament einen individuellen Einfluss auf die Größe und Inzidenz von Hyperdensitäten hat.

Tabelle 11 beschreibt die Auswirkungen der am häufigsten verwendeten Gerinnungshemmer auf die Inzidenz und Größe von Hyperdensitäten.

Inzidenz und Größe von Hyperdensitäten bei Patienten unter Gerinnungshemmung

Gerinnungs-hemmung	Patienten (n)	Subarachnoidale Hyperdensitäten	Intraparenchym. Hyperdensitäten	Mittelwert (ml)	95% KI (ml)
Keine	162	23 (=14,20%)	54 (=33,33%)	7,49	4,36; 10,63
ASS 100	36	4 (=11,11%)	14 (=38,89%)	19,19	-0,23; 38,61
VKA	31	5 (=16,13%)	14 (=45,16%)	43,98	-18,25; 106,21
NOAK	25	7 (=28,00%)	9 (=36,00%)	13,94	2,69; 25,19
Tirofiban	54	13 (=24,07%)	29 (=53,70%)	20,82	10,75; 30,88

Tabelle 11 beschreibt die Größe (in ml) und Inzidenz von Hyperdensitäten in Abhängigkeit von der Gerinnungshemmenden Medikation (Intraparenchym.=Intraparenchymal; VKA=Vitamin K-Antagonisten; NOAK=Neue orale Antikoagulantien, KI=Konfidenzintervall)

Auffällig ist, dass die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten bei Patienten, die vor dem Schlaganfall ASS 100 einnahmen, am geringsten war. Die niedrigsten Raten intraparenchymaler Hyperdensitäten waren bei Patienten ohne Gerinnungshemmung zu finden, wobei NOAKs die Rate intraparenchymaler Hyperdensitäten von allen genannten Medikamenten am wenigsten erhöhten.

Dadurch, dass die Patienten entsprechend der eingenommenen Substanz kleineren Gruppen zugeordnet werden, sinkt die statistische Sicherheit der Aussagen, die man über die Auswirkung einzelner Substanzen treffen kann.

Die einzige Substanz, für die unter diesen Bedingungen ein Nachweis signifikant größerer intraparenchymaler Hyperdensitäten als bei Patienten ohne Gerinnungshemmung gelingt, ist Tirofiban [7,49 ml vs. 20,82 ml; $p < 0,01$; $r=0,23$]. Mit einem durchschnittlichen Volumen von 20,82 ml sind die durchschnittlichen Hyperdensitäten unter Tirofiban-Einnahme allerdings immernoch so klein, dass sie das neurologische *Outcome* kaum relevant beeinträchtigen.

Hinsichtlich Tirofiban sollte berücksichtigt werden, dass es entsprechend der strengen Indikation fast nur eingesetzt wird, wenn eine Stent-Implantation die Gabe erforderlich macht. Stents wurden bei den untersuchten Patienten nur bei Beteiligung großer Gefäße der vorderen Strombahn (ACI oder M1) eingesetzt.

Der Einfluss von Tirofiban lässt sich hier also nicht klar von der Tatsache, dass regelhaft große Gefäße verschlossen waren und Stents eingebracht wurden, abgrenzen.

Bezogen auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten unterscheiden sich die Gruppen (Patienten ohne Gerinnungshemmung inbegriffen) im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant ($X^2=7,12$; $p=0,31$).

Generell lässt sich feststellen, dass wenn es zu Hyperdensitäten kam, diese unter Gerinnungshemmern deutlich größer waren [27,05 ml vs. 7,49 ml ($u=1252,00$; $z=-3,41$, $p<0,01$)]. Ein klinisches Korrelat in Form einer geringeren neurologischen Verbesserung bei Patienten nach der Intervention fand sich in der hierfür berechneten Regression jedoch nicht (s. Tabelle 7).

3.8 Fazit - Einflüsse auf Größe und Inzidenz von Hyperdensitäten und deren Auswirkungen

Letztlich ließ sich in den zuvor beschriebenen Analysen nur für wenige Faktoren ein signifikanter Einfluss auf die Inzidenz oder die Größe von Hyperdensitäten nachweisen. Dies ist bei einigen Faktoren vermutlich der relativ kleinen Stichprobengröße geschuldet.

Ein hohes Patientenalter war in unserer Untersuchung überraschenderweise mit einer geringeren Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten assoziiert.

Dennoch ging ein höheres Alter mit einem geringeren neurologischem Verbesserungspotential nach der Intervention einher (NIHSS).

Patienten mit hohen initialen NIHSS-Werten zeigten ein größeres Verbesserungspotential im Verlauf, während sich bei Patienten mit steigender Hyperdensitätengröße deutlich weniger günstige Verläufe zeigten.

Bei langen Durchleuchtungszeiten - einem möglichen Hinweis auf komplexe oder frustrane Thrombektomien - traten vermehrt subarachnoidale Hyperdensitäten auf. Passend dazu gingen lange Durchleuchtungsdauern auch mit einer geringeren neurologischen Verbesserung einher.

Nach mechanischer Rekanalisation der hinteren Strombahn kam es signifikant seltener zu intraparenchymalen Hyperdensitäten als in der vorderen Strombahn.

Falls Hyperdensitäten auftraten, so waren diese unter Gerinnungshemmung regelmäßig größer als bei Patienten ohne Gerinnungshemmung.

Die Auswirkung von Fettstoffwechselstörungen ist bemerkenswert:

Die Größe und Inzidenz von Hyperdensitäten (sowohl intraparenchymal, als auch subarachnoidal) bei Patienten mit Hyperlipidämie waren signifikant niedriger, obwohl zuvor eher von einem ungünstigen Effekt durch Fettstoffwechselstörungen ausgegangen worden war.

Trotz des günstigen Einflusses auf die Inzidenz und Größe von Hyperdensitäten ließ sich kein signifikanter Nachweis eines besseren Verlaufes im NIHSS erbringen.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der durchgeführten Analysen vermittelt Tabelle 12.

Übersicht signifikanter Einflüsse auf Hyperdensitäten und die neurologische Entwicklung				
	Neurologische Verbesserung	Inzidenz intraparenchymal	Inzidenz subarachnoidal	Größe der Hyperdensität
Alter (in Jahren)	↓	↓	-	-
Geschlecht (weiblich)	-	-	-	-
NIHSS bei Aufnahme	↑	-	-	-
Behandlung (Stent-Retriever)	-	-	-	-
Zeit seit <i>onset</i> (in Minuten)	-	-	-	-
Durchleuchtungszeit (in Minuten)	↓	-	↑	-
arterielle Hypertonie	-	-	-	-
Diabetes Mellitus	-	-	-	-
Hyperlipidämie	-	↓	↓	↓
Gerinnungshemmung	-	-	-	↑
Thrombolyse	-	-	-	-
Strombahn (hintere)	-	↓	-	-
Volumen d. Hyperdensität (in ml)	↓	Nicht untersucht		
Subarachnoidale Hyperdensität	-	Nicht untersucht		

Tabelle 12 fasst alle signifikanten Einflüsse aus den Regressionen bezüglich Inzidenz intraparenchymaler- und subarachnoidaler Hyperdensitäten, sowie der Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten und der neurologischen Entwicklung zusammen.

4. Diskussion

4.1 Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten

Insgesamt traten in der untersuchten Patientengruppe 109 ausschließlich intraparenchymale (31,87%), 28 ausschließlich subarachnoidale (8,18%) und 29 kombinierte Hyperdensitäten auf (8,48%).

In der Literatur finden sich hinsichtlich der Inzidenz von Hyperdensitäten nach mechanischer Thrombektomie schwankende Zahlen. Die angegebenen Inzidenzen reichen dabei von 31,25% (Hyperdensitäten jeglicher Lokalisation, Parilla *et al.*)⁽⁷⁰⁾ bis zu Werten um 60% (ausschließlich intraparenchymale Hyperdensitäten, Nikoubashman *et al.*)⁽⁷¹⁾. Diese Divergenz lässt sich vor allem durch das methodische Vorgehen in den Studien erklären. Beispielsweise wurden die Kontrolluntersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt und in der Studie von Nikoubashman *et al.* wurden nur Patienten nach Thrombektomien in der vorderen Strombahn untersucht.⁽⁷¹⁾

Unter Berücksichtigung aller Lokalisationen beträgt die Inzidenz von Hyperdensitäten in unserer Studie etwa 48,5%. Damit entsprechen unsere Ergebnisse der aktuellen Studienlage und sind bezüglich der ermittelten Inzidenz zwischen den zuvor erwähnten Studien einzuordnen.

4.1.1 Intraparenchymale Hyperdensitäten

In unserer Studie stellten wir keinen Unterschied im Auftreten intraparenchymaler Hyperdensitäten zwischen Aspirations- (40,00%) und Stent-Retriever-Gruppe (40,42%) fest. Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit denen der ASTER Studie, welche u.a. die Inzidenz intraparenchymaler Blutungen nach Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie verglich (bisher wurde kein Vergleich der Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten publiziert, Stand 07.08.19). Bei etwas höheren Inzidenzen als in unserer Studie (Asp.: 46,3%; Sr.: 46,2%) fand sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.⁽⁴⁹⁾

Das Volumen der Hyperdensitäten unterschied sich in unserer Studie nicht signifikant zwischen den Interventionsgruppen, obwohl die Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Thrombektomie durchschnittlich etwas größer waren (21,67 ml vs. 13,37 ml; $p=0,89$). Der Vergleich des medianen Hyperdensitätenvolumen legt aber nahe, dass die Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten aus dem statistischen Effekt einzelner Ausreißer in der Stent-Retriever-Gruppe resultieren (vgl. Abb. 12; Median nach Asp.: 5,63 ml vs. Median nach Sr.: 6,19 ml).

Dass sich die Behandlungsmethoden hinsichtlich des Auftretens intraparenchymaler Hyperdensitäten nicht signifikant unterscheiden, ist am ehesten darin zu begründen, dass das Auftreten intraparenchymaler Hyperdensitäten nach der Intervention in den meisten Fällen als Korrelat einer gestörten Blut-Hirn-Schranke zu werten ist.⁽⁷²⁾

Eine solche Schrankenstörung tritt jedoch bei Aspirations- und Stent-Retriever-Patienten gleichermaßen auf, da sie primär auf die ischämische Schädigung des Gefäßes und nicht auf den Einfluss der Intervention auf das Gefäß zurückzuführen ist.

4.1.2 Subarachnoidale Hyperdensitäten

Die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten lag in unserer Studie bei 17,71% nach Stent-Retriever-Thrombektomie und bei 10,91% nach Aspirations-Thrombektomie. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 10,6% (Prothmann *et al.*)⁽⁷³⁾ und 24% (Nikoubashman *et al.*, hier wurde allerdings nur auf Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Thrombektomie untersucht).⁽⁷⁴⁾

Im Gegensatz zum Auftreten intraparenchymaler Hyperdensitäten fand sich in unserer Studie ein –wenn auch nicht signifikanter- Unterschied in der Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten zwischen den beiden Verfahren; nach Stent-Retriever-Thrombektomien entwickelten sich etwas häufiger Hyperdensitäten (17,71% vs. 10,91%; $p=0,21$).

Die Studienlage hinsichtlich des Auftretens subarachnoidaler Hyperdensitäten bzw. Blutungen nach Thrombektomien ist weiterhin unklar:

Während einige große Studien wie die ASTER-Studie keinen relevanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz postinterventioneller Subarachnoidalblutungen fanden⁽⁴⁹⁾, beschrieben andere Studien signifikant häufiger Subarachnoidalblutungen nach Verwendung von Stent-Retrievern.^{(52) (75)}

Höhere Inzidenzen subarachnoidaler Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Thrombektomie ließen sich dadurch erklären, dass das bereits ischämisch geschädigte Gefäß durch den direkten Kontakt mit dem Stent-Retriever mechanisch deutlich stärker beansprucht wird, als durch eine Aspirations-Thrombektomie. Diese Mehrbeanspruchung lässt sich im Tiermodell auch histologisch nachweisen: Zwar stellten beide Verfahren eine Belastung für das Gefäß dar, allerdings waren die Schäden an den Gefäßen nach Thrombektomien mit einem Stent-Retriever, insbesondere am Endothel, größer.⁽⁷⁶⁾

Um abschließende Aussagen zu der Frage nach subarachnoidalen Hyperdensitäten nach Thrombektomien treffen zu können, werden weitere Untersuchungen benötigt.

Die Behandlungsgruppen in unserer Studie unterschieden sich nicht in der Lokalisation bzw. dem Ausmaß der subarachnoidalen Hyperdensitäten (lokal vs. ausgedehnt).

4.2 Einflüsse auf Inzidenz und Ausmaß von Hyperdensitäten

4.2.1 Einflüsse auf die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten

In unserer Untersuchung entwickelten Patienten mit Hyperlipidämie (33,1 vs. 47,2%), Patienten mit Gefäßverschlüssen der hinteren Strombahn (17,5% vs. 44,0%) und ältere Patienten (Durchschnittsalter 72,90 vs. 70,94 Jahre) signifikant seltener intraparenchymale Hyperdensitäten.

Die niedrigere Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten bei Patienten mit Hyperlipidämie könnte über folgende Mechanismen erklärt werden:

Zum einen könnte die Hyperlipidämie selbst das seltenere Auftreten von Hyperdensitäten begründen: Bei Patienten mit erhöhten Cholesterol-Werten (insbesondere bei hohen LDL-Werten) wurden nach thrombolytischer Schlaganfallbehandlung seltener symptomatische intrakranielle Blutungen und hämorrhagische Transformation des Infarktes beobachtet, als bei Patienten mit niedrigeren Cholesterol-Werten.^(77, 78) Sogar ein besseres neurologisches

Outcome wurde Patienten mit hohen LDL-Werten in einigen Studien attestiert. ⁽⁷⁹⁾ Grund für diese Ergebnisse könnte ein höherer Bedarf an Cholesterin in den Hirngefäßen sein, um die Integrität der Gefäßwand zu erhalten. ⁽⁸⁰⁾ Tierversuche konnten zeigen, dass Hirngefäße morphologisch und metabolisch anders auf hohe Mengen Cholesterin im Blut reagieren, als die Blutgefäße in anderen Körperregionen. Hirngefäße spielen also eine Sonderrolle bezüglich ihres Fettstoffwechsels, die auch die niedrigere Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten erklären könnte. ⁽⁸¹⁾ Obgleich die Mehrzahl der Studien von einem signifikanten Einfluss der Cholesterin-Werte ausgeht, gibt es auch Studien, in denen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. ⁽⁸²⁾

Ein alternativer Erklärungsansatz ist, dass nicht die Hyperlipidämie selbst, sondern die Medikation von Patienten mit Hyperlipidämie verantwortlich für die niedrigere Inzidenz ist. Insbesondere Statine - die Substanzgruppe der ersten Wahl bei Hyperlipidämie - könnten die Inzidenz von Hyperdensitäten über einen ihrer pleiotropen Effekte beeinflussen.

Bisherige Studien legen allerdings nahe, dass Statine mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für intrakranielle Blutungen einhergehen ^(83, 84), obgleich das neurologische *Outcome* in Studien bisweilen besser ausfiel als bei Patienten ohne Statineinnahme. ⁽⁸⁵⁾ Die Studienlage bezüglich der Inzidenz intrakranieller Blutungen unter Statinen ist jedoch widersprüchlich ^{(86) (87)} und zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studie, die den Einfluss von Statinen auf Hyperdensitäten nach interventioneller Schlaganfalltherapie untersucht (Stand 08.08.19).

Weitere Studien müssten durchgeführt werden, um den Einfluss von Hyperlipidämie und Statineinnahme auf die Inzidenz von intrakraniellen Hyperdensitäten bzw. Blutungen nach interventioneller Therapie abschließend beurteilen zu können.

Eine weitere Möglichkeit das seltenere Auftreten von Hyperdensitäten bei Patienten mit Hyperlipidämie zu erklären ist, dass bei Patienten ohne Fettstoffwechselstörung andere Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie bei der Entstehung des Schlaganfalls im Vordergrund standen. Die beispielsweise durch einen Hypertonus vorgeschädigte Gefäßwand (bei der Hypertonie wird die Gefäßwand mechanisch stärker beansprucht als bei einer Hyperlipidämie) könnte bei der Intervention anfälliger für Gefäßschäden sein und Kontrastmittel oder Blut folglich leichter aus dem Gefäß austreten.

Die Hyperlipidämie wäre dann also nicht als protektiver Faktor zu betrachten, sondern das Fehlen anderer Schlaganfallursachen (die das Auftreten von Hyperdensitäten begünstigen) würde zu einer geringeren Inzidenz an Hyperdensitäten bzw. Blutungen führen.

Die von uns beschriebenen Unterschiede in der Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten zwischen vorderer und hinterer Strombahn decken sich mit den Ergebnissen aktueller Studien. Nach Thrombolyse traten in Studien sowohl symptomatische intrakranielle Blutungen ⁽⁸⁸⁾, als auch intrakranielle Blutungen im allgemeinen (unabhängig von deren klinischer Auswirkung) ⁽⁸⁹⁾ deutlich seltener in der hinteren als in der vorderen Strombahn auf.

Bezüglich des Auftretens von Blutungen in der hinteren Strombahn nach mechanischer Rekanalisation gibt es bisher nur wenige Daten. Erste Studien, die Unterschiede zwischen Thrombektomien der vorderen und hinteren Strombahn untersuchten, fanden bei gleicher Inzidenz subarachnoidaler Blutungen signifikant häufiger symptomatische intrakranielle Blutungen in der vorderen Strombahn.⁽⁹⁰⁾

Einen Erklärungsansatz für die niedrigere Inzidenz von Blutungen in der hinteren Strombahn bieten die (verglichen mit Infarkten der vorderen Strombahn) im Durchschnitt kleineren Infarkt-Volumina.⁽⁹¹⁾ Durch das geringere Infarktvolumen werden in der hinteren Strombahn auch weniger Gefäße ischämisch geschädigt. Folglich könnte auch die Wahrscheinlichkeit, dass Blut aus einem geschädigten Gefäß austritt, sinken.

Bisherige Studien zeigten nach intraarterieller Schlaganfallbehandlung keinen Altersunterschied zwischen Patienten mit und ohne Hyperdensität.^(92, 93) Auch in unserem deskriptiven Vergleich zwischen besagten Gruppen fand sich kein signifikanter Altersunterschied, obgleich Patienten, bei denen sich keine Hyperdensitäten entwickelten, geringfügig älter waren [$72,47 \pm 13,80$ (Patienten ohne Hyperdensität) vs. $70,94 \pm 12,92$ (Patienten mit Hyperdensität, $U=12610,50$; $z=-1,63$; $p=0,10$]. Dennoch zeigte sich in der Regression bezüglich des Auftretens intraparenchymaler Hyperdensitäten ein signifikanter Unterschied zugunsten der älteren Patienten.

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus deskriptivem Vergleich und Regression lässt sich durch das unterschiedliche statistische Vorgehen erklären, zumal die Regression eine Vielzahl an Faktoren berücksichtigt.

Aufgrund des geringen Altersunterschiedes zwischen den Gruppen im deskriptiven Vergleich und in Ermangelung einer pathophysiologischen Erklärung für das häufigere Auftreten von Hyperdensitäten bei jüngeren Menschen ist ein relevanter Einfluss des Alters jedoch fraglich.

4.2.2 Einflüsse auf die Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten

In unserer Regression zur Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten konnte nur für zwei der Variablen ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden: Das Vorliegen einer Hyperlipidämie (11,45% vs. 21,51%) und die Durchleuchtungsdauer (21,11 min. vs. 29,41 min.). Mögliche Erklärungen für den Einfluss der beiden Variablen wurden bereits zuvor thematisiert.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigen Studien, dass subarachnoidale Hyperdensitäten häufiger auftreten, wenn eine Intervention länger dauert und mehr Rekanalisationsversuche benötigt wurden – also bei schwierigen Interventionen.⁽⁹⁴⁾

4.2.3 Einflüsse auf die Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten

Zwei Variablen beeinflussten das Volumen intraparenchymaler Hyperdensitäten in unserer Untersuchung signifikant: Bei Patienten ohne Hyperlipidämie (26,55 ml vs. 10,99 ml), sowie bei Patienten unter Gerinnungshemmung (11,66 ml vs. 2,55 ml) traten postinterventionell größere Hyperdensitäten auf.

Insbesondere das Risiko für sehr große Hyperdensitäten (> 40 ml) war für Patienten unter Gerinnungshemmung drastisch (um das sechsfache) erhöht.

Tirofiban war in unserer Untersuchung der einzige Gerinnungshemmer, für den als Einzelsubstanz der Nachweis signifikant größerer Hyperdensitäten als bei Patienten ohne Gerinnungshemmer gelang. Dies könnte daran liegen, dass Tirofiban durch die Hemmung der gemeinsamen Endstrecke von intrinsischer- und extrinsischer Gerinnung sehr potent wirkt.^(95, 96) Allerdings war Tirofiban auch der häufigste Gerinnungshemmer in unserer Studie, sodass der Nachweis signifikant größerer Hyperdensitäten höchstwahrscheinlich aus statistischen Gründen nur für Tirofiban erbracht werden konnte. Letztlich war das durchschnittliche Hyperdensitätenvolumen unter Tirofiban mit 20,82 ml ohnehin so klein, dass nur in wenigen Fällen von einem relevanten Einfluss auf das neurologische *Outcome* auszugehen ist. Darüberhinaus wurde Tirofiban nur dann eingesetzt, wenn bei der Intervention Stents implantiert werden mussten, sodass die dringende Indikation zur Gerinnungshemmung gegeben war, um eine Stentthrombose zu verhindern.

Obwohl aus anderen Untersuchungen bekannt ist, dass die verschiedenen Gerinnungshemmer die Größe intrakranieller Blutungen unterschiedlich stark beeinflussen (z.B. wurden unter Vitamin K-Antagonisten größere Blutungen beobachtet als unter NOAKs)⁽⁹⁷⁾ und sich die Hyperdensitätengrößen in unserer Studie abhängig vom Gerinnungshemmer deutlich unterschieden (s. Tabelle 11), fand sich zwischen den Hyperdensitäten unter den jeweiligen Einzelsubstanzen kein signifikanter Größenunterschied.

4.3 Einflüsse auf den neurologischen Verlauf

1. Einfluss von Hyperdensitäten auf den neurologischen Verlauf

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Einfluss von Hyperdensitäten auf den neurologischen Verlauf stark von deren Größe bzw. Ausdehnung abhängt:

Kleine intraparenchymale Hyperdensitäten, die das Korrelat lokaler Schrankenstörungen oder Einblutungen in das Infarktareal darstellen, verschlechtern den neurologischen Verlauf der Patienten offenbar kaum, da sie die Funktion des umliegenden, nicht ischämisch geschädigten Parenchyms nicht in relevantem Maße beeinträchtigen.

Größere (intraparenchymale) Hyperdensitäten gingen hingegen mit einem deutlich schlechteren neurologischen Verlauf einher. Da diese dem bildmorphologischen Korrelat von (möglicherweise raumfordernden) Blutungen oder großer infarzierter Areale entsprechen, können sie neben dem größeren unmittelbaren Schaden auch die Funktion des umliegenden, primär noch intakten Parenchyms beeinträchtigen. Unabhängig von der Hyperdensitätengröße war der klinische Verlauf von Patienten mit intraparenchymalen Hyperdensitäten deutlich schlechter als bei Patienten ohne Hyperdensität (Verbesserung im NIHSS: 5,83 vs. 2,83 Punkte; mRS: 1,36 vs. 0,87 Punkte)

Für die Schlaganfallbehandlung mittels intraarterieller Thrombolyse konnte bereits gezeigt werden, dass Hyperdensitäten mit schlechteren klinischen Verläufen assoziiert sind.⁽⁷²⁾

In den beiden bislang publizierten Studien zum Einfluss von Hyperdensitäten auf das *Outcome* nach mechanischer Thrombektomie (Stand 25.08.2019), fanden nur Chen *et al.* einen signifikanten Einfluss postinterventioneller Hyperdensitäten.^(70, 98)

Keine der beiden Studien berücksichtigte jedoch den Zusammenhang zwischen Volumen der Hyperdensität und neurologischer Entwicklung.

Bei subarachnoidalen Hyperdensitäten hängt das *Outcome* vermutlich ebenfalls von der Ausdehnung des Befundes ab: Patienten mit subarachnoidalen Hyperdensitäten im Bereich des Infarktareals zeigten deutlich bessere neurologische Verläufe als Patienten, deren Hyperdensitäten sich über das Infarktareal hinaus erstreckten (Verbesserung um $5,17 \pm 4,59$ vs. $2,67 \pm 4,14$ NIHSS-Punkte im Verlauf). Der lokale Austritt kleiner Mengen Blut oder Kontrastmittel aus dem Gefäß könnte für den klinischen Zustand also weniger relevant sein, als ausgeprägte Blut- bzw. Kontrastmittel-Ansammlungen im Subarachnoidalraum. Zwischen Patienten mit lokalen und ausgedehnten subarachnoidalen Hyperdensitäten konnte in unserer Arbeit jedoch kein signifikanter Unterschied im neurologischen Verlauf nachgewiesen werden (Unterschied im NIHSS: $p=0,22$; mRS: $p=0,11$).

Patienten mit subarachnoidalen Hyperdensitäten hatten aber insgesamt einen signifikant schlechteren neurologischen Verlauf im mRS ($p=0,03$) als Patienten ohne Hyperdensitäten. Im Verlauf des NIHSS unterschieden sich Patienten mit und ohne subarachnoidale Hyperdensitäten nicht signifikant, was wohl der Kombination aus insgesamt geringer Inzidenz subarachnoidaler Hyperdensitäten und der Tatsache, dass NIHSS-Werte häufiger als mRS-Werte fehlten, geschuldet ist ($p=0,26$).

Nikoubashman *et al.* fanden keinen signifikanten Einfluss von subarachnoidalen Hyperdensitäten auf den mRS. Allerdings wurde im Gegensatz zu unserer Studie nicht der Verlauf des mRS zwischen Aufnahme und Entlassung, sondern der mRS von Patienten mit und ohne subarachnoidale Hyperdensitäten zum Zeitpunkt der Entlassung und nach drei Monaten verglichen.⁽⁹⁴⁾ Weitere Studien legen nahe, dass subarachnoidale Hyperdensitäten den klinischen Verlauf nicht relevant beeinträchtigen^(70, 99)

Jedoch waren die untersuchten Patientengruppen in allen genannten Studien sehr klein und keine der Studien berücksichtigte das Ausmaß der Hyperdensitäten.

Aufgrund der schwachen Evidenz unserer Ergebnisse können nur Vermutungen über den Einfluss von subarachnoidalen Hyperdensitäten auf den klinischen Verlauf angestellt werden. Um den Einfluss subarachnoidaler Hyperdensitäten sicher zu beurteilen, werden weitere Untersuchungen benötigt.

2. Einfluss weiterer Faktoren auf den neurologischen Verlauf

Der klinische Zustand verbesserte sich in unserer Studie bei jungen Patienten mit kurzen Durchleuchtungszeiten und hohen NIHSS-Werten bei Aufnahme am deutlichsten.

Die Altersspanne bei Schlaganfall-Patienten ist in unserer Studie wie auch im klinischen Alltag sehr groß. Das Patientenalter könnte daher eine wichtige Rolle für den klinischen Verlauf nach einem Schlaganfall spielen.

Eine Vielzahl an Studien kommt zu dem Ergebnis, dass sich der klinische Zustand älterer Patienten nach einem Schlaganfall weniger verbessert als der jüngerer Patienten. In den meisten Arbeiten fiel der Einfluss des Alters gering bis moderat aus.^(100, 101) Andere Studien fanden überhaupt keinen signifikanten (altersabhängigen) Unterschied.⁽¹⁰²⁾

Die unterschiedlichen Studienergebnisse lassen sich am ehesten durch die unterschiedliche Bewertung des *Outcomes* und die verschiedenen Beobachtungszeiträume begründen: Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde der klinische Verlauf meist nicht mittels NIHSS, sondern mittels Barthel-Index, *modified Rankin Scale* (mRS) oder *Functional Independence Measure Scale* (FIM) bewertet, was eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den Studien erschwert. Die *follow-up*-Zeiträume reichen vom Zeitpunkt der Krankenhausentlassung bis zu 6 Monaten nach dem Schlaganfall. Aspekte, die den Einfluss des Alters auf das neurologische *Outcome* erklären könnten, sind unter anderem die höhere Inzidenz von Komorbiditäten und die mit dem Alter abnehmende synaptische Plastizität.⁽¹⁰³⁾

Dass stark ausgeprägte neurologische Defizite bei der Aufnahme mit (absolut gesehen) deutlich besseren neurologischen Verläufen einhergehen, zeigen auch die Ergebnisse von Kugler *et al.*⁽¹⁰¹⁾ Wie bereits erwähnt bedeutet dies jedoch nicht, dass Patienten mit initial hohen NIHSS-Werten auch ein besseres funktionelles *Outcome* haben. Eher ist zu erwarten, dass bei diesen Patienten aufgrund des ausgeprägten neurologischen Defizits das Potential, eine deutliche Verbesserung im NIHSS zu erreichen, größer ist. Das relative neurologische Verbesserungspotential ist bei stark betroffenen Patienten aber wahrscheinlich ähnlich dem von Patienten mit geringer ausgeprägten Defiziten bei Aufnahme. Andererseits können hohe NIHSS-Werte Zeichen eines fortgeschrittenen Infarktgeschehens sein und so ein geringeres Erholungspotential anzeigen.

In unserer Studie war der NIHSS bei Krankenhaus-Aufnahme der wichtigste Prädiktor für den (absoluten) neurologischen Verlauf (gemessen in der Veränderung des NIHSS).

Auch die Durchleuchtungsdauer hatte in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf den neurologischen Verlauf und soll im folgenden Abschnitt als eigener Punkt diskutiert werden.

4.4 Unterschiede in der Interventions-/ Durchleuchtungsdauer und deren Einfluss auf den neurologischen Verlauf

Die Interventionsdauer stellt einen der wichtigsten Unterschiede zwischen Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie dar. Aktuelle Studien gehen von deutlich kürzeren Interventionen aus, wenn durch alleinige Aspiration eine Rekanalisation des Gefäßes erreicht werden konnte.^(52, 104) Es müssen jedoch auch die Fälle berücksichtigt werden, in denen nach frustrierender Aspiration Stent-Retriever als *Rescue*-Therapie eingesetzt wurden. In solchen Fällen ist von einer insgesamt längeren Interventionsdauer auszugehen. Der Umgang mit dieser Konversion von Aspirations- zu Stent-Retriever-Thrombektomien ist eine der relevantesten Limitationen dieser Arbeit (s. Limitationen und Stärken der Studie). Aber auch unter Berücksichtigung der eingeschränkten Beurteilbarkeit ist aufgrund der Deutlichkeit der Unterschiede in der Durchleuchtungsdauer zwischen den Behandlungsmethoden von einer kürzeren Interventionsdauer bei alleiniger Aspiration auszugehen.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse unserer Regression, dass längere Durchleuchtungszeiten mit einem schlechteren neurologischen Verlauf assoziiert sind. Dies ist bekanntermaßen der Tatsache geschuldet, dass insbesondere komplizierte und frustrane Interventionen, die mit einem schlechteren neurologischen Verlauf einhergehen, regelhaft länger dauern. Lange Interventionsdauern sind nachweislich mit häufigeren Komplikationen wie intrakraniellen Blutungen und einem schlechten neurologischen *Outcome* assoziiert. ⁽¹⁰⁵⁾

Trotz der kürzeren Durchleuchtungsdauer (und mutmaßlich kürzeren Interventionsdauer) bei alleiniger Aspiration beeinflusste die gewählte Behandlungsmethode in unserer Studie den klinischen Verlauf nicht.

4.5 Limitationen und Stärken der Studie

Insgesamt wurden 346 Patienten in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Damit ist unsere Studienkohorte im Vergleich zu Studien mit ähnlicher Fragestellung relativ groß. Für jeden Patienten wurde eine Vielzahl an Variablen erhoben. So konnte zum einen der Einfluss dieser Variablen auf Hyperdensitäten und das neurologische *Outcome* untersucht, und zum anderen ausgeschlossen werden, dass eine der Variablen als Störfaktor die statistische Auswertung beeinflusst. Der deskriptive Vergleich der beiden Behandlungsgruppen konnte zeigen, dass mit Ausnahme der Durchleuchtungszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Aspirations- und Stent-Retriever-Patienten vorlagen und ein Vergleich der Gruppen sinnvoll möglich ist. Standardisierte Vorgehensweisen bei diskrepanten Angaben bzw. mehreren Kontroll-Untersuchungen ermöglichen eine gute Reproduzierbarkeit.

Die wohl relevanteste Limitation unserer Studie ist, dass wenn durch alleinige Aspiration kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden konnte, Stent-Retriever als *Rescue*-Therapie eingesetzt wurden und die Intervention in der Auswertung folglich als Stent-Retriever-Thrombektomie gewertet wurde. Dies birgt folgende Probleme:

Dass eine primäre Aspirations-Thrombektomie durch den Einsatz eines Stent-Retrievers erweitert wurde, kam häufig vor. In der Folge war die Stent-Retriever-Kohorte (n = 291) deutlich größer als die Aspirations-Kohorte (n = 55).

Dieses zahlenmäßige Ungleichgewicht zwischen den Gruppen, welches ein bekanntes Problem in Vergleichsstudien zu Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomien darstellt, führte zu einer Einschränkung der statistischen Aussagekraft einiger Analysen. Von diesen Einschränkungen waren vor allem seltene Ereignisse (z.B. subarachnoidale Hyperdensitäten) betroffen.

Weiterhin könnten besonders schwierige Interventionen (mit entsprechend mutmaßlich schlechterem *Outcome*, längeren Durchleuchtungsdauern und höherer Inzidenz von Hyperdensitäten) häufiger als Stent-Retriever-Thrombektomie gewertet worden sein. Außerdem lässt sich nach einem Wechsel der Behandlungsmethode nicht differenzieren, welchen Einfluss die vor Einbringen des Stent-Retrievers durchgeführte Aspiration (z.B. auf das neurologische *Outcome*) hatte.

In der vorliegenden Studie wurde nicht die Interventions-, sondern die Durchleuchtungsdauer bestimmt. Die Erhebung der Interventionsdauer wäre zwar (durch Bestimmung der zeitlichen Differenz zwischen erster und letzter Bildserie) möglich gewesen, würde jedoch auch durch Faktoren beeinflusst, die nicht unbedingt mit der Komplexität der Intervention zusammenhängen. Ein Beispiel hierfür wäre die Intubation eines Patienten mit neurologischer Verschlechterung während der Intervention. Wird die Intubation während der Intervention durchgeführt, verlängert sich hierdurch die Interventions-, nicht aber die Durchleuchtungsdauer. Dass die Verzögerung der Intervention durch die Intubation und nicht durch die Komplexität der Intervention verursacht wurde, ließe sich aus der Interventionsdauer jedoch nicht ableiten. Die Durchleuchtungsdauer könnte also konkretere Hinweise auf die Komplexität einer Thrombektomie liefern als die Interventionsdauer. Letztlich ist aber ohnehin von einer starken Korrelation zwischen Interventions- und Durchleuchtungsdauer auszugehen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Thrombektomie-Studien wurde nicht das Auftreten intrakranieller Blutungen, sondern das Auftreten von Hyperdensitäten untersucht. Zwischen Schrankenstörung und Blutung wurde nicht differenziert. Da nur wenige andere Studien die Inzidenz von Hyperdensitäten untersuchten, ohne zwischen Blut und Schrankenstörung zu unterscheiden, ist ein direkter Vergleich zu anderen Studien in einigen Aspekten schwierig.

Eine weitere wichtige Schwäche der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Studiendesign:

Die Entscheidung, ob initial Aspirations-Versuche durchgeführt wurden, lag beim Interventionalisten. Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt. Sollten beispielsweise Patienten mit kompliziertem Zugangsweg häufiger mit einer der beiden Behandlungsoptionen therapiert worden sein, könnte eine Fehleinschätzung des neurologischen Verlaufes und des Auftretens von Hyperdensitäten die Folge sein (Selektionsbias). Die Erfahrung des Interventionalisten, sowie die Uhrzeit, zu der die Intervention durchgeführt wurde (reguläre Arbeitszeit vs. Dienstzeit), wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wird die Vergleichbarkeit zu anderen Studien dadurch erschwert, dass im Gegensatz zu den meisten Untersuchungen keine Aspirationspumpe eingesetzt, sondern im Regelfall manuell aspiriert wurde.

Die statistische Auswertung wurde durch fehlende Angaben (z.B. fehlender mRS bei Aufnahme) erschwert. Durch standardisierte Telefoninterviews konnten aber Teile der fehlenden Daten erhoben werden. Außerdem wurden die Interventionalisten durch den retrospektiven Studienansatz nicht in ihrem Vorgehen beeinflusst, sodass die Auswertung praxisnahe Ergebnisse liefert.

4.6 Fazit

Die Inzidenz intraparenchymaler Hyperdensitäten war mit jeweils ca. 40% nach Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie etwa gleich und entspricht näherungsweise den ermittelten Inzidenzen aus der ASTER-Studie.

Die Hyperdensitäten, die jeweils nach Aspirations- und Stent-Retriever-Thrombektomie auftraten, unterschieden sich auch in ihrer Größe nicht signifikant.

Dass sich die Behandlungsmethoden hinsichtlich des Auftretens und der Größe intraparenchymaler Hyperdensitäten nicht relevant unterscheiden, liegt am ehesten daran, dass besagte Hyperdensitäten primär das Korrelat einer gestörten Blut-Hirn-Schranke darstellen und nicht direkt auf die Intervention an sich zurückzuführen sind.

Subarachnoidale Hyperdensitäten traten in unserer Untersuchung in der Aspirations-Gruppe etwas seltener auf als in der Stent-Retriever-Gruppe (10,91% vs. 17,71%); die Unterschiede zwischen den Gruppen erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Die Studienlage hierzu ist bislang widersprüchlich: Während einige Studien keinen Unterschied im Auftreten von subarachnoidalen Blutungen bzw. Hyperdensitäten fanden, beschrieben andere Studien signifikant geringere Raten subarachnoidaler Hyperdensitäten nach alleiniger Aspiration. Es werden weitere Untersuchungen benötigt, um eine endgültige Aussage treffen zu können.

Einen Erklärungsansatz für höhere Inzidenzen subarachnoidaler Hyperdensitäten nach Stent-Retriever-Thrombektomien könnte die stärkere mechanische Beanspruchung des Gefäßes bei Einsatz eines Stent-Retrievers liefern.

Der Einfluss von Hyperdensitäten auf das neurologische *Outcome* hängt von Größe (bzw. Ausmaß) und Lokalisation der Hyperdensität ab.

Kleine intraparenchymale Hyperdensitäten beeinflussen das klinische *Outcome* wenig, größere Hyperdensitäten sind dagegen für die klinische Entwicklung durchaus relevant. Zu diskutieren ist an dieser Stelle sowohl der größere unmittelbare Effekt großer Läsionen, als auch die zunehmende Beeinträchtigung des umgebenden, nicht primär ischämisch geschädigten Parenchyms.

Subarachnoidale Hyperdensitäten hatten in unserer Studie insgesamt einen etwas geringeren Einfluss auf das neurologische *Outcome* als intraparenchymale Hyperdensitäten. Ausgedehnte subarachnoidale Hyperdensitäten beeinträchtigten das neurologische *Outcome* der Patienten deutlicher als lokale Hyperdensitäten. Ein signifikanter Unterschied zwischen lokalen und ausgedehnten subarachnoidalen Hyperdensitäten konnte in unserer Studie jedoch (vermutlich Fallzahlbedingt) nicht gezeigt werden.

Von den Studienlimitationen sind insbesondere das retrospektive Studiendesign, sowie der Umgang mit einem Wechsel von Aspirations- zu Stent-Retriever-Thrombektomie zu erwähnen.

Letztlich kann ein initialer Aspirations-Versuch bei gleichwertigen klinischen Ergebnissen und ähnlichen Komplikationsraten wie die Stent-Retriever-Thrombektomie materielle und zeitliche Ressourcen sparen.

Bei ausbleibendem Erfolg einer primären Aspirations-Thrombektomie ist der Interventionalist aber nach wie vor auf den Stent-Retriever angewiesen, welcher daher in der interventionellen Therapie nicht wegzudenken ist. Das zahlenmäßige Verhältnis von Stent-Retriever- zu Aspirations-Thrombektomien in dieser Studie belegt dies eindrucksvoll.

5. Quellenverzeichnis

1. Hacke W. Neurologie. 14. Heidelberg: Springer; 2015. p. 183, 91, 92.
2. Vogl TJ. Diagnostische und interventionelle Radiologie. Vogl TJ, Balzer JO, editors. Berlin u.a.: Springer; 2011.
3. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(26):467-73.
4. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
5. Diener HC, Allenberg JR. Schlaganfall: Thieme; 2004.
6. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. Thieme; 2013. p. 143.
7. Reith W. Gehirn. In: Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ, editors. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 121,2.
8. Fiehler J, Gerloff C. Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Deutsches Arzteblatt*. 2015;Jg 112(49):830-5.
9. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, editor. Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 218.
10. Schlaganfallgesellschaft D. Stroke Units Übersicht 2018 [cited 2018 15.10.]. Available from: <http://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html>.
11. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1584-6.
12. Neurologie DGf. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015) [Leitlinie]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2016 [cited 2017 20.11.2017]. Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>.
13. von Kummer R, Gerber J. IMS-3, SYNTHESIS, and MR RESCUE: No Disaster, but Down to Earth. *Clinical neuroradiology*. 2013;23(1):1-2.
14. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke*. 1999;30(12):2602-5.
15. 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.
16. Friedrich B, Gawlitza M, Fahnert J, Quaschling U, Kahn T, Lobsien D, et al. Interventional Ischemic Stroke Treatment--A (R)evolution. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2016;188(3):259-67.
17. Balasubramanian A, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Evolution of Endovascular Therapy in Acute Stroke: Implications of Device Development. *Journal of stroke*. 2015;17(2):129-30.
18. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke*. 2010;41(11):2559-67.
19. Broussalis E, Trinka E, Hitzl W, Wallner A, Chroust V, Killer-Oberpfalzer M. Comparison of stent-retriever devices versus the Merci retriever for endovascular treatment of acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(2):366-72.
20. Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P. Mechanical Thrombectomy after IMS III, Synthesis, and MR-RESCUE. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(9):1671-2.

21. Bishop BM. Endovascular Interventions for Acute Ischemic Stroke: A Review of Recent Trials. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(3):220-3.
22. Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P. Mechanical thrombectomy after IMS III, synthesis, and MR-RESCUE. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(9):1672-3.
23. 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. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9849):7-11.
24. Bishop BM. Endovascular Interventions for Acute Ischemic Stroke: A Review of Recent Trials. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(3):223-5.
25. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2907.
26. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *Journal of stroke*. 2018;20(3):293-6.
27. Diener HC, Foerch C, Riess H, Rother J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):678,83.
28. Eggers CCJ, Bocksrucker C, Seyfang L. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke - evidence from the Austrian Stroke Unit Registry. *European journal of neurology*. 2017;24(6):783-4.
29. 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.
30. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England journal of medicine*. 2018;378(1):11-21.
31. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):708-18.
32. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *The Lancet Neurology*. 2011;10(11):1009-11.
33. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 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*. 2018;49(3):e71.
34. Lavine SD, Cockroft K, Hoh B, Bambakidis N, Khalessi AA, Woo H, et al. Training Guidelines for Endovascular Ischemic Stroke Intervention: An International Multi-Society Consensus Document. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(4):E32-4.
35. White PM, Bhalla A, Dinsmore J, James M, McConachie N, Roffe C, et al. Standards for providing safe acute ischaemic stroke thrombectomy services (September 2015). *Clinical radiology*. 2017;72(2):175.e3.
36. Smith WS. Safety of Mechanical Thrombectomy and Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. Results of the Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Trial, Part I. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(6):1178.
37. Madjidyar J, Hermes J, Freitag-Wolf S, Jansen O. Stent-thrombus interaction and the influence of aspiration on mechanical thrombectomy: evaluation of different stent retrievers in a circulation model. *Neuroradiology*. 2015;57(8):794-5.
38. Chueh JY, Kuhn AL, Puri AS, Wilson SD, Wakhloo AK, Gounis MJ. Reduction in distal emboli with proximal flow control during mechanical thrombectomy: a quantitative in vitro study. *Stroke*. 2013;44(5):1396-401.

39. Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(3):525-9.
40. Abou-Chebl A, Yeatts SD, Yan B, Cockroft K, Goyal M, Jovin T, et al. Impact of General Anesthesia on Safety and Outcomes in the Endovascular Arm of Interventional Management of Stroke (IMS) III Trial. *Stroke*. 2015;46(8):2142-8.
41. Berkhemer OA, Van den Berg LA, Fransen PSS, Beumer D, Lingsma HF, van Zwam WH, et al. Impact of general anesthesia on treatment effect in the mr clean trial a post-hoc analysis International Stroke Conference 2015 - Nashville, USA2015 [cited 2017 29.11.]. Available from: http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_471851.pdf.
42. Longnecker DE. Effects of general anesthetics on the microcirculation. *Microcirculation, endothelium, and lymphatics*. 1984;1(2):129-50.
43. Schonenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(19):1986-96.
44. Turowski B. *Neuroradiologie Scan Thieme*; 2013.
45. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1095.
46. Young FB, Weir CJ, Lees KR. Comparison of the National Institutes of Health Stroke Scale with disability outcome measures in acute stroke trials. *Stroke*. 2005;36(10):2187-92.
47. Shireman TI, Wang K, Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, et al. Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2017;48(2):379-87.
48. Turk AS, Turner R, Spiotta A, Vargas J, Holmstedt C, Ozark S, et al. Comparison of endovascular treatment approaches for acute ischemic stroke: cost effectiveness, technical success, and clinical outcomes. *Journal of neurointerventional surgery*. 2015;7(9):668.
49. Lapergue B, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(5):443-52.
50. Turk AS, 3rd, Siddiqui A, Fifi JT, De Leacy RA, Fiorella DJ, Gu E, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10175):998-1008.
51. Stapleton CJ, Torok CM, Patel AB. 110 Noninferiority of a Direct Aspiration First-Pass Technique vs Stent Retriever Thrombectomy in Emergent Large-Vessel Intracranial Occlusions. *Neurosurgery*. 2016;63 Suppl 1:146-7.
52. Maegerlein C, Prothmann S, Lucia KE, Zimmer C, Friedrich B, Kaesmacher J. Intraprocedural Thrombus Fragmentation During Interventional Stroke Treatment: A Comparison of Direct Thrombus Aspiration and Stent Retriever Thrombectomy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2017;40(7):987-93.
53. Jadhav AP, Aghaebrahim A, Horev A, Giurgiutiu DV, Ducruet AF, Jankowitz B, et al. Stent Retriever-Mediated Manual Aspiration Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Interventional neurology*. 2017;6(1-2):21.
54. Chueh JY, Puri AS, Wakhloo AK, Gounis MJ. Risk of distal embolization with stent retriever thrombectomy and ADAPT. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016;8(2):197-202.
55. Qin C, Shang K, Xu SB, Wang W, Zhang Q, Tian DS. Efficacy and safety of direct aspiration versus stent-retriever for recanalization in acute cerebral infarction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(41):e12770.

56. Prothmann S, Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Zimmer C, Kaesmacher J, Lucia K, et al. Aspiration thrombectomy in clinical routine interventional stroke treatment : Is this the end of the stent retriever era? *Clinical neuroradiology*. 2017.
57. Hesse AC, Behme D, Kemmling A, Zapf A, Hokamp NG, Frischmuth I, et al. Comparing different thrombectomy techniques in five large-volume centers: a 'real world' observational study. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017.
58. Sandercock P, Gubitz GJ, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(2):13.
59. Qureshi AI, Hussein HM, Abdelmoula M, Georgiadis AL, Janjua N. Subacute recanalization and reocclusion in patients with acute ischemic stroke following endovascular treatment. *Neurocritical care*. 2009;10(2):201.
60. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(1):50.
61. Payabvash S, Qureshi MH, Khan SM, Khan M, Majidi S, Pawar S, et al. Differentiating intraparenchymal hemorrhage from contrast extravasation on post-procedural noncontrast CT scan in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. *Neuroradiology*. 2014;56(9):739, 40.
62. Parrilla G, Garcia-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamorro J, Carrion E, Hernandez-Fernandez F, et al. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(9):1792, 4.
63. Kau T, Hauser M, Obmann SM, Niedermayer M, Weber JR, Hausegger KA. Flat detector angio-CT following intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: identification of hemorrhage and distinction from contrast accumulation due to blood-brain barrier disruption. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(9):1759-64.
64. Kim J-T, Heo S-H, Cho B-H, Choi S-M, Lee S-H, Park M-S, et al. Hyperdensity on non-contrast CT immediately after intra-arterial revascularization. *Journal of neurology*. 2012;259(5):938-40.
65. Yedavalli V, Sammet S. Contrast Extravasation versus Hemorrhage after Thrombectomy in Patients with Acute Stroke. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2017;27(6):570-6.
66. Phan CM, Yoo AJ, Hirsch JA, Nogueira RG, Gupta R. Differentiation of hemorrhage from iodinated contrast in different intracranial compartments using dual-energy head CT. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(6):1088-94.
67. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance. *Stroke*. 2001;32(9):2044.
68. Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(4):879.
69. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276-9.
70. Parrilla G, Garcia-Villalba B, Espinosa de Rueda M, Zamorro J, Carrion E, Hernandez-Fernandez F, et al. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(9):1791-6.
71. Nikoubashman O, Reich A, Gindullis M, Frohnhofen K, Pjontek R, Brockmann MA, et al. Clinical significance of post-interventional cerebral hyperdensities after endovascular mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*. 2014;56(1):41-50.

72. Yoon W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, Park JG, Kang HK. Contrast Enhancement and Contrast Extravasation on Computed Tomography After Intra-Arterial Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004;35(4):876-81.
73. Prothmann S, Friedrich B, Boeckh-Behrens T, Zimmer C, Kaesmacher J, Lucia K, et al. Aspiration thrombectomy in clinical routine interventional stroke treatment. *Clinical neuroradiology*. 2018;28(2):217-24.
74. Nikoubashman O, Reich A, Pjontek R, Jungbluth M, Wiesmann M. Postinterventional subarachnoid haemorrhage after endovascular stroke treatment with stent retrievers. *Neuroradiology*. 2014;56(12):1087-96.
75. Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Young ML, Fease JL, Scholz JM, Milner AM, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solendra or ADAPT techniques. *Journal of neurointerventional surgery*. 2016;8(11):1123-8.
76. Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017;9(8):743-9.
77. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology*. 2007;68(10):737-42.
78. Lin SF, Chao AC, Hu HH, Lin RT, Chen CH, Chan L, et al. Low Cholesterol Levels Increase Symptomatic Intracranial Hemorrhage Rates After Intravenous Thrombolysis: A Multicenter Cohort Validation Study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2018.
79. Vauthey C, de Freitas GR, van Melle G, Devuyt G, Bogousslavsky J. Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology*. 2000;54(10):1944-9.
80. Bjorkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(5):806-15.
81. Morisaki N, Shinomiya M, Mizobuchi M, Fujiyama Y, Sasaki N, Shirai K, et al. Lipid metabolism in the aorta and the brain microvessels of rabbits on high cholesterol diet. *Artery*. 1982;11(3):225-37.
82. Montaner J. Cholesterol Measured Before Stroke Thrombolysis Is Not Associated With Tissue Plasminogen Activator-Related Hemorrhagic Transformation. *Stroke*. 2008;39(1):e6-e.
83. Scheitz JF, Seiffge DJ, Tutuncu S, Gensicke H, Audebert HJ, Bonati LH, et al. Dose-related effects of statins on symptomatic intracerebral hemorrhage and outcome after thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(2):509-14.
84. Martinez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, Marin R, Suarez-Calvet M, Sainz MP, Alejandre A, et al. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis. *Journal of neurology*. 2012;259(1):111-8.
85. Alvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribo M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2007;38(3):1076-8.
86. Scheitz JF, Maclsaac RL, Abdul-Rahim AH, Siegerink B, Bath PM, Endres M, et al. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology*. 2016;86(17):1590-6.
87. Restrepo L, Bang OY, Ovbiagele B, Ali L, Kim D, Liebeskind DS, et al. Impact of hyperlipidemia and statins on ischemic stroke outcomes after intra-arterial fibrinolysis and percutaneous mechanical embolectomy. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;28(4):384-90.
88. Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, Lyrer PA, Mattle HP, Georgiadis D, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. *Stroke*. 2011;42(9):2498-502.

89. Dornak T, Kral M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Burval S, et al. Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke*. 2015;10(8):1224-8.
90. Weber R, Minnerup J, Nordmeyer H, Eyding J, Krogias C, Hadisurya J, et al. Thrombectomy in posterior circulation stroke: differences in procedures and outcome compared to anterior circulation stroke in the prospective multicentre REVASK registry. *European journal of neurology*. 2019;26(2):299-305.
91. Payabvash S, Taleb S, Benson JC, McKinney AM. Acute Ischemic Stroke Infarct Topology: Association with Lesion Volume and Severity of Symptoms at Admission and Discharge. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(1):58-63.
92. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Parenchymal Hyperdensity on Computed Tomography After Intra-Arterial Reperfusion Therapy for Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2001;32(9):2042-8.
93. Kim JT, Heo SH, Cho BH, Choi SM, Lee SH, Park MS, et al. Hyperdensity on non-contrast CT immediately after intra-arterial revascularization. *Journal of neurology*. 2012;259(5):936-43.
94. Nikoubashman O, Reich A, Pjontek R, Jungbluth M, Wiesmann M. Postinterventional subarachnoid haemorrhage after endovascular stroke treatment with stent retrievers. *Neuroradiology*. 2014;56(12):1087-96.
95. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(21):1488-97.
96. Kochman W, Dobrzycki S, Nowak KS, Chlopicki S, Kralisz P, Prokopczuk P, et al. Safety and feasibility of a novel dosing regimen of tirofiban administered in patients with acute myocardial infarction with ST elevation before primary coronary angioplasty: a pilot study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2004;17(2):127-31.
97. Kellert L, Hametner C, Rohde S, Bendszus M, Hacke W, Ringleb P, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome. *Stroke*. 2013;44(5):1453-5.
98. Chen WH, Yi TY, Wu YM, Zhang MF, Lin DL, Lin XH. Parenchymal hyperdensity on C-arm CT images after endovascular therapy for acute ischaemic stroke predicts a poor prognosis. *Clinical radiology*. 2019.
99. Yoon W, Jung MY, Jung SH, Park MS, Kim JT, Kang HK. Subarachnoid Hemorrhage in a Multimodal Approach Heavily Weighted Toward Mechanical Thrombectomy With Solitaire Stent in Acute Stroke. *Stroke*. 2013;44(2):414-9.
100. Bindawas SM, Vennu V, Mawajdeh H, Alhaidary H. Functional outcomes by age after inpatient stroke rehabilitation in Saudi Arabia. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:1791-7.
101. Kugler C, Altenhoner T, Lochner P, Ferbert A. Does age influence early recovery from ischemic stroke? A study from the Hessian Stroke Data Bank. *Journal of neurology*. 2003;250(6):676-81.
102. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS one*. 2016;11(1):e0147287.
103. Todorova V, Blokland A. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Current neuropharmacology*. 2017;15(1):166-73.
104. Stapleton CJ, Leslie-Mazwi TM, Torok CM, Hakimelahi R, Hirsch JA, Yoo AJ, et al. A direct aspiration first-pass technique vs stentriever thrombectomy in emergent large vessel intracranial occlusions. *Journal of neurosurgery*. 2018;128(2):567-74.
105. Alawieh A, Pierce AK, Vargas J, Turk AS, Turner RD, Chaudry MI, et al. The golden 35 min of stroke intervention with ADAPT: effect of thrombectomy procedural time in acute ischemic stroke on outcome. *Journal of neurointerventional surgery*. 2018;10(3):213-20.
106. 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.

107. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
108. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire. *Stroke*. 2011;42(8):2276-9.

6. Anhang

Modified Rankin Scale (mRS) ⁽¹⁰⁶⁾

Maßzahl	Schwere der Behinderung
0	Keine Symptome
1	Trotz Symptomen keine relevante Einschränkungen im Alltag
2	Leichte Behinderung mit geringen Einschränkungen im Alltag, Patient kann sich ohne Hilfe versorgen
3	Mittelschwere Behinderung, Patient ist ohne Hilfe gehfähig, aber im Alltag hilfsbedürftig
4	Höhergradige Behinderung, Patient benötigt Hilfe beim Gehen und bei der Körperpflege
5	Schwere Behinderung mit Inkontinenz und Bettlägerigkeit, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod infolge des Schlaganfalls

Anhang 1: Die modified Rankin Scale ⁽¹⁰⁶⁾ beschreibt das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall.

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)⁽¹⁰⁷⁾

Kategorie	Beschreibung	Maßzahl
Bewusstseinszustand	Wach	0
	Somnolent	1
	Soporös	2
	Komatös	3
Bewusstsein – Fragen	Frage nach Alter des Patienten	Je 1 pro falsche Antwort
	Frage nach aktuellem Monat	
Bewusstsein – Befehle	Augen öffnen und schließen	Je 1 pro nicht befolgttem Befehl
	Faust öffnen und schließen	
Okulomotorik	Normal	0
	Partielle Blickparese	1
	Komplette- oder forcierte Blickparese	2
Gesichtsfeld	Normal	0
	Inkomplette Hemianopsie	1
	Hemianopsie	2
	Bilaterale Hemianopsie	3

Faziale Parese	Normale Mimik	0
	Geringe Parese	1
	Partielle Parese	2
	Vollständige Parese	3
Motorik der Arme (links/rechts)	Kein Absinken im Vorhalteversuch	0
	Absinken im Vorhalteversuch	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich	3
	Keine Bewegung	4
	Amputation oder Gelenkversteifung	9
Motorik der Beine (links/rechts)	Kein Absinken im Vorhalteversuch	0
	Absinken im Vorhalteversuch	1
	Anheben gegen Schwerkraft möglich	2
	Anheben gegen Schwerkraft nicht möglich	3
	Keine Bewegung	4
	Amputation oder Gelenkversteifung	9
Ataxie Extremitäten (Finger-Nase/ Ferse- Schienbein Versuch)	Keine Ataxie	0
	In einer Extremität	1
	In zwei Extremitäten	2
Sensibilität	Normal	0
	Sensibilitätsverlust (leicht - mittelschwer)	1
	Sensibilitätsverlust (schwer)	2
Sprache	Normal	0
	Aphasie (leicht – mittelschwer)	1
	Aphasie (schwer)	2
	Stumm, globale Aphasie	3
Dysarthrie	Keine	0
	Dysarthrie (leicht – mittelschwer)	1
	Dysarthrie (schwer)	2
	Intubation/mechanische Behinderung	9
Auslöschung und Nichtbeachtung	Kein Neglect	0
	Neglect in einer sensiblen Qualität	1
	Neglect in mehr als einer sensiblen Qualität	2
Summe		

Anhang 2: Die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) quantifiziert das neurologische Defizit von Schlaganfallpatienten. ⁽¹⁰⁷⁾

Patientenaufklärung –und Einverständnis zum standardisierten Telefoninterview zur Erhebung des *modified Rankin Score* (mRS)

Das Protokoll für die telefonische Einholung des Einverständnisses der betroffenen Person lautet:

Sehr geehrte(r) Herr/Frau (Name), im Rahmen einer medizinischen Dissertation würde ich Ihnen gerne ein paar kurze Fragen zu Ihrer Krankenhausbehandlung am xx.xx.2015/16 stellen.

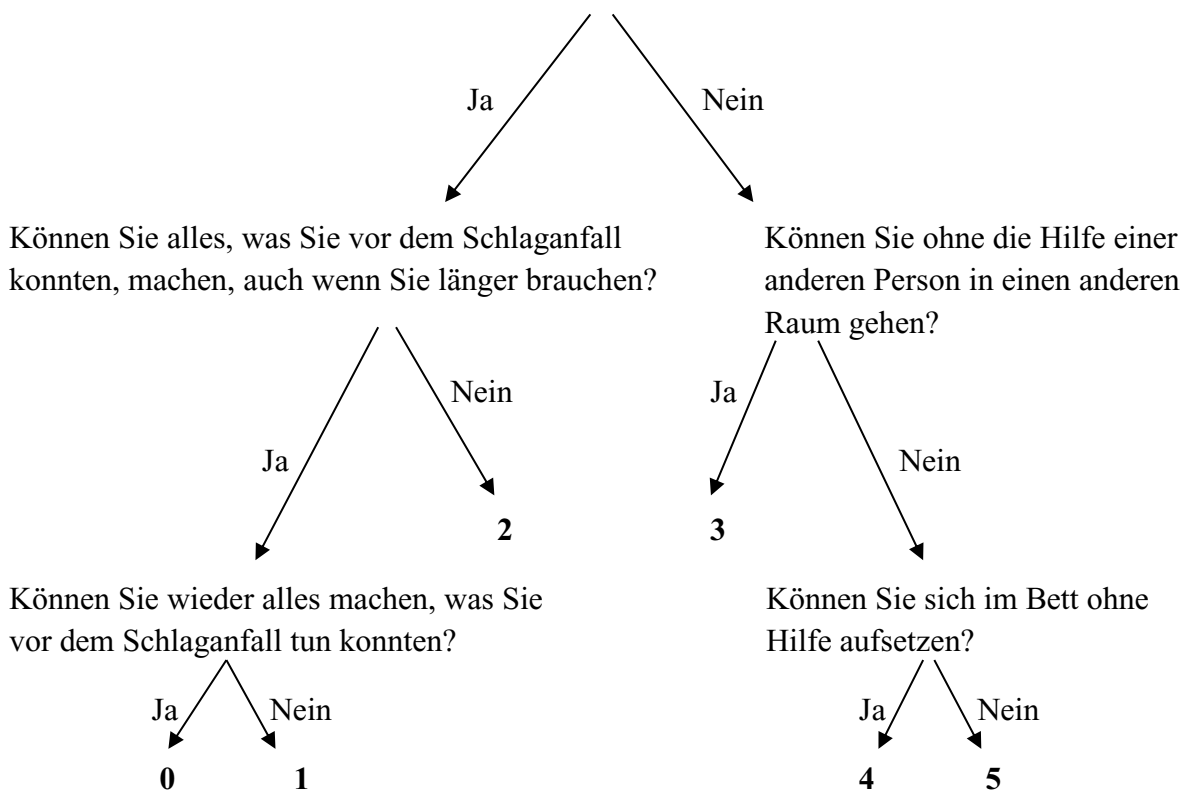
Die in diesem Telefonat erhobenen Daten würden, falls Sie damit einverstanden sind, pseudonymisiert ausgewertet und im Rahmen einer Doktorarbeit publiziert werden. Für Außenstehende besteht keine Möglichkeit für Rückschlüsse auf Ihre Person.

Sind Sie bereit, mir unter diesen Umständen kurz ein paar Fragen zu beantworten?

Anhang 3: Mit der obenstehenden Gesprächseinleitung wurde das Einverständnis der Patienten zum Telefoninterview und zur weiteren Verwertung der erhobenen Daten eingeholt. Die Patienten wurden über den Umgang und die Sicherheit der Daten aufgeklärt.

Simplified modified Rankin Scale Questionnaire ⁽¹⁰⁸⁾

Können Sie ohne die Hilfe weiterer Personen leben? Das würde bedeuten, dass Sie alleine fähig sind zu baden, auf Toilette zu gehen, einzukaufen, eine Mahlzeit zuzubereiten und zu sich zu nehmen, sowie finanzielle Belange zu verwalten?



Anhang 4: Der Simplified modified Rankin Scale Questionnaire stellt ein einfaches und valides Instrument zur telefonischen Erhebung des *modified Rankin Score* (mRS) dar. ⁽¹⁰⁸⁾

7. Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mich während Studium und Dissertation begleitet haben für die unentwegte Unterstützung

mit besonderem Dank an meine Familie und meine Partnerin Ronja, die mir stets den Rücken frei gehalten haben

sowie Frau Dr. May und Professor Dr. Turowski für die stets engagierte und herzliche Betreuung.